



HAL
open science

Mécanismes de prise de décision sous-tendant le choix de la drogue dans un modèle animal d'addiction

Youna Vandaele

► **To cite this version:**

Youna Vandaele. Mécanismes de prise de décision sous-tendant le choix de la drogue dans un modèle animal d'addiction. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0257 . tel-01204577

HAL Id: tel-01204577

<https://theses.hal.science/tel-01204577>

Submitted on 24 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : Sciences de la vie et de la santé

SPÉCIALITÉ : Neurosciences

Par Youna VANDAELE

**MECANISMES DE PRISE DE DECISION SOUS-TENDANT LE
CHOIX DE LA DROGUE DANS UN MODELE ANIMAL
D'ADDICTION**

Sous la direction de : Serge AHMED

Soutenue le 05/12/2014

Membres du jury :

M. AURIACOMBE, Marc – Professeur à l'université de Bordeaux
M. SOLINAS, Marcello – Directeur de recherche à l'université de Poitiers
M. BOUTREL, Benjamin – Maître de conférence à l'université de Lausanne
Mme FATSEAS, Mélina – Maître de conférence à l'université de Bordeaux

Président
Rapporteur
Rapporteur
Invité

*« Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies réponses ; c'est celui qui pose
les vraies questions »*

Claude Lévi-Strauss

A mon Lionel,

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Pr Marc Auriacombe, Dr Marcello Solinas et Dr Benjamin Boutrel, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être membres du jury. Merci à vous pour le temps que vous avez consacré à examiner, critiquer et évaluer mon travail de recherche. Merci également au Dr Mélina Fatseas pour l'intérêt qu'elle a porté à mes travaux de recherche, en acceptant d'être membre invité de ce jury.

Je remercie le Dr Erwan Bezar, directeur de l'institut des maladies neurodégénératives (IMN, UMR-5293) pour m'avoir accueilli au sein de son unité de recherche. Je remercie le personnel administratif de l'IMN pour les démarches administratives. Merci également à toute l'équipe d'Imétron pour l'assistance technique tout au long des expériences.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Serge Ahmed pour le soin, le temps, et l'énergie qu'il a apporté à ma formation au cours de ces 3 années. Un grand MERCI à vous pour votre encadrement, pour nos échanges passionnants, pour votre écoute, et pour la confiance que vous m'avez accordé. Je vous remercie d'avoir aiguisé mon sens critique, de m'avoir aidé à traverser les obstacles, de m'avoir guidé tout au long de mon parcours de thèse, et de m'avoir permis de faire mes premières armes dans la recherche... Merci pour m'avoir transmis votre amour pour la Science, votre rigueur scientifique, et votre intégrité. Je poursuivrai ma jeune carrière de scientifique avec ce précieux héritage et m'efforcerai de me montrer digne de votre enseignement. Merci pour tous.

Merci à ma « dream team », que je suis triste de quitter !!! Merci Karine pour tes bons conseils, pour ton aide toujours propice, et pour ta bonne humeur. Merci de m'avoir initiée à la chirurgie intracérébrale et de m'avoir montré quelques rudiments d'électrophysiologie. Merci pour les bons tuyaux pour ma recherche de post-doc, qui s'est finalement avérée très fructueuse ! Merci à toi Caroline pour ton attention, ton écoute, ta patience, et ton encadrement lors de mes premiers pas au labo. Merci d'être venue à la rescousse lors de mes premières chirurgies ! Merci à Paul et Audrey, mes joyeux compagnons de bureau et d'expérimentation. Paul, nos séances de chant à capela le samedi me manqueront. Audrey, ma « coloc » de salle expérimentale, ton escabeau métallique me manquera moins, mais nos matchs de badminton certainement ! Merci à tous pour cette super ambiance et pour votre esprit d'équipe. Ce fut un réel plaisir de travailler avec chacun d'entre vous !

Je tiens également à remercier tous les étudiants qui sont passé dans notre équipe au cours de ma thèse ; Sylvia, Medhi, Heather, Mathilde, Claire, et Luana. Merci Sylvia pour tes conseils et pour ces bons moments que l'on a passé à Milan. Thank you heather for your enthusiasm, for all your good advices and for all the writings in English you corrected for me. Meeting you was an enjoyable cultural sharing. You left this lab too soon and I'm sad you are not here for my defense... I look forward to seeing you again! Merci Mathilde; ce fut un plaisir de t'encadrer lors de ce stage de M1. Je te souhaite une excellente continuation !

Merci aux membres des autres équipes de l'IMN, et notamment aux titulaires et étudiants du bâtiment 1 pour cette atmosphère de travail agréable, et conviviale et pour tous ces moments de détente partagés. Je remercie également chaleureusement Romuald Nargeot et Morgane Lebon-Jego pour la riche expérience d'enseignement qu'ils m'ont fait partagés.

Enfin, merci à mes proches ; merci à mon Lionel de me suivre au bout du monde ! Merci à mes parents, mon papi, Benjamin et Gaëtane, Fabienne et Gilles. Merci Florian, Audrey et Fabienne pour la relecture ! Merci aux parents de Lionel qui nous ont bien aidés dans notre vie à Bordeaux. Merci aux amis de bordeaux, aux amis du nord, et à mes compagnons d'escalade ! Merci à vous tous pour m'avoir soutenu, supporté, et pour m'avoir offert de supers moments d'évasion.

Merci à tous d'avoir partagé avec moi cette riche et intense expérience humaine, professionnel et personnel que constitue la thèse...

Résumé

Titre: Mécanismes de prise de décision sous-tendant le choix de la drogue dans un modèle animal d'addiction.

L'addiction aux drogues d'abus est un désordre psychiatrique caractérisé par une consommation compulsive de toxiques, au détriment d'activités alternatives plus bénéfiques à long terme, et malgré les conséquences négatives associées. Cette psychopathologie est ainsi de plus en plus conceptualisée comme le résultat d'une prise de décision pathologique, et l'un des plus grands enjeux de la recherche en addiction est de comprendre les bases neurobiologiques et physiopathologiques de ce dysfonctionnement. Devant les contraintes éthiques, techniques et pratiques inhérentes aux études neurobiologiques chez l'homme, il est important d'utiliser en parallèle des modèles animaux d'addiction. Malheureusement, la validité de la plupart de ces modèles est incertaine. En effet, la prise de drogue est bien trop souvent étudiée dans une situation où la drogue est la seule récompense disponible. Ainsi, dans ces conditions, il est difficile de déterminer si l'animal s'auto-administre une drogue par compulsion, ou simplement parce qu'il n'a pas d'autre activité alternative valable. Une série d'expériences menées dans notre laboratoire depuis plusieurs années a montré que lorsqu'un choix est donné entre une injection intraveineuse de cocaïne ou d'héroïne et un accès à une boisson sucrée, la vaste majorité des rats préfèrent l'eau sucrée. Une minorité de rats persévère cependant dans le choix de la drogue au détriment de l'accès à la boisson sucrée, et constituerait ainsi une population d'individus vulnérables à l'addiction. Au cours de ma thèse, mon principal objectif a été d'étudier les déterminants du choix entre prise de drogue (cocaïne et héroïne) et récompense alternative. Mes travaux de recherche ont permis de déterminer les mécanismes de choix utilisés par le rat, en testant la validité prédictive relative de plusieurs modèles de prise de décision. J'ai également contribué à la mise en évidence d'une interaction forte entre le contexte de choix, les effets directs de la drogue et les capacités cognitives spécifiques au rat. Cette interaction exerce une influence considérable sur le choix de la drogue chez le rat. Cette découverte pourrait conduire à une réinterprétation des expériences de choix menées chez le rat et soulève aussi des interrogations importantes sur la validité relative des procédures de choix pour modéliser l'addiction aux drogues.

Mots clefs ; Addiction, choix, préférence, modèle animal, auto-administration, cocaïne, héroïne, sucre.

UMR 5293 - Institut des Maladies Neurodégénératives
Université de Bordeaux, zone Nord Bat 1A 3^{ème} étage,
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux

Abstract

Title: Decision making mechanisms underlying choice in an animal model of addiction.

Drug addiction is defined as a psychiatric disorder involving compulsive drug use, despite negative consequences, and is increasingly conceptualized as resulting from poor decision making with a preference bias towards the drug at the expense of other socially-valued behaviors. The most important challenge in current addiction research is to understand the physiopathology of this disorder. Animal models are important tools in addiction research, since they are less ethically and technically limited than human studies. However, preclinical research on drug addiction is typically performed in laboratory rats that are given ready access to drugs for intravenous self-administration but without other options. The lack of choice during drug access limits its validity for understanding the physiopathology of addiction. A series of studies from our laboratory has previously shown that when offered a mutually exclusive choice between pressing a lever to get sweet water or an alternative lever to receive an intravenous dose of cocaine or heroin, most rats prefer sweet water. Only a minority of rats persists in drug taking despite the availability of an alternative reward, and thus, appears to be more vulnerable to drug addiction. During my thesis, my main objective was to determine the psychological and behavioral determinants of choice between drugs of abuse (cocaine and heroin) and sweet water. This research allowed us to determine the decision-making processes underlying this choice, by testing the predictive validity of different decision-making models. Additionally, we evidenced a strong interaction between the choice setting, the drug' direct effects and rats' specific cognitive abilities that reliably influences drug choices in rats. This finding should lead to a novel interpretation of drug choice studies in rats and also raises important issues regarding the relative validity of choice procedures for modelling drug addiction.

Keywords: addiction; choice; preference; animal model, self-administration; cocaine; heroin; sweet

UMR 5293 - Institut des Maladies Neurodégénératives
Université de Bordeaux, zone Nord Bat 1A 3^{ème} étage,
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
RESUME	3
ABSTRACT	4
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
Partie I - L'addiction aux drogues : Concepts et prévalence	10
1. Définition et diagnostic de l'addiction	10
A. Etymologie	10
B. Définitions de l'addiction	10
a. Défaillance morale ou maladie ?	11
b. Un choix volontaire	14
c. Un désordre de choix	15
2. Prévalence de l'addiction et potentiel addictif des drogues d'abus	18
3. Etude de l'addiction chez l'homme ; quelles limites ?	20
Partie II - Modélisation de l'addiction chez l'animal	21
1 Modèles animaux de maladies psychiatriques	21
A. Notion de modèle animal	21
B. Critères d'évaluation de la validité d'un modèle	22
2. Modèles animaux ; de la prise de drogue... à la compulsion	24
A. Un bref historique sur l'évolution des modèles animaux d'addiction	24
B. Procédure de préférence conditionnée	26
C. Auto-administration de drogues	27
D. Un modèle d'addiction aux drogues : accès différentiel & escalade	31
a. Principe du modèle	31
b. Validation du modèle	33
3. L'importance du choix	36
Partie III - Procédures de choix et analyse de la préférence	38
1. Procédures de choix	38
A. Procédures de choix continu	39
a. Expériences de choix continu impliquant des psychostimulants	39
b. Expériences de choix continu impliquant des opiacés	40
B. Procédures de choix par essais discrets	41
a. Expériences de choix par essais discrets impliquant les psychostimulants	39
b. Expériences de choix par essais discrets impliquant les opiacés	44
2. Les facteurs déterminants de la préférence	45
A. Caractéristiques des récompenses	46
B. Espèces animales	47
C. Procédures de choix	47
a. Effets de la drogue sur la motivation pour la récompense alimentaire.	48

b. Effets de la drogue sur la motivation pour la drogue.	48
D. Préférence pour le goût sucré : une addiction inattendue ?	49
3. Stratégie de prise de décision	52
A. Modèle de choix délibératif	52
B. Modèle de choix séquentiel	53
4. Modéliser la prise de drogue dans une situation de choix inter-temporel	54
A. Etude de la prise de drogues malgré les conséquences négatives	55
B. Modélisable chez l'animal ?	56
a. Un horizon temporel restreint	56
b. Mémoire épisodique et prévision du futur	56
c. Une discontinuité Homme-Animal ?	59
OBJECTIFS DE LA THESE	60
RESULTATS	61
Article 1 : Investigation des processus de prise de décision sous-tendant le choix entre l'eau sucrée et la cocaïne chez le rat.	61
Article 2 : Mise en évidence d'une auto-administration contrainte et exclusive de drogue chez le rat	62
Revue : Addiction au sucre ; repousser les limites de l'analogie drogue-sucre.	64
DISCUSSION	65
Synthèse des principaux résultats	65
Interprétation de la préférence	69
Modéliser le choix de la drogue dans l'addiction	73
BIBLIOGRAPHIE	79

Liste des publications et communications

Publications:

Ahmed SH, Guillem K, **Vandaele Y** (2013) Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jul;16(4):434-9. ***Diffusion non autorisée***

Vandaele* Y, Cantin* L, Serre F, Vouillac-Mendoza, Ahmed SH (2014) Conditions for an inevitable transition to a locked-in state of exclusive drug self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*, en cours de soumission (* the first two authors contributed equally to this work). ***Diffusion non autorisée.***

Vandaele Y, Couraud M, Ahmed SH (2014) Probing the decision-making processes underlying choice between sweet water and cocaine in rats. En préparation. ***Diffusion non autorisée***

Communications:

Vandaele Y., Vouillac C., Ahmed, S.H. Incapacité du rat à limiter sa prise de drogue par anticipation des conséquences négatives. Communication orale 14^{ème} Journée Scientifique de l'Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé. Arcachon, France, Avril 2014

Vandaele Y., Vouillac C., Ahmed, S.H. Unlike humans, rats are unable to limit drug use in anticipation of its negative consequences on other activities. 9th FENS Forum of Neuroscience. Milan, Italy, July 2014.

Vandaele Y., Navailles S., Durand A., Guillem K., Ahmed S.H. Neuronal correlates of resilience to cocaine addiction in rats. Neuroscience 2011, the 44th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, November 2014.

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'addiction aux drogues d'abus selon le DSM-IV et le DSM-V	13
Figure 1 : Principe de l'Iowa Gambling task (IGT)	16
Figure 2 : Dégradation temporelle de la récompense chez des individus dépendants	17
Figure 3 : Usage de drogues illicites aux Etats-Unis en 2012.	19
Figure 4 : Potentiel addictif des différentes drogues d'abus.	20
Figure 5: Procédure de conditionnement de place chez le rat:	27
Figure 6 : Protocole d'auto-administration intraveineuse chez le rat	28
Figure 7 : Escalade de la consommation dans le modèle d'accès différentiel.	32
Figure 8 : Persistance du phénomène d'escalade de la consommation	33
Figure 9 : Extinction-réinstallation de la recherche de drogue après escalade	34
Figure 10 : Résistance à la suppression conditionnée après escalade	36
Figure 11 : L'environnement enrichi favorise l'extinction, et réduit la réinstallation de la recherche de cocaïne.	38
Figure 12 : Préférence dans une procédure classique de choix continu	40
Figure 13 : Procédure de choix par essais discrets chez le rat.	43
Figure 14 : Préférence pour l'héroïne dans une procédure de choix par essais discrets	45
Figure 15 : Action de la saccharine (Sacc), de la cocaïne (Coc) et de l'héroïne (Her) sur le système dopaminergique (DA).	51
Figure 16 : Latences de réponse en fonction de la valeur relative de l'option	54
Figure 17 : Effet de contraste anticipatoire négatif chez le rat.	58
Figure 18 : Contrôle des effets directs de la cocaïne et préférence	68
Figure 19 : Préférence pour l'eau chez des rats en privation hydrique	69

Liste des abréviations

AAIV :	Auto-Administration Intraveineuse
ACC :	Noyau Accumbens
APA :	American Psychiatric Association
ATV :	Aire Tegmentale Ventrale
Coc :	Cocaïne
DA :	Dopamine
DASIS:	Drug and Alcohol Services Information System
DDT :	Delay Discounting Task
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EE :	Environnement Enrichi
FR:	Fixed Ratio
Hero:	Héroïne
IGT:	Iowa Gambling Task
IIE:	Intervalle Inter-essais
i.p :	Intra-péritonéal
i.v :	Intraveineux
LgA :	Long Access
MDMA :	3,4-méthylène-dioxy-methamphétamine (ecstasy)
MTT :	Mental Time Travel
NSDUH:	National Survey on Drug Use and Health
NTS:	Noyau du Tractus Solitaire
ONUDC:	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
PBN :	Noyau Parabrachial
PPC :	Préférence de Place Conditionnée
PR :	Progressive Ratio
RC :	Réponse Conditionnée
RI :	Réponse Inconditionnée
Sacc :	Saccharine
SAMHSA :	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
ShA :	Short Access
SC:	Stimulus Conditionné
SI:	Stimulus Inconditionné
SN:	Stimulus Neutre
Sucr :	Saccharose (en anglais, sucrose)
SUD :	Substance Use Disorders
T1R2 :	Sweet Taste Receptor Type 1 Member 2
T1R3:	Sweet Taste Receptor Type 1 Member 3

INTRODUCTION

Partie I - L'addiction aux drogues : Concepts et prévalence

1. Définition et diagnostic de l'addiction

A. Etymologie

Le mot addiction provient du terme latin *ad-dicere* qui signifie « dire à », au sens d'attribuer quelqu'un en esclavage à quelqu'un d'autre. L'esclave n'avait pas de nom propre et était *dictus ad*, « dit à » son maître. A l'époque romaine, un « *addictum* » était un esclave par dette ; un individu condamné à renoncer à sa liberté et à s'acquitter de sa dette, en payant de sa personne (Fernandez and Sztulman, 1997). Cette signification a été conservée au moyen-âge, époque pendant laquelle un débiteur ne pouvant rembourser sa dette pouvait être condamné par instance d'un tribunal à payer son créancier par son travail. Actuellement, le mot anglo-saxon addiction désigne la situation des toxicomanes qui s'adonnent à la drogue. Le terme d'addiction est ainsi très fortement lié à la relation contraignante de dépendance entre l'individu et sa drogue. Ce mot commence à être utilisé en France à partir des années 90 comme synonyme de dépendance, l'objectif étant d'utiliser un mot neutre, pour couvrir tous les aspects de la dépendance, qu'il s'agisse de dépendance avec ou sans substances (Feldmann, 2011). Nous sommes conscients du débat existant sur l'emploi et la signification des termes d'addiction et de dépendance (O'Brien et al., 2006; Ahmed, 2010), mais prenons cependant le parti d'utiliser ces termes de manière interchangeable, tout au long de ce manuscrit.

B. Définitions de l'addiction

Le concept d'addiction est complexe à définir car il ne cesse d'évoluer au cours du temps. De plus, pour une période donnée, la définition de l'addiction diffère selon la discipline (ex. médicale, non –médicale) et le contexte considéré. Par ailleurs, la définition de l'addiction peut également différer selon son objectif ; un clinicien aura besoin de savoir qui traiter et comment le traiter tandis qu'un homme de loi aura besoin de déterminer le niveau

de responsabilité de l'individu dépendant face à ses actes (Pickard, 2012b; Sinnott-Armstrong and Pickard, 2013).

a. Défaillance morale ou maladie ?

La toxicomanie était au départ considérée comme une défaillance morale, car elle était étroitement liée à l'abus et à l'excès. L'usage de drogue était considéré comme une déviance sociale résultant d'une faiblesse de volonté (*Akrasia*). Ce n'est qu'à la fin du 18^{ème} siècle que le concept de maladie a été appliqué pour la première fois à l'alcoolisme par le médecin Benjamin Rush (Rush and Davis, 1811). Le concept de maladie a ensuite été étendu aux opiacés et à la cocaïne à la fin du 19^{ème} siècle. Cependant, la consommation d'alcool et de drogues restait très fortement associée à la délinquance, au trouble public, au crime, et à la corruption. Ainsi, malgré l'émergence du concept de maladie, l'addiction était bien plus couramment traitée comme un vice réprimé par la loi, que comme une pathologie qu'il fallait soigner (Meyer, 1996).

L'addiction est aujourd'hui considérée par la majorité des cliniciens et neuroscientifiques comme une psychopathologie à rechute chronique (O'Brien and McLellan, 1996; Leshner, 1997; Wise, 2000; Hyman and Malenka, 2001; Hyman, 2005, 2007). Les données accumulées à partir des années 1960 avec le développement et l'utilisation de modèles animaux ont fortement contribué à cette conception de l'addiction en tant que maladie du cerveau. En effet, l'usage répété de drogues conduit à de nombreux changements cérébraux à long terme, mis en évidence aux échelles moléculaire, cellulaire, structurale et fonctionnelle (Jentsch and Taylor, 1999; Robinson and Kolb, 2004; Nestler, 2005; Luscher and Malenka, 2011), et qui perdurent après l'arrêt de la consommation. De plus, comme d'autres maladies chroniques, telles que le diabète ou l'hypertension, le développement d'une addiction est soumis au déterminisme génétique et environnemental (Merikangas et al., 1998; Kendler et al., 2000; Kendler et al., 2003; Kreek et al., 2005).

De nos jours, les addictions aux drogues (incluant le tabac et l'alcool) se caractérisent par une perte de contrôle, conduisant à une escalade de la consommation. L'état de dépendance qui en résulte est caractérisé par un désir persistant et impérieux de drogue (en anglais « *craving* ») et entraîne l'individu à persévérer dans sa consommation de drogue malgré sa volonté à s'abstenir, et malgré les conséquences négatives associées. Par voie de conséquence, l'addiction se caractérise également par des épisodes fréquents de rechute, souvent précipités par des signaux environnementaux associés à la drogue. Cet usage inadapté de drogues conduit à une grande souffrance pour l'individu et pour la société en

engendrant de graves problèmes individuels et sociaux, et se distingue ainsi de l'usage de drogue récréatif et contrôlé (Nutt et al., 2007).

Pour caractériser une addiction, différents critères diagnostiques ont été établis. La classification psychiatrique internationale de référence est le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). Notre conception de l'addiction ne cessant d'évoluer, les critères sont couramment réadaptés et c'est ainsi que la dernière version du DSM, le DSM-V est parue en 2013 (APA, 2013) (table 1). Par rapport au DSM-IV (APA, 2000), il n'y a pas eu de modification majeure dans la définition des différents symptômes, à l'exception de l'inclusion d'un nouveau critère ; l'expression d'un désir intense et irrésistible de consommer la substance (défini sous l'appellation anglaise « craving », critère 9). Le changement principal provient du mode de classification de l'addiction. Les états d'abus ou de dépendance, dissociés et répondant à des critères distincts dans le DSM-IV, sont rassemblés dans le DSM-V pour ne former qu'un seul désordre psychiatrique ; le désordre d'usage de substances (Substance Use Disorder, SUD) (O'Brien, 2011; Hasin et al., 2013). La classification de l'addiction dans le DSM-V regroupe ainsi 11 critères au total et permet de spécifier la sévérité du syndrome en fonction du nombre de symptômes identifiés. La validation de 2 à 3 critères est diagnostiquée comme un usage de substance peu sévère. 4 à 5 critères rencontrés indiquent un état d'addiction modéré. L'usage devient vraiment sévère et compulsif lorsque 6 symptômes ou plus, sont rencontrés. Une autre adaptation du DSM-V est l'inclusion du « jeu pathologique » dans le chapitre des addictions, ce trouble partageant de nombreux points communs avec le désordre d'usage de substances (Bosc et al., 2012). Cette nouvelle catégorie renforce l'importance de considérer les bases psychopathologiques communes des addictions comportementales, avec ou sans substances.

Critères diagnostiques	DSM-IV		DSM-V
	Abus	Dépendance	Désordre lié à l'usage de substances
1) Utilisation répétée de la substance dans des situations où elle devient physiquement dangereuse.	✓	-	✓
2) Impossibilité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison à cause de l'usage répété de substance	✓	-	✓
3) Utilisation de la substance malgré des problèmes persistants sociaux ou interpersonnels causés ou exacerbés par les effets de la substance	✓	-	✓
4) Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur une période de temps plus longue que prévue.	-	✓	✓
5) Désirs persistants ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'usage de la substance.	-	✓	✓
6) Temps considérable consacré à des activités nécessaires pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.	-	✓	✓
7) Abandon ou réduction des activités sociales, occupationnelles ou de loisirs à cause de l'utilisation de la substance.	-	✓	✓
8) Persévérance dans l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.	-	✓	✓
9) Désir intense et irrésistible de consommer la substance (« craving »)	-	-	✓
10) Tolérance ; besoin de quantités plus importantes pour maintenir le même effet	-	✓	✓
11) Syndrome de sevrage ; la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.	-	✓	✓
Seuil diagnostique (12 derniers mois)	≥1 critère	≥3 critères	Faible ; 2-3 critères Modéré ; 4-5 critères Sévère ; ≥ 6 critères

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'addiction aux drogues d'abus selon le DSM-IV et le DSM-V

b. Un choix volontaire

Bien que la conception de l'addiction en tant que psychopathologie soit répandue parmi la communauté scientifique, certains aspects de cette conception sont à nuancer. Au sens strict, une prise de drogue compulsive implique une absence totale de contrôle de l'individu sur son comportement (Pickard, 2012b). Les conceptions pathologiques de l'addiction les plus extrêmes considèrent l'individu dépendant comme un automate, entièrement dominé par son désir de drogue, sans libre arbitre, et donc, non responsable de ses actes (O'Brien and McLellan, 1996; Leshner, 1997; Hyman and Malenka, 2001). Deux caractéristiques de l'addiction expliquent l'usage des notions de compulsion et de perte de volonté. Les individus dépendants (1) persévèrent dans l'usage de drogues malgré les conséquences négatives et (2) prennent de la drogue, alors qu'ils souhaiteraient ne pas en prendre.

Selon d'autres chercheurs, ces comportements, certes irrationnels, n'impliquent pas forcément une perte complète de volonté (Foddy and Savulescu, 2006; Heyman, 2009b; Henden, 2013; Henden et al., 2013; Heyman, 2013). Premièrement, de nombreux comportements autodestructeurs sont maintenus malgré les risques sans pour autant être catégorisés comme compulsifs ou pathologiques (ex. sports extrêmes). D'autre part, cette apparente incohérence entre la volonté de s'abstenir et l'acte de consommation de drogue peut être due à un phénomène d'ambivalence ; un changement de préférence au cours du temps. Par avance, un individu peut décider de s'abstenir mais change d'avis lorsqu'il se retrouve face à sa drogue. Ce phénomène d'ambivalence est courant et n'exclut pas le libre arbitre (Rachlin, 2000; Ainslie, 2010). Par exemple, tout un chacun peut décider la veille de se lever plus tôt pour aller travailler, puis finalement choisir de rester dans son lit lorsque le réveil sonne.

Il est important de noter que devant des contraintes suffisantes ou de nouvelles opportunités (responsabilités, travail, famille), de nombreux individus sont capables de réduire ou de stopper leur consommation et parviennent ainsi à « guérir » spontanément de leur addiction (Heyman, 2009b; Toneatto, 2013). Ces cas de guérisons spontanées, longtemps négligés par les chercheurs et cliniciens, seraient en réalité assez fréquents, et remettent en question la notion conventionnelle d'une complète perte de contrôle volontaire de l'individu dépendant. Par ailleurs, lorsqu'une aide est recherchée, l'efficacité de certaines thérapies comportementales basées sur la « gestion de la contingence » (en anglais, « contingency management »), corrobore l'idée que l'addiction reste un choix volontaire (Higgins and Ruddle, 1991; Higgins et al., 1994; Higgins, 1997; Higgins et al., 2002). Ces thérapies récompensent l'abstinence en proposant des alternatives à la drogue sous forme de bons d'achats échangeables contre divers biens de consommation (en anglais,

« voucher-based therapy »). Il est surprenant de constater que de si petites récompenses soient suffisantes pour permettre aux individus dépendants de se détourner de la drogue. Deux éléments peuvent permettre d'expliquer cet effet : (1) la valeur de la récompense s'accroît (nombre ou valeur des bons) avec la durée de l'abstinence mais retourne à son niveau initial en cas de rechute et (2) ces petites récompenses monétaires à court terme permettent de combler le délai du bénéfice à long terme de l'abstinence.

c. Un désordre de choix

Bien que volontaire, le choix de la drogue est un choix inadapté et impulsif puisque l'individu dépendant persévère dans l'usage de drogue au détriment d'activités alternatives et malgré les conséquences négatives associées (Hyman, 2007; Heyman, 2009b; Henden et al., 2013). Ainsi, 5 parmi les 11 critères diagnostiques du DSM-V soulignent cet aspect de l'addiction (APA, 2013). Ces critères incluent l'incapacité à remplir ses obligations professionnelles, familiales, ou scolaires du fait de la consommation (critère 2) ; l'abandon d'activités sociales, occupationnelles ou récréatives du fait de la consommation (critère 7) ; la poursuite de la consommation de drogue alors qu'elle interfère avec les relations sociales (critère 3), alors qu'elle met l'individu en danger (critère 1) ou alors que l'individu sait avoir des problèmes physiques ou psychologiques pouvant avoir été causés ou aggravés par l'usage de drogue (critère 8) (tableau 1). Les individus dépendants semblent donc présenter une prise de décision inadaptée, puisqu'ils agissent contre leur propre intérêt (Paulus, 2007; de Wit, 2009; Bowler et al., 2011).

Bechara et Damasio ont mis en évidence ce déficit de prise de décision avec un test comportemental simulant des situations de choix de la vie réelle, impliquant l'obtention de récompenses immédiates associées à des punitions futures et incertaines (Bechara et al., 1994). Dans cette tâche (nommée Iowa Gambling task, IGT), le but est de remporter le plus d'argent possible, à partir d'une somme initiale (2000 dollars). Le sujet peut choisir une carte retournée parmi 4 tas de cartes d'apparence identique (A, B, C et D). Chaque carte apporte un gain et une perte d'argent, selon des probabilités variables. Les cartes provenant des tas A et B, rapportent plus que celles provenant des tas C et D. Cependant, les cartes A et B sont également associées à une perte d'argent bien plus importante, et sont désavantageuses avec la répétition des essais (Bechara et al., 1997) (Figure 1). Une bonne performance se traduit donc par un choix préférentiel des options C et D par rapport aux options A et B. Il a été montré à plusieurs reprises que les individus présentant un abus ou une dépendance aux drogues étaient peu performants dans cette tâche (Petry et al., 1998; Grant et al., 2000; Bechara et al., 2001; Bechara and Damasio, 2002; Bechara et al., 2002; Bechara and Martin, 2004; Gonzalez et al., 2007; Verdejo-García et al., 2007). Bechara et al,

suggèrent que les individus dépendants sont peu performants car ils sont moins sensibles aux conséquences futures de leur choix (Bechara and Damasio, 2002), et/ou sont trop sensibles à la récompense immédiate de plus forte valeur (Bechara et al., 2002).

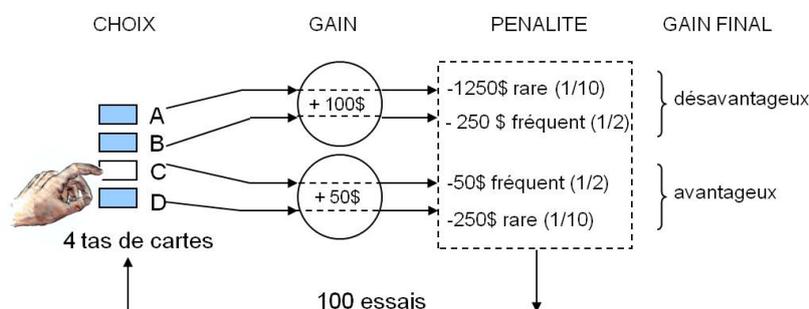


Figure 1 : Principe de l'Iowa Gambling task (IGT)

Les cartes issues des tas C et D sont plus avantageuses que les cartes issues des tas A et B car bien que le gain soit plus faible, la pénalité associée est également moins importante. D'après (de Visser et al., 2011).

Le choix de la drogue par l'individu dépendant peut également être considéré comme un choix impulsif. L'impulsivité au sens large, est un trait multifactoriel, se définissant comme étant 1) une réponse précipitée par des signaux associés à une récompense, 2) une difficulté à inhiber une réponse prépotente, 3) une absence de planification, 4) de délibération, ou 5) de considération des conséquences négatives d'une action (de Wit, 2009; Reynolds et al., 2013). On distingue couramment l'impulsivité motrice, correspondant à la difficulté à inhiber un comportement prépotent (définitions 1 et 2), de l'impulsivité cognitive, ou impulsivité de choix (définitions 3, 4 et 5), impliquant une mauvaise prévision du futur, et une préférence pour la gratification immédiate aux dépens du bénéfice à long terme. La persévérance dans l'usage de drogue malgré les conséquences négatives peut ainsi être considérée comme une forme d'impulsivité cognitive. L'individu dépendant préfère la gratification immédiate – sa drogue – par rapport à l'abstinence, plus bénéfique sur le long terme (Rachlin, 2000). A nouveau, ce comportement peut être expliqué par une surévaluation des effets immédiats de la drogue, et/ou par une sous-évaluation de ses conséquences futures. Il est également possible que le bénéfice de l'abstinence soit trop reculé dans le temps pour surpasser le désir présent de drogue.

L'impulsivité cognitive est couramment évaluée chez l'homme par le biais de questionnaires (« Barratt impulsiveness scale », « Eysenck impulsiveness scale », « UPPS impulsive behavior scale ») mais peut aussi être déterminée expérimentalement, avec la tâche de dégradation temporelle de la récompense (en anglais, delay discounting task, DDT), également employée chez l'animal (Reynolds et al., 2013). Dans cette tâche, un choix est donné entre une petite récompense immédiate et une grande récompense tardive. La préférence entre les deux options est généralement mesurée en fonction de la taille de la

petite récompense immédiate et/ou du délai de la grande récompense tardive (Ainslie, 1975). Un individu impulsif dévaluera plus fortement la récompense tardive avec l'augmentation du délai, et se tournera plus rapidement vers la petite récompense immédiate. De nombreuses études utilisant cette tâche montrent que les individus dépendants sont plus impulsifs que les individus contrôles non dépendants (Madden et al., 1997; Coffey et al., 2003; Kirby and Petry, 2004; Heil et al., 2006; Camchong et al., 2011). Leur niveau d'impulsivité est d'autant plus élevé lorsque la récompense en jeu est leur drogue (Madden et al., 1997; Coffey et al., 2003) (Figure 2).

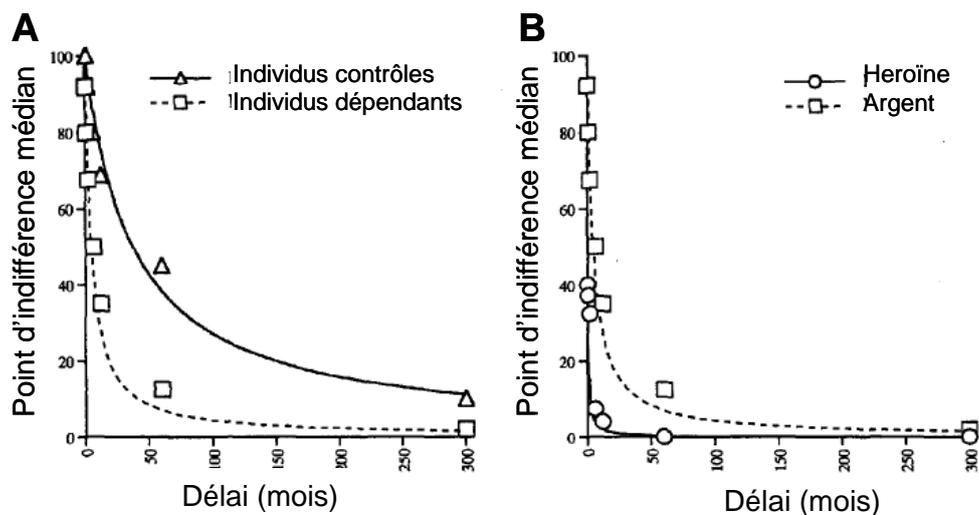


Figure 2 : Dégradation temporelle de la récompense chez des individus dépendants

A. Les individus dépendants aux opiacés dévaluent plus fortement l'argent avec le délai que des individus non dépendants. **B.** Chez les sujets dépendants, le taux de dégradation temporelle de la récompense est d'autant plus grand lorsque la récompense en jeu est de l'héroïne. Adapté de Madden et al., 1997.

La relation entre l'usage de drogue et l'impulsivité cognitive semble bidirectionnelle. Un ensemble d'études chez le rongeur montre que l'usage chronique de cocaïne augmente l'impulsivité cognitive (Roesch et al., 2007; Mendez et al., 2010; Xie et al., 2012; Zuo et al., 2012). A l'inverse, une étude chez l'homme suggère qu'une forte impulsivité cognitive préexistante pourrait constituer un facteur de prédisposition au développement d'une addiction (Ersche et al., 2010). En accord avec cette hypothèse, des données de la littérature montrent que les adolescents seraient plus vulnérables à l'addiction, en particulier à cause de leur impulsivité élevée et de leur recherche de sensations (Bernheim et al., 2013). Quelques études chez l'animal montrent qu'une impulsivité élevée pourrait favoriser certains aspects de la prise de cocaïne (acquisition, extinction, motivation) (Perry et al., 2008; Broos et al., 2012; Koffarnus and Woods, 2013) mais n'affecte pas l'auto-administration d'héroïne (Schippers et al., 2012). Ces études chez l'animal sont dans l'ensemble peu concluantes, et suggèrent que l'impulsivité cognitive pourrait favoriser

l'usage de drogue, plutôt que la transition vers un état d'addiction (Kreek et al., 2005; Bernheim et al., 2013).

Pour conclure, le choix de la drogue chez l'individu dépendant est un choix volontaire inadapté et impulsif qui résulterait d'une altération de la capacité de prise de décision pouvant prendre différentes formes (Redish et al., 2008). Les diverses théories évoquent notamment un contrôle cognitif affaibli (Goldstein and Volkow, 2011), une automatisation inadaptée de la prise de drogue (Everitt and Robbins, 2005), une surévaluation de la drogue (Hyman, 2005; Kalivas and Volkow, 2005), un apprentissage aberrant (Redish, 2004), une focalisation incitative sur des indices environnementaux associés à la drogue (Robinson and Berridge, 2008), ou encore un état motivationnel hédonique déprimé (Koob and Le Moal, 1997; Ahmed and Koob, 1998). Malgré tout, l'individu dépendant n'est pas l'esclave de son désir et conserve son libre arbitre. Il peut choisir de s'abstenir mais éprouvera cependant une grande difficulté à maintenir sa décision à cause de sa capacité de contrôle réduite. Heyman décrit ainsi l'addiction comme un désordre de choix, et considère qu'elle résulte d'une série de choix irrationnels et impulsifs (Heyman, 2009b).

2. Prévalence de l'addiction et potentiel addictif des drogues d'abus

Comme nous l'avons vu précédemment, l'usage compulsif et pathologique de drogues caractérisant l'addiction se distingue de l'usage récréatif et modéré. Dans la section à suivre, des chiffres clés seront présentés pour montrer que la transition de l'usage récréatif à l'usage pathologique de drogues ne touche pas tout le monde, et que le pourcentage d'individus développant une addiction, varie en fonction de la drogue consommée. Une attention particulière sera portée sur l'héroïne et la cocaïne, deux drogues considérées comme les plus dangereuses pour l'individu et la société (Nutt et al., 2007).

Selon un rapport sur la consommation de drogues en 2012 aux Etats-Unis (NSDUH, 2013), environ 23.9 millions d'américains âgés de plus de 12 ans consomment des drogues illicites, ce qui représente 9.2% de la population (Figure 3). Sont considérés comme consommateurs, les individus ayant consommé une drogue durant le mois précédent le sondage. Le cannabis est la drogue illégale la plus utilisée puisque 79% des usagers de drogues illicites de plus de 12 ans en ont consommé (18,9 millions d'individus). La consommation de drogues psychothérapeutiques (tranquillisants, antidépresseurs, analgésiques, ...etc.) regroupe 6.8 millions d'individus. Par rapport à ces drogues, la consommation de cocaïne, et d'héroïne est très largement minoritaire, puisqu'elle ne touche que 2 millions d'américains de plus de 12 ans. Notons que la consommation des drogues licites (tabac, alcool) atteint des sommets puisque selon ce même rapport, respectivement 52 et 26.7% des américains de plus de 12 ans déclarent avoir consommé de l'alcool ou du

tabac le mois précédant le sondage (soit 135.5 millions de consommateurs d'alcool et 69.5 millions de fumeurs).

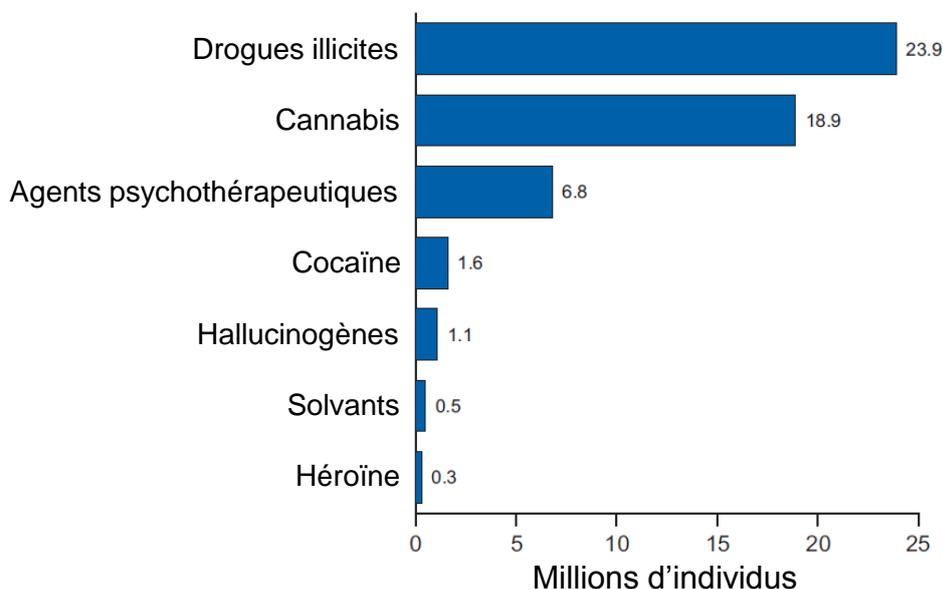


Figure 3 : Usage de drogues illicites aux Etats-Unis en 2012.

Nombre d'américains âgés de plus de 12 ans ayant consommé une drogue (indiquée à gauche) au cours du mois précédant le sondage. (NSDUH, 2013).

Parmi les usagers de drogues, qu'elles soient licites ou illicites, seule une petite proportion d'individus développe un usage problématique. Ainsi, l'édition 2007 du rapport de l'ONU DC estime que sur la population mondiale âgée de 15 à 64 ans, 200 millions de personnes ont consommé des drogues illicites au moins une fois au cours des 12 derniers mois précédant l'étude (ONU DC, 2007). Sur ces 5% d'usagers, 25 millions d'individus développent un usage problématique de drogue (soit 0.6% de la population mondiale, et 12,5% des consommateurs). Les autres individus stoppent leur consommation ou parviennent à maintenir un usage contrôlé et modéré. Il existe donc une variabilité interindividuelle dans la vulnérabilité à développer un usage de drogues problématique.

Nous avons vu que la consommation de drogue diffère selon la drogue considérée. Il en va de même concernant le développement d'un usage problématique ou pathologique. Ainsi une étude publiée en 2002 a évalué le risque de développer une addiction en fonction du type de drogue consommé (Anthony, 2002). Pour cela, le nombre d'individus diagnostiqués « dépendants » pour une drogue donnée a été rapporté au nombre total d'individus ayant au moins une fois consommé la drogue en question. Cette étude a montré que les plus fortes probabilités de développer une addiction étaient obtenues pour le tabac (32%), suivi par l'héroïne (23%) puis la cocaïne (17%). Les différents types de drogues n'ont donc pas le même potentiel addictif. Le rapport du NSDUH de 2004 confirme cette étude et indique que 57.4% des consommateurs d'héroïne en 2002 (0.2 millions d'américains de plus

de 12 ans), ont été diagnostiqués pour un abus ou une dépendance à l'héroïne en 2003 (Figure 4). Ce pourcentage chute à 25.6% concernant la cocaïne (NSDUH, 2004). Ainsi, bien que la consommation d'héroïne soit moindre par rapport aux autres drogues, notamment le cannabis et la cocaïne, son potentiel addictif est nettement supérieur.

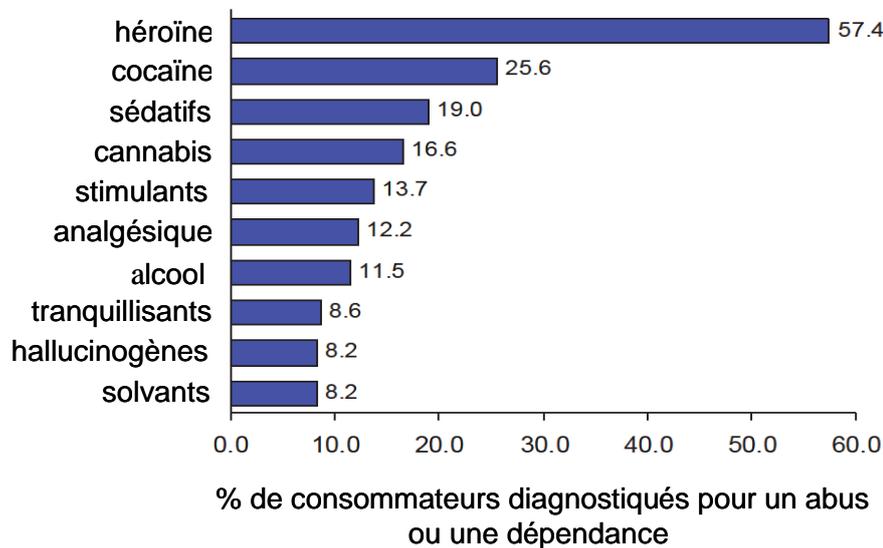


Figure 4 : Potentiel addictif des différentes drogues d'abus.

Proportion d'usagers de drogue en 2002 ayant développé une dépendance ou un abus en 2003. L'usage est défini par la consommation de la drogue considérée, au moins une fois au cours du mois précédant le sondage. L'abus ou la dépendance sont diagnostiqués sur la base des critères du DSM-IV. (NSDUH, 2004).

3. Etude de l'addiction chez l'homme ; quelles limites ?

Le but premier des recherches sur l'addiction est de trouver et de tester des traitements pour la soigner. Cependant, pour employer des approches thérapeutiques efficaces, il est également important de comprendre l'étiologie du phénomène ; c'est-à-dire de comprendre quelles sont les causes et les facteurs responsables du développement de l'addiction. Parmi les consommateurs de drogue, tous ne développent pas une addiction. Un autre objectif est donc de comprendre l'origine de ces différences interindividuelles, afin de prévenir le développement de l'addiction chez cette sous-population d'individus vulnérables. L'addiction étant une psychopathologie exclusivement humaine, elle doit être étudiée chez l'homme. Cependant, un certain nombre de limites expérimentales peuvent être rencontrées.

Chez l'homme, de nombreux facteurs ne peuvent être contrôlés. Chaque individu a un héritage génétique, un vécu, une expérience avec la drogue, un environnement familial, social et professionnel qui lui est propre. La multiplicité des éléments pouvant entrer en interaction crée une complexité démesurée dans l'analyse des facteurs causaux de l'addiction (Roll, 2013). Par ailleurs, il est difficile de quantifier la consommation de drogues des individus. Ces derniers peuvent oublier ou mentir sur leur usage (Verdejo-Garcia et al., 2013) et peuvent utiliser différents types de drogues au cours d'une même période de temps

(DASIS, 2005). Les études chez l'homme sont également limitées par des contraintes éthiques évidentes. Il n'est pas possible d'employer des méthodes invasives pour étudier la neurobiologie de l'addiction. De plus, il n'est pas non plus possible d'administrer expérimentalement de la drogue à des individus en cure de désintoxication, en rémission, ou à des individus non usagers. Ainsi, les études chez l'homme se limitent souvent à des approches corrélationnelles. Ces approches sont généralement transversales ; deux populations distinctes d'individus sont comparées à un moment donné. L'approche longitudinale, qui permet le suivi d'une même population au cours du temps est plus adaptée pour étudier le processus de développement et/ou de traitement d'une addiction, mais est également coûteuse et bien plus difficile à mener. La principale limite de cette approche est liée à l'attrition ; la perte d'observations au cours de la procédure de collecte de données, qui peut s'étaler sur plusieurs mois, voire plusieurs années (Walton et al., 1998; McKenzie et al., 1999). Pour finir, les études chez l'homme sont soumises à des biais de sélection (Rumpf et al., 2000; Heyman, 2009b). En effet, les populations ciblées par les études ne sont pas toujours représentatives de la population générale. Par exemple, lorsqu'une étude s'intéresse à une cohorte d'individus dépendants, ces individus sont souvent recrutés au sein des centres de traitement. Or, cette population clinique peut présenter des comorbidités psychiatriques (troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité, dépression, manies, troubles anxieux, ...etc.) (Fatseas et al., 2010; Fatseas et al., 2012) et n'est pas forcément représentative de la population générale d'individus dépendants (Heyman, 2009b). L'ensemble des limitations expérimentales rencontrées dans les études chez l'être humain souligne l'importance d'utiliser en parallèle, des modèles animaux pour étudier l'addiction.

Partie II - Modélisation de l'addiction chez l'animal

1 Modèles animaux de maladies psychiatriques

A. Notion de modèle animal

Les modèles animaux peuvent être définis comme des préparations expérimentales développées à partir d'une espèce pour étudier des phénomènes se manifestant au sein d'une autre espèce (Geyer and Markou, 1995). En partant du principe qu'il existe une homologie, ou au moins une analogie, entre les caractéristiques physiologiques et comportementales de différentes espèces, il est possible d'extrapoler à l'homme, des résultats obtenus en étudiant l'animal. L'utilisation de modèles animaux est bénéfique car elle permet aux chercheurs de tester des hypothèses spécifiques dans des conditions

expérimentales très contrôlées, en employant des méthodes impossibles à utiliser chez l'homme pour des raisons techniques, pratiques ou éthiques.

Dans le cadre de l'addiction, l'objectif est de développer chez l'animal de laboratoire certains des symptômes de ce désordre psychiatrique, en se basant notamment sur les critères diagnostiques du DSM (Markou et al., 1993; Nestler and Hyman, 2010). Cela constitue un challenge car les critères diagnostiques de l'addiction sont subjectifs, difficilement quantifiables, et régulièrement révisés et redéfinis. Ainsi, pour identifier chez l'animal des symptômes tels qu'un désir irrésistible de drogue ou une incapacité à s'abstenir, il est nécessaire d'opérationnaliser ces symptômes de sorte de les identifier sur la base du comportement (Markou et al., 1993). De plus, dans la mesure où certaines capacités cognitives sont propres à l'homme (ex ; langage articulé) certains aspects de l'addiction peuvent ne pas être modélisables chez l'animal.

B. Critères d'évaluation de la validité d'un modèle

Afin d'évaluer la pertinence d'un modèle animal, il est nécessaire de garder en vue le but initial qui a motivé le développement de ce modèle. Les champs d'action du modèle doivent être rigoureusement définis par avance, tout en tenant compte des biais et des limites (Nestler and Hyman, 2010). Après de nombreux débats, la communauté scientifique s'est accordée sur des critères standardisés, nécessaires et/ou suffisants pour juger de la pertinence d'un modèle. Ainsi, il a été convenu qu'un modèle animal pertinent doit être fiable et valide (Willner, 1984; Hitzemann, 2000; Belzung and Lemoine, 2011).

Le critère de fiabilité se réfère à la stabilité et à la consistance d'une variable d'intérêt à plusieurs niveaux d'analyse. La variable doit pouvoir être mesurée de manière objective, avec une faible variabilité intra-individuelle et inter-individuelle. De plus, le phénomène observé et les effets des manipulations sur la variable doivent pouvoir être reproductibles dans des conditions similaires, à de multiples reprises et par des expérimentateurs différents (Markou et al., 1993). Il est cependant important de noter que la variabilité inter-individuelle n'est pas forcément un frein à la validité du modèle et peut au contraire constituer un atout pour la compréhension d'un phénomène. Cette variabilité inter-individuelle existe en effet chez l'homme et peut permettre de découvrir des facteurs de résilience ou de vulnérabilité à un désordre psychiatrique, lorsqu'elle est étudiée chez l'animal. La variabilité n'est donc pas toujours synonyme d'erreur expérimentale.

Le critère de validité se décompose en différentes catégories. Parmi les nombreuses catégories de validité décrites et définies, les critères de validité apparente ou phénoménologique, de validité prédictive, et de validité constructive, sont les plus

couramment employés. Selon la nature du modèle et l'effet recherché, différents types de validité peuvent être plus ou moins pertinents.

Le critère de **validité apparente ou phénoménologique** se réfère au degré de similarité phénoménologique entre le comportement du modèle animal et le symptôme humain d'intérêt. L'identité phénoménologique inclut des aspects comportementaux et cognitifs uniquement, et non leurs bases neurales ou physiologiques. Bien que ce critère de validité semble intuitivement important, il n'est en réalité pas indispensable, difficile à défendre et peut même se révéler source d'erreurs. En effet, deux espèces différentes, et phylogénétiquement éloignées (telles que le rat et l'homme par exemple) ne peuvent partager les mêmes capacités cognitives et le même répertoire comportemental. Il est donc difficile d'envisager que ces deux espèces partagent la même phénoménologie.

Au sens strict, le critère de **validité prédictive** définit la capacité du modèle à identifier des drogues pouvant avoir un potentiel thérapeutique pour traiter un désordre psychiatrique humain (isomorphisme pharmacologique) (Willner, 1984). Dans un sens plus large, la validité prédictive inclut également la capacité d'un modèle à prédire certains marqueurs spécifiques et observables de la pathologie. Ainsi un modèle animal peut être considéré comme répondant au critère de validité prédictive, s'il permet de faire des prédictions vérifiées sur le phénomène humain, à partir des résultats obtenus. L'identification de variables pouvant influencer similairement le modèle animal comme le phénomène humain étudié, peut jouer un rôle déterminant dans la compréhension du phénomène en question.

La **validité constructive** est plus complexe à définir car les avis divergent quant à ce qu'elle doit inclure (Belzung and Lemoine, 2011). Pour certains auteurs, la validité constructive définit l'exactitude avec laquelle le modèle mesure ce qu'il est censé modéliser (Geyer and Markou, 1995). Pour d'autres, la validité constructive fait référence à la capacité du modèle animal à reproduire les processus dysfonctionnels cognitifs et/ou comportementaux du désordre psychiatrique, ainsi que son étiologie (Belzung and Lemoine, 2011). Ainsi, le critère de **validité étiologique** peut être inclus ou non dans la catégorie de validité constructive. Ce critère plus spécifique, définit l'existence d'étiologies identiques entre le phénomène humain et le modèle animal. Cette validité est difficile à vérifier car les causes d'une maladie psychiatrique sont bien souvent méconnues, le but du modèle animal étant justement de les établir. Ainsi, il est difficile de considérer le critère de validité étiologique comme un critère nécessaire à la validation d'un modèle animal.

2. Modèles animaux ; de la prise de drogue... à la compulsion

A. Un bref historique sur l'évolution des modèles animaux d'addiction

Au cours de l'histoire de la recherche en addiction, nos modèles animaux n'ont cessé d'évoluer, en étroite association avec notre conception même de l'addiction (Ahmed, 2010; Ahmed, 2012a).

Au début du XXème siècle, l'addiction est essentiellement considérée comme une défaillance morale propre à l'espèce humaine, c'est pourquoi aucune tentative n'est entreprise pour l'étudier chez l'animal. A partir des années 1950, la conception de l'addiction en tant que désordre psychiatrique émerge. Cependant la définition de l'addiction se limite alors à l'expression d'une dépendance physique liée à l'expression de symptômes de tolérance et de sevrage. Ainsi à cette époque, un modèle d'addiction consistait à établir chez l'animal un état de maintenance physiologique en réponse à la drogue (tolérance), puis à soudainement retirer la drogue, pour mesurer les effets du sevrage (Campbell, 2007). Durant cette période, les chercheurs pensaient que des animaux naïfs n'auraient pas la motivation pour s'auto-administrer spontanément de la drogue. Les animaux étaient donc dans un premier temps rendus dépendants avec des injections forcées de morphine. Ils étaient ensuite sensés apprendre à consommer la drogue (en solution dans une boisson) pour soulager le manque (Spragg, 1940; Nichols et al., 1956). Dans l'ensemble, ces premières tentatives ont été peu concluantes, sans doute à cause du mode d'auto-administration de drogue par voie orale (goût amer et aversif). Spragg a apporté les premières évidences d'un réel désir de drogue chez l'animal dépendant en utilisant une procédure d'administration de drogue particulière dans laquelle les singes étaient entraînés à coopérer pour recevoir leur injection (Spragg, 1940). Ses vidéos montrent des singes dépendants en état de manque, secouer leur barreau ou tirer vigoureusement sur la blouse de l'expérimentateur pour recevoir une injection. Ces observations restent cependant qualitatives et anecdotiques.

Au début des années 60, le développement de la technique d'auto-administration intraveineuse de drogues révolutionna l'étude de l'addiction chez l'animal (Weeks, 1962; Thompson and Schuster, 1964). Dans ces expériences utilisant le principe de conditionnement opérant (Encadré 1), des animaux rendus dépendants (rats et singes) pouvaient volontairement s'auto-administrer de la morphine, en pressant sur un levier. En utilisant cette technique sur des animaux naïfs (et donc non dépendants), les chercheurs réalisent pour la première fois que la drogue est en elle-même récompensante pour l'animal et que ce dernier peut « travailler » pour l'obtenir (Deneau et al., 1969). Le rôle causal de la dépendance physique dans l'auto-administration de drogue est ainsi remis en question. Par la suite, une multitude d'études ont montré que la plupart des drogues d'abus chez l'homme,

pouvaient agir comme renforçateurs positifs (voir Encadré 1) et être spontanément auto-administrées par des animaux (Pickens and Harris, 1968; Johanson and Balster, 1978; Yanagita, 1979; Schuster and Johanson, 1981; Collins et al., 1984; Katz, 1990). Cette découverte a marqué un tournant décisif dans la recherche sur l'addiction aux drogues d'abus, puisqu'elle permettait d'étudier la consommation volontaire de drogue.

Encadré 1 : Conditionnements classique et opérant

Dans le domaine des sciences comportementales, il existe deux types de conditionnements :

Le premier est le conditionnement classique (ou pavlovien), rendu célèbre par l'incontournable anecdote du chien de Pavlov. Dans une expérience sur la salivation du chien au début des années 1900, Ivan Pavlov démontre les principes fondamentaux du conditionnement classique :

- SN + SI → RI : Le **stimulus neutre (SN ; ex. son d'une cloche)**, qui ne déclenche aucune réponse, est associé au **stimulus inconditionnel (SI ; ex. nourriture)** - qui déclenche une **réponse inconditionnelle (RI ; ex. salivation)**.

- SC → RC : Après plusieurs associations, le **stimulus neutre (SN)** devient un **stimulus conditionnel (SC ; son de cloche)** car il peut déclencher la même réponse que le stimulus inconditionnel (**ex. nourriture**). On parle alors de **réponse conditionnelle (RC ; l'animal salive en entendant le son de cloche)** pour décrire cette réponse associée au stimulus conditionnel.

Le conditionnement opérant, également appelé conditionnement instrumental ou skinnerien (du nom de son auteur ; Burrhus Frederic Skinner), porte quant à lui sur les mécanismes d'apprentissage des conséquences d'une action. Une action est renforcée lorsque l'ajout d'un stimulus appétitif contingent à la réponse (ex. nourriture), permet l'augmentation de la probabilité d'émission de la réponse (**renforcement positif**). Une action peut également être renforcée lorsque le retrait d'un stimulus aversif contingent à la réponse (ex. Choc électrique) conduit à l'augmentation de la probabilité d'émission de la réponse (**renforcement négatif**). Enfin, lorsque l'ajout d'un stimulus aversif ou le retrait d'un stimulus appétitif, contingents à la réponse, conduisent à une réduction de la probabilité d'émission de cette réponse ; on parle de **punition positive** ou de **punition négative**, respectivement.

A la fin des années 90, l'addiction est de plus en plus considérée comme un désordre comportemental à part entière, associé à différents symptômes spécifiques et distinctifs (DSM-III-R ; DSM-IV). Bien qu'il puisse conduire à une addiction, le simple usage répété de drogue ne peut pas être considéré comme compulsif et pathologique. Pour mieux modéliser l'addiction, les neuroscientifiques tentent ainsi de développer de nouveaux modèles animaux, avec l'objectif commun d'opérationnaliser les critères diagnostiques de l'addiction

chez l'être humain (Ahmed and Koob, 1998; Deroche-Gamonet et al., 2004; Vanderschuren and Everitt, 2004; Panlilio and Goldberg, 2007; Ahmed, 2010, 2012c). Au cours des sections à suivre, différents modèles animaux actuellement utilisés pour étudier l'addiction seront détaillés.

B. Procédure de préférence conditionnée

La procédure de préférence de place conditionnée (PPC) offre une bonne démonstration des effets récompensants des drogues, en mesurant le souvenir de la valeur hédonique, laissé par les effets de la substance (Hoffman, 1989; Bardo et al., 1995a). Cette procédure repose en majeure partie sur un conditionnement de type pavlovien (Encadré 1) et se décompose en trois étapes (Figure 5B). L'animal est placé dans une cage composée de 2 compartiments bien distincts et ayant des caractéristiques sensorielles dissociables (textures, couleurs, motifs, Figure 5A.). Lors de la première séance de pré-conditionnement, l'animal peut circuler librement et explorer les deux compartiments de la cage. Cette phase permet de contrôler la présence d'un éventuel biais de préférence pour l'un des deux compartiments. Lors de la phase de conditionnement, l'animal reçoit une injection de drogue alors qu'il est confiné dans un compartiment. Lors des séances alternatives, il reçoit une injection de solution saline alors qu'il est confiné dans l'autre compartiment. Cette phase permet ainsi l'association entre les effets de la drogue et les indices environnementaux d'un compartiment spécifique. Enfin, lors de la phase de test, l'animal est à nouveau placé dans la cage, avec un accès libre aux deux compartiments et le temps passé dans chaque compartiment est mesuré. Lorsque l'animal passe plus de temps dans le compartiment associé à la drogue, il montre une préférence de place conditionnée ; la drogue est considérée comme récompensante pour l'animal (renforcement positif) (Koob and Le Moal, 2006).

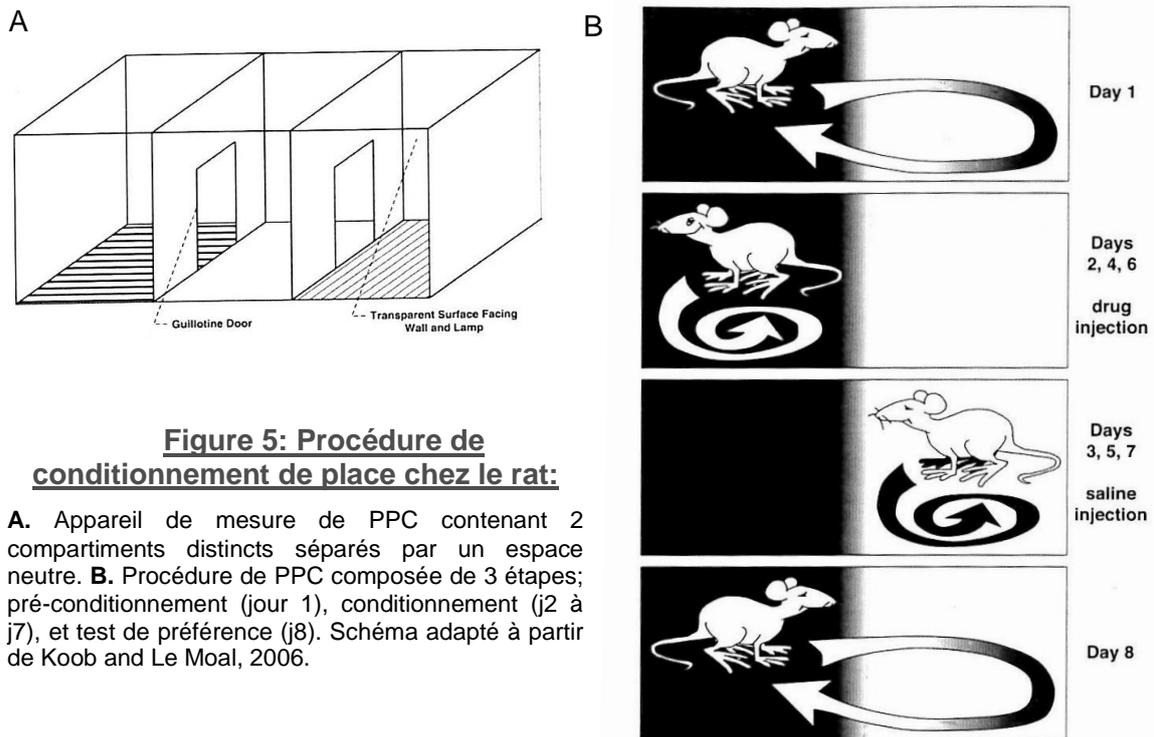


Figure 5: Procédure de conditionnement de place chez le rat:

A. Appareil de mesure de PPC contenant 2 compartiments distincts séparés par un espace neutre. **B.** Procédure de PPC composée de 3 étapes; pré-conditionnement (jour 1), conditionnement (j2 à j7), et test de préférence (j8). Schéma adapté à partir de Koob and Le Moal, 2006.

Cette procédure est intéressante car elle est rapide, facile à mettre en place, peu coûteuse, et ne requiert pas de chirurgie. Ces faibles contraintes expérimentales permettent de tester l'animal longtemps après la phase de conditionnement pour mesurer la persistance et l'intensité du souvenir laissé par la drogue. Cependant, ce test ne permet d'évaluer l'amplitude des effets récompensants d'une drogue, puisqu'il est peu (ou pas) sensible à la dose de drogue administrée (Bardo et al., 1995a). Cette mesure apporte donc une information qualitative (préférence, indifférence, aversion) plutôt que quantitative (gradation de préférence). De plus, ce modèle reste limité pour modéliser le phénomène d'addiction. En effet, comme l'administration de drogue est passive, l'animal n'a aucun contrôle sur sa propre consommation. Ce modèle ne représente donc pas la phénoménologie de l'addiction humaine, dans laquelle la prise de drogue est volontaire.

C. Auto-administration de drogues

L'auto-administration de drogue est une procédure faisant intervenir un conditionnement opérant (Encadré 1), et permettant à l'animal de contrôler lui-même son usage de drogue. Dans cette procédure, l'animal est entraîné à réaliser une réponse opérante (généralement un appui sur un levier, ou l'introduction du museau dans un trou) pour obtenir l'administration de drogue. La drogue est généralement administrée par voie orale ou par voie intraveineuse.

La méthode d'administration par voie orale a été développée dans les années 60 pour étudier l'addiction à l'alcool (Myers and Carey, 1961; Mello and Mendelson, 1964) mais a

ensuite été étendue à de nombreuses autres drogues d'abus, telles que les psychostimulants, benzodiazépines, opioïdes, barbituriques et anesthésiques dissociatifs (Meisch, 2001). Bien que ces drogues puissent être auto-administrées chez les primates (Carroll and Meisch, 1980; Foltin, 1999; Vivian et al., 1999), leur utilisation par voie orale reste difficile, notamment chez le rongeur (Bell et al., 1993; Bell et al., 1995; Miles et al., 2003). En effet, la plupart des solutions de drogue ont un goût amer et aversif, et les animaux préfèrent boire de l'eau s'ils ont le choix. De plus, lorsque des animaux naïfs boivent une solution de drogue, le volume consommé est souvent insuffisant pour permettre l'expression de ses effets pharmacologiques. Enfin, par voie orale, la vitesse et l'efficacité d'action des drogues sur le cerveau peuvent être insuffisantes pour leur conférer un réel pouvoir renforçant (Meisch, 2001).

La difficulté à établir une auto-administration orale de psychostimulants ou d'opiacés chez le rongeur, indique que ce mode d'administration, trop éloigné des modes d'administration chez l'homme, n'est probablement pas le plus approprié pour modéliser la prise volontaire de drogue. Le modèle d'auto-administration intraveineuse de drogues développé au début des années 1960 chez le rat de laboratoire (Weeks, 1962) et chez le singe (Thompson and Schuster, 1964), permet de pallier à cette limitation (Figure 6).

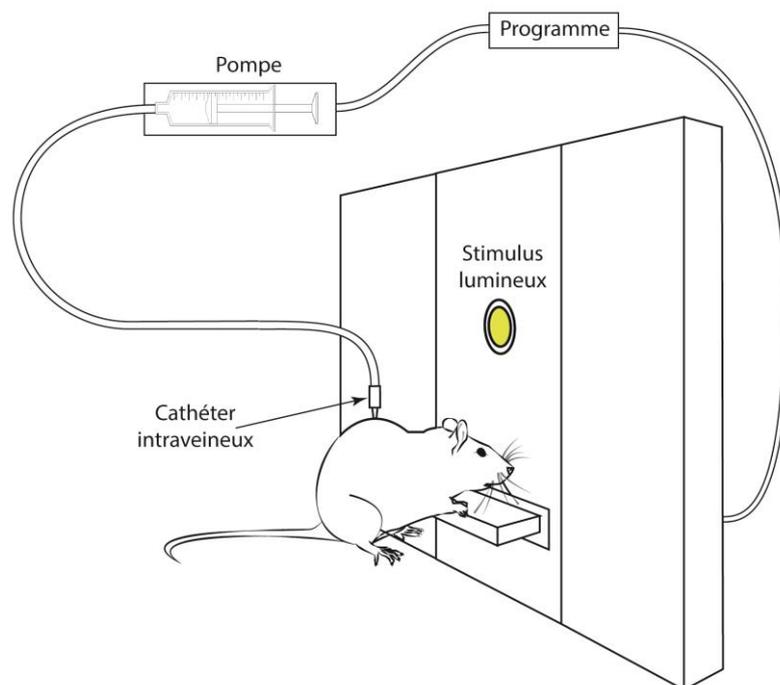


Figure 6 : Protocole d'auto-administration intraveineuse chez le rat

Dans cette procédure, une opération chirurgicale est effectuée de manière à implanter un cathéter intraveineux à demeure sur l'animal. Dans la cage d'auto-administration, l'appui sur le levier est détecté par un programme informatique, qui déclenche l'activation de la pompe, et conduit à une injection de drogue directement dans le système veineux de l'animal. L'injection est signalée par l'apparition d'un stimulus lumineux situé au-dessus du levier. Ce stimulus est ainsi associé aux effets de la drogue, et permet de faciliter l'association entre la réponse opérante et les effets de la drogue.

Ce modèle est intéressant car il utilise une voie d'administration connue pour être très addictive chez l'homme et permettant une action rapide et efficace des drogues sur le cerveau. De plus, le modèle d'auto-administration intraveineuse (AAIV) permet d'évaluer de nombreuses variables, en fonction du régime de renforcement utilisé (Panlilio and Goldberg, 2007). Le régime de renforcement le plus simple est le régime de renforcement continu, aussi connu sous le nom de ratio fixe 1 (en anglais, Fixed Ratio 1 ; FR1) pour lequel chaque réponse déclenche une injection (Figure 6). Le FR1 est souvent utilisé pour étudier l'acquisition du comportement d'auto-administration. Ce régime permet d'établir une relation directe entre le comportement de l'animal et la prise de drogue. Il est ainsi possible de montrer que l'animal, comme l'homme (Lynch et al., 2006), est capable d'ajuster sa fréquence de réponse, en fonction de la dose administrée, pour réguler son niveau d'intoxication (Weeks, 1962; Gerber and Wise, 1989).

Cependant, la drogue est rarement obtenue aussi facilement pour le sujet humain. Il doit généralement fournir un certain effort, ou attendre un certain temps avant de pouvoir obtenir sa drogue. Pour reproduire cette situation, d'autres régimes de renforcement peuvent être mis en place afin d'imposer qu'un certain nombre de réponses soit émis (procédures de ratio fixe ou de ratio variable) avant l'obtention d'une récompense. Il est également possible d'imposer un certain délai (procédures d'intervalle fixe ou d'intervalle variable) avant l'obtention d'une récompense.

La procédure de ratio-progressif (en anglais, Progressive Ratio ; PR) a été établie pour mesurer la motivation de l'animal pour obtenir la drogue (Hodos, 1961; Richardson and Roberts, 1996). Dans cette procédure, le nombre de réponses opérantes requises augmente à chaque injection obtenue. Ainsi, l'animal doit fournir de plus en plus d'effort pour n'obtenir qu'une injection. L'index de motivation dans cette procédure est le point de rupture qui correspond au dernier ratio de réponses complété avant que l'animal ne cesse de répondre, parce qu'il juge que le coût devient trop important. Cette mesure est intéressante car elle est fiable et sensible à la dose de drogue administrée. Il convient cependant de rester prudent car les animaux sont intoxiqués tout au long de la séance. Or, les effets pharmacologiques directs de certaines drogues peuvent affecter le niveau de réponses opérantes émises, indépendamment de la motivation de l'animal pour la drogue. Par exemple, outre leurs effets récompensants intrinsèques, la cocaïne et l'amphétamine ont des effets psychostimulants qui peuvent conduire à une augmentation du taux de réponse, et ainsi faciliter l'atteinte de points de rupture élevés (Brown and Stephens, 2002; Gancarz et al., 2012). Cet effet direct de la drogue peut ainsi expliquer pourquoi le point de rupture est plus élevé pour la cocaïne par rapport à l'héroïne, alors que l'héroïne est considérée comme la drogue la plus addictive (Anthony 2002). Lorsque la procédure de ratio-progressif est adaptée pour empêcher

l'interférence des effets directs de la cocaïne sur le comportement, par l'ajout d'un délai (Cantin et al., 2010) ou en évaluant le point de rupture avant toute intoxication (Gancarz et al., 2012), le point de rupture est réduit.

Au-delà de ses effets inconditionnés directs et renforçants, la drogue a également des effets conditionnés. En effet, la drogue peut conférer des propriétés incitatives et motivationnelles aux signaux discrets ou environnementaux qui lui sont associés (Markou et al., 1993; Markou et al., 1999; Robinson and Berridge, 2008; Saunders and Robinson, 2010). Ces signaux initialement neutres, deviennent associés à la drogue, et peuvent eux même déclencher un désir de drogue se traduisant par une augmentation de la recherche et/ou de la prise de drogues. Ils deviennent ainsi des stimuli incitatifs conditionnés (SC ; en anglais, « conditioned incentives »). La procédure de renforcement de second-ordre permet d'évaluer la valeur incitative attribuée à des signaux associés à la drogue (Arroyo et al., 1998; Markou et al., 1999; Alderson et al., 2000; Di Ciano, 2008). Dans cette procédure, le taux de réponses effectuées pour obtenir la présentation du SC est mesuré.

Enfin, l'AAIV de drogue permet de mesurer la réinstallation de la recherche de drogue après extinction. Cette procédure dite d'extinction-réinstallation offre un bon modèle de rechute (Epstein and Preston, 2003; Shaham et al., 2003). Après acquisition du comportement d'auto-administration, la drogue est retirée et les réponses instrumentales ne sont plus renforcées. Lors de cette phase d'extinction ; l'animal apprend progressivement à ne plus répondre. La phase de réinstallation consiste à rétablir la recherche de drogue, celle-ci n'étant toujours pas disponible. Trois facteurs connus pour provoquer une rechute chez l'humain, peuvent réinstaller la recherche de drogue chez l'animal; le stress (par choc électrique ou par injection de yohimbine), l'injection non contingente de drogue (en anglais, désignée comme « *priming* »), ou l'apparition d'un SC (stimulus conditionné associé à la drogue). Ce modèle est ainsi considéré comme présentant une bonne validité apparente ou constructive. Cependant, la convergence entre les perspectives thérapeutiques cliniques et précliniques est faible, ce qui souligne un manque de validité prédictive pour ce modèle (Epstein and Preston, 2003).

Pour conclure, le modèle d'auto-administration intraveineuse de drogue présente une forte validité apparente pour modéliser la consommation de drogue chez l'humain. De plus, ce modèle permet de prédire le potentiel addictif de nouvelles substances (Johanson and Balster, 1978) et reproduit la plupart des observations effectuées chez l'homme, ce qui lui confère une forte validité prédictive (Collins et al., 1984). Cependant, comme indiqué précédemment, l'usage volontaire de drogue ne suffit pas pour diagnostiquer une addiction. Or, le modèle d'AAIV de drogue ne permet pas, en soit, de modéliser les principaux critères diagnostiques de l'addiction. La consommation de drogue peut être mesurée mais il n'est

pas possible de déterminer si cette consommation est contrôlée et récréative ou si elle est compulsive et pathologique. Ainsi l'AAIV de drogue, sous sa forme la plus simple, manque de validité étiologique et constructive. Cette limitation du modèle d'AAIV à établir un phénomène d'addiction pourrait en partie expliquer l'incapacité du modèle à prédire des traitements efficaces pour soigner ce désordre psychiatrique.

D. Un modèle d'addiction aux drogues : accès différentiel & escalade

Ces dernières années, les avis des scientifiques convergent pour considérer que le simple établissement d'un comportement d'auto-administration n'est pas suffisant pour conclure à l'apparition d'un état d'addiction (Ahmed and Koob, 1998; Deroche-Gamonet et al., 2004; Vanderschuren and Everitt, 2004; Panlilio and Goldberg, 2007; Ahmed, 2010, 2012c). De nombreuses recherches ont donc porté sur le développement de nouveaux modèles animaux d'addiction, avec l'objectif commun d'objectiver des signes comportementaux pouvant être acceptés comme des approximations satisfaisantes des critères diagnostiques de l'addiction chez l'être humain. Le modèle d'accès différentiel à la drogue offre un bon aperçu de ce mouvement. Dans les sections à suivre, le principe et les apports de ce modèle seront décrits.

a. Principe du modèle

Parmi les critères diagnostiques de l'addiction, le critère d'escalade de la consommation est celui qui a le plus retenu l'attention des scientifiques concernant le développement de modèles animaux. En effet, ce critère est bien établi, fréquemment retrouvé chez les individus dépendants, et résiste à chaque révision du DSM. De plus, il est commun à la plupart des drogues d'abus. Chez l'homme, des données suggèrent que l'augmentation de la disponibilité en drogue peut provoquer l'escalade de la consommation et ainsi mener au développement d'une addiction (Wikler, 1952; Siegel, 1984; White, 1988; Gawin, 1989). Cependant, chez l'animal, l'accès à la drogue est généralement limité, ce qui privilégie des modes de consommation stables et réguliers (Roberts et al., 2007). Au contraire, lorsque la disponibilité en drogue est illimitée, la prise de drogue est considérablement accrue (Pickens and Harris, 1968; Deneau et al., 1969; Johanson et al., 1976; Bozarth and Wise, 1985). Le modèle d'accès différentiel consiste donc à induire deux modes de consommations en modifiant la durée quotidienne d'accès à la drogue (Ahmed and Koob, 1998).

Dans ce modèle, un groupe d'animaux a un accès restreint à la drogue, consistant en 1h d'auto-administration par jour (groupe « short access » ou ShA). Le second groupe est quant à lui exposé à un accès prolongé à la drogue, au cours de séances d'auto-administration de 6h (groupe « long access » ou LgA). Le groupe ShA développe une consommation stable et

modérée alors que le groupe LgA développe une rapide escalade de la consommation (Figure 7).

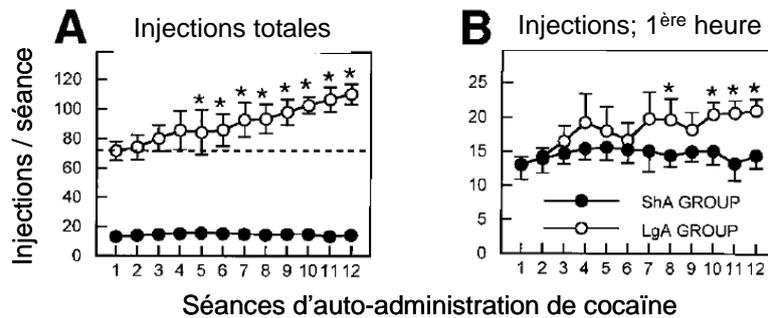


Figure 7 : Escalade de la consommation dans le modèle d'accès différentiel.

A. Nombre d'injections totales de cocaïne en fonction de la durée d'accès B. Nombre d'injection lors de la première heure de la séance en fonction de la durée d'accès. Accès restreint, groupe ShA, cercles noirs ; Accès prolongé, groupe LgA, cercles blancs. D'après Ahmed and Koob, 1998.

Cette escalade de la consommation est fiable puisqu'elle a été reproduite à de nombreuses reprises avec une variété de drogues d'abus telles que la cocaïne (Mantsch et al., 2004; Aujla et al., 2008; Ben-Shahar et al., 2008; Beckmann et al., 2012), la métamphétamine (Rogers et al., 2008), l'héroïne (Ahmed et al., 2000; Lenoir and Ahmed, 2007), la morphine (Doherty et al., 2009), le fentanyl (Morgan et al., 2002), l'alcool (O'Dell et al., 2004; Melendez et al., 2006), et la phencyclidine (Carroll et al., 2005). De plus, le phénomène d'escalade est persistant. En effet, lorsque l'accès prolongé est suspendu, le groupe LgA maintient une consommation nettement supérieure au groupe ShA, même après 2 mois d'auto-administration en accès restreint (Ahmed and Koob, 1999) (Figure 8). Après 1 mois d'abstinence forcée, la consommation de cocaïne des rats LgA chute au même niveau que la consommation des rats ShA. Cependant, en quelques séances d'accès prolongé, les LgA escaladent à nouveau leur consommation, à une vitesse et à un niveau supérieur à leur consommation « pré-abstinence » (Ahmed and Koob, 1998).

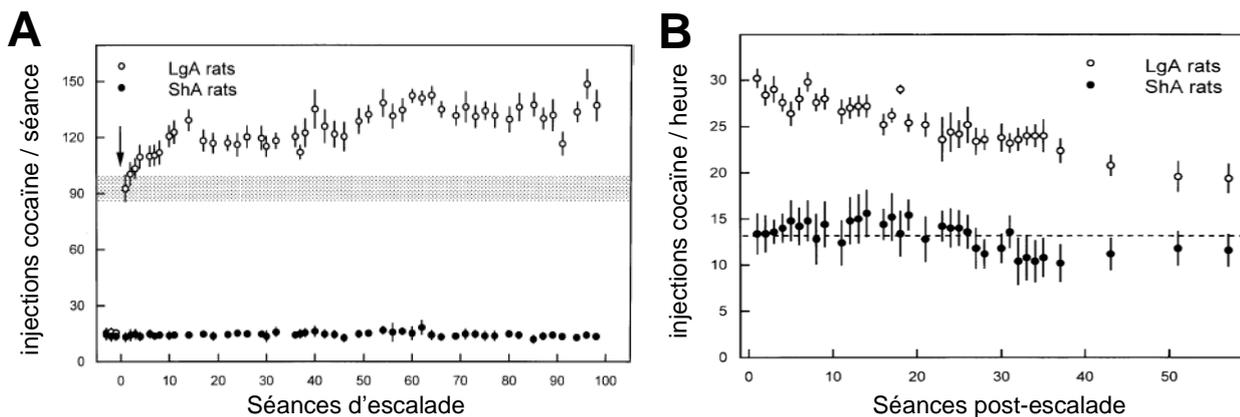


Figure 8 : Persistance du phénomène d'escalade de la consommation

A. Les rats du groupe LgA (cercles blancs) escaladent leur consommation de cocaïne alors que les rats ShA (cercles noirs) maintiennent une consommation stable et modérée avec la répétition des séances. **B.** Après escalade de la consommation, les rats LgA maintiennent un niveau d'auto-administration plus élevé que les rats ShA lors de séances en accès restreint (1h). D'après Ahmed and Koob, 1999.

b. Validation du modèle

Le modèle d'accès différentiel présente une bonne validité apparente car il peut induire une escalade rapide de la consommation de drogue, ce qui représente une caractéristique majeure de l'addiction. Par ailleurs, des études plus récentes indiquent que les animaux aillant escaladé leur consommation présentent également d'autres signes comportementaux reliés à l'addiction (Ahmed, 2010, 2012c).

Plusieurs études utilisant la procédure de PR montrent que les rats LgA sont plus motivés pour la drogue que les rats ShA. En effet le point de rupture augmente après un accès prolongé à la cocaïne (Paterson and Markou, 2003; Wee et al., 2008; Oleson and Roberts, 2009; Orio et al., 2009; Hao et al., 2010), à la métamphétamine (Wee et al., 2007) ou encore à l'héroïne (Lenoir and Ahmed, 2008). Des évidences additionnelles d'une augmentation de la motivation suite à l'escalade de la consommation sont apportées par la procédure de l'allée droite, originellement conçue par Ettenberg (Ettenberg and Geist, 1991). Dans cette procédure, les rats LgA courent plus vite que les ShA dans l'allée droite qui les mène à la boîte d'arrivée où ils recevront leur injection de cocaïne (Ben-Shahar et al., 2008).

Une autre caractéristique de l'addiction est la difficulté à s'abstenir. Cet aspect de l'addiction peut être opérationnalisé chez l'animal de laboratoire en mesurant la recherche de drogue, lorsque celle-ci n'est plus disponible (Ahmed et al., 2000). Plusieurs études démontrent qu'après un accès prolongé à l'auto-administration d'héroïne, des rats en sevrage montrent une résistance à l'extinction, et persistent à rechercher la drogue indisponible (Ahmed et al., 2000; Lenoir and Ahmed, 2007; Doherty et al., 2009) (Figure 9). De plus le degré de résistance à l'extinction induit par un accès prolongé à l'héroïne

augmente avec la durée de la période de sevrage (Zhou et al., 2009), ce qui suggère l'établissement d'un phénomène d'incubation du désir de drogue (Airavaara et al., 2011). Néanmoins, les données sont moins claires avec la cocaïne ou l'amphétamine. En effet, la résistance à l'extinction suite à une escalade de la consommation n'a pas été retrouvée dans plusieurs études (Mantsch et al., 2004; Allen et al., 2007; Knackstedt and Kalivas, 2007; Mantsch et al., 2008; Rogers et al., 2008; Schwendt et al., 2009; Madayag et al., 2010) à moins d'allonger la durée du sevrage à 3 semaines (Ferrario et al., 2005). D'autres études sont ainsi nécessaires pour mieux caractériser le phénomène de résistance à l'extinction.

Le désir irrésistible et persistant de drogue couramment désigné sous l'appellation anglaise « craving », a été récemment inclus dans la dernière version du DSM (voir tableau 1). Ce désir intense est en effet considéré comme une caractéristique sélective de l'addiction puisqu'il n'est pas présent chez les consommateurs de drogue non dépendants (Jaffe et al., 1989; Volkow et al., 2005). Ce critère peut être opérationnalisé avec la procédure d'extinction-réinstallation décrite précédemment. Les données de la littérature abondent pour montrer qu'un accès prolongé à la drogue augmente la réinstallation de la recherche de drogue induite par injection non contingente de drogue. Ce résultat a été obtenu pour la cocaïne (Mantsch et al., 2004; Ahmed and Cador, 2006; Kippin et al., 2006; Knackstedt and Kalivas, 2007; Mantsch et al., 2008), l'héroïne (Lenoir and Ahmed, 2007), ou encore, la métamphétamine (Rogers et al., 2008; Schwendt et al., 2009) (Figure 9). La réinstallation de recherche de cocaïne ou d'héroïne induite par le stress est également augmentée après escalade de la consommation (Ahmed et al., 2000; Mantsch et al., 2008). Cependant, les données divergent concernant la réinstallation induite par l'apparition du SC (Kippin et al., 2006; Rogers et al., 2008; Doherty et al., 2009; Schwendt et al., 2009; Zhou et al., 2009; Jin et al., 2010).

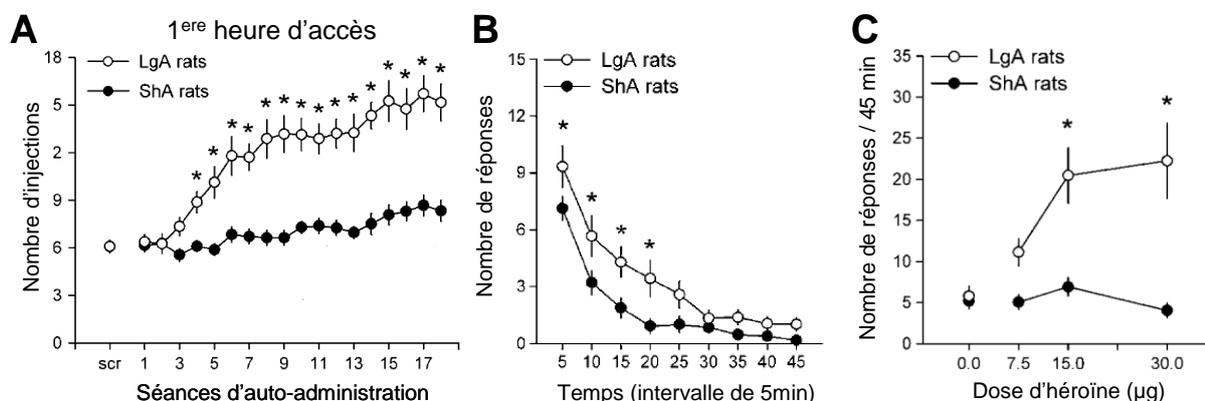


Figure 9 : Extinction-réinstallation de la recherche de drogue après escalade

A. Escalade de la consommation d'héroïne avec la répétition des séances d'accès prolongé (6h) pour les rats du groupe LgA. **B.** Lorsque la drogue est retirée, les rats LgA montrent une résistance à l'extinction par rapport aux rats ShA. **C.** Après extinction, des injections non contingentes d'héroïne réinstallent la recherche de drogue pour les rats LgA mais pas pour les rats ShA. Adapté de Lenoir and Ahmed, 2007.

Enfin, un critère redondant dans les différentes révisions du DSM est le critère de persistance dans l'usage de drogue malgré la compréhension et la représentation des conséquences négatives qui en découlent. Ce critère a été opérationnalisé en punissant la recherche et/ou la prise de drogue. Les premières données suggérant une résistance de l'auto-administration de drogue à la punition nous viennent des expériences de Wolffgramm. Ses travaux de recherches montrent que suite à une escalade de la consommation d'alcool, les rats résistent à l'adultération de leur solution d'alcool par ajout de quinine (solution rendue aversive du fait de l'amertume), et maintiennent une consommation plus élevée que des rats contrôles (Wolffgramm, 1991; Wolffgramm and Heyne, 1995). Par la suite, d'autres études ont montré qu'après un accès prolongé à la cocaïne, certains rats développent une résistance à la punition induite par choc électrique (Pelloux et al., 2007; Belin et al., 2008; Belin et al., 2011; Jonkman et al., 2012; Chen et al., 2013). Au contraire, les rats soumis à un accès restreint suppriment tous intégralement leur recherche et/ou prise de drogue. Selon les auteurs de ces publications, ce sous-groupe de rat résistant à la punition aurait développé un usage compulsif de cocaïne. Cependant, cette persistance à l'usage malgré la punition pourrait être expliquée par d'autres facteurs et notamment, par des différences interindividuelles de sensibilité à la douleur. Par exemple, une étude chez le rongeur montre que le seuil d'intensité électrique supprimant l'auto-administration de drogue peut varier considérablement d'un animal à l'autre (Barnea-Ygael et al., 2012). Ainsi en l'absence de contrôle des seuils de sensibilité individuels, ces données sont difficilement interprétables. Cette critique ne concerne cependant pas l'étude de Vanderschuren et Everitt qui montre qu'après accès prolongé à la cocaïne, les rats deviennent plus résistants à la suppression conditionnée de la recherche de cocaïne (présentation d'un stimulus prédictif d'un choc électrique) (Vanderschuren and Everitt, 2004) (Figure 10). Dans cette étude, l'effet observé n'est pas dû à une diminution de la sensibilité au conditionnement aversif ou à la douleur; les rats résistants montrent en effet un niveau de réponse de peur conditionnée similaire au groupe contrôle suite à l'apparition du SC aversif. Ces données montrent que les animaux ayant escaladé leur consommation de drogue deviennent moins flexibles, et moins sensibles face à l'adversité. Cependant, même si les procédures décrites ci-dessus constituent une approche intéressante pour étudier la motivation pour la drogue, elles miment de manière trop simpliste les conséquences négatives pouvant être associées à la prise de drogue chez l'être humain (rejet social et /ou familiale, perte d'emploi, échec scolaire, sanctions légales, ... etc.). Je reviendrai sur cet aspect dans la partie III.4.

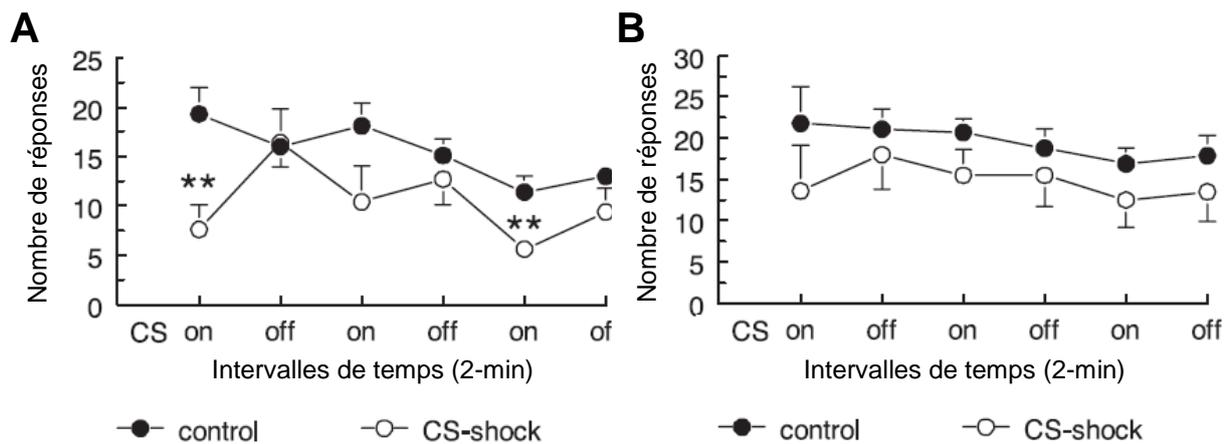


Figure 10 : Résistance à la suppression conditionnée après escalade

La présentation d'un stimulus conditionné aversif diminue la recherche de cocaïne après un accès restreint à la drogue (A.) mais pas après un accès prolongé (B). D'après Vanderschuren and Everitt, 2004.

Pour conclure, le modèle d'accès différentiel offre un bon modèle de consommation compulsive et pathologique de drogue dans la mesure où il permet de réunir plusieurs indices comportementaux de l'addiction (tolérance, escalade, désir persistant à consommer la drogue, difficultés à s'abstenir, résistance à la punition). Cependant, malgré les avancées dans la modélisation de l'addiction chez l'animal, l'auto-administration de drogue reste majoritairement étudiée dans des situations où la drogue est la seule récompense disponible. Dans ces conditions, il est difficile, voire impossible, de savoir si les animaux consomment la drogue de façon compulsive ou simplement par défaut d'alternatives récompensantes (Ahmed, 2010, 2012c; Ahmed et al., 2013).

3. L'importance du choix

Une caractéristique centrale de l'addiction est la consommation compulsive de drogue, aux détriments d'activités alternatives plus bénéfiques à long terme, et malgré les conséquences négatives associées. Le désintérêt progressif vis-à-vis des activités alternatives au profit de la recherche et de la consommation de drogue, explique la centralité de la drogue dans la vie du sujet dépendant, et contribue en grande partie aux conséquences néfastes de l'addiction (échec scolaire, perte d'emploi, isolement social et/ou familial, sanctions légales) (Ahmed, 2010, 2012c; Ahmed et al., 2013). C'est pourquoi l'addiction est de plus en plus considérée comme le résultat d'une prise de décision pathologique impliquant des choix volontaires irrationnels ; les individus dépendants semblent agir contre leur propre intérêt, en privilégiant la récompense immédiate, leur drogue, malgré la connaissance des conséquences négatives que ce choix implique (Paulus, 2007; de Wit, 2009; Heyman, 2009b; Bowler et al., 2011). Un des plus grands

challenges de la recherche en addiction consiste donc à expliquer les causes psychologiques et neurobiologiques de ce choix irrationnel (Koob and Le Moal, 2006).

Or cet aspect fondamental de l'addiction n'est représenté dans aucun des modèles animaux décrits précédemment. En effet, dans les procédures utilisées, l'animal est isolé dans la petite cage opérante qu'il connaît parfaitement, et dans laquelle la drogue est la seule récompense disponible (Alexander et al., 1978). Cette situation offre une très mauvaise représentation de l'environnement humain ; un environnement riche en distractions et en activités sociales, chacune d'entre elles pouvant constituer une alternative efficace à la prise de drogue. La pauvreté de l'environnement dans lequel l'animal est placé, fait de la prise de drogue, une activité normale et attendue en réponse à une situation délétère et non représentative (Hyman and Malenka, 2001; Ahmed, 2010, 2012c; Banks and Negus, 2012; Ahmed et al., 2013). Dans ces conditions la prise de drogue ne peut donc pas être considérée comme compulsive ou représentative d'un désordre psychiatrique sous-jacent.

Pour se rapprocher au maximum de la situation d'usage de drogue chez l'humain, il est important d'offrir à l'animal des alternatives à la drogue. Un ensemble d'études se sont attachées à enrichir l'environnement des cages d'élevage, notamment en augmentant la superficie et l'interaction sociale, et en permettant l'activité physique et la découverte quotidienne de nouveaux objets. Ces études montrent que l'enrichissement du milieu d'élevage protège contre certains aspects de la prise de drogue. En effet, l'environnement enrichi (EE) réduit les effets psychostimulants de la cocaïne ou de l'amphétamine (Bardo et al., 1995b; Bezard et al., 2003; Solinas et al., 2009). L'EE réduit également les effets récompensants des drogues puisqu'il réduit l'auto-administration orale de morphine (Alexander et al., 1978), l'auto-administration intraveineuse d'amphétamine ((Alexander et al., 1978; Bardo et al., 2001), et la préférence de place pour le compartiment cocaïne, dans la procédure de PPC (Solinas et al., 2008; Solinas et al., 2009). De plus, l'EE prévient la réinstallation de la recherche de drogue induite par injection de cocaïne dans la procédure de PPC (Solinas et al., 2008; Solinas et al., 2009) et induite par le stress ou par la présentation du SC dans le paradigme d'extinction-réinstallation (Chauvet et al., 2009; Thiel et al., 2009) (Figure 11). Enfin, l'EE protégerait contre l'escalade de la consommation de cocaïne dans le modèle d'accès différentiel à la drogue, lorsqu'une faible dose est utilisée (Gipson et al., 2011). L'ensemble des études sur l'enrichissement du milieu montrent ainsi qu'un EE protège contre le développement d'une addiction et peut dans une certaine mesure reverser certaines modifications comportementales ou neurobiologiques induites par la drogue (Solinas et al., 2008). Cependant, dans les études d'auto-administration intraveineuse, le milieu d'élevage est enrichi mais l'animal continue à s'auto-administrer la

drogue alors qu'elle est la seule récompense disponible. Pour pouvoir étudier la consommation compulsive de drogue, au détriment d'autres activités alternatives, il est donc important de proposer des alternatives à la drogue dans la cage opérante, pendant la séance d'auto-administration de drogue.

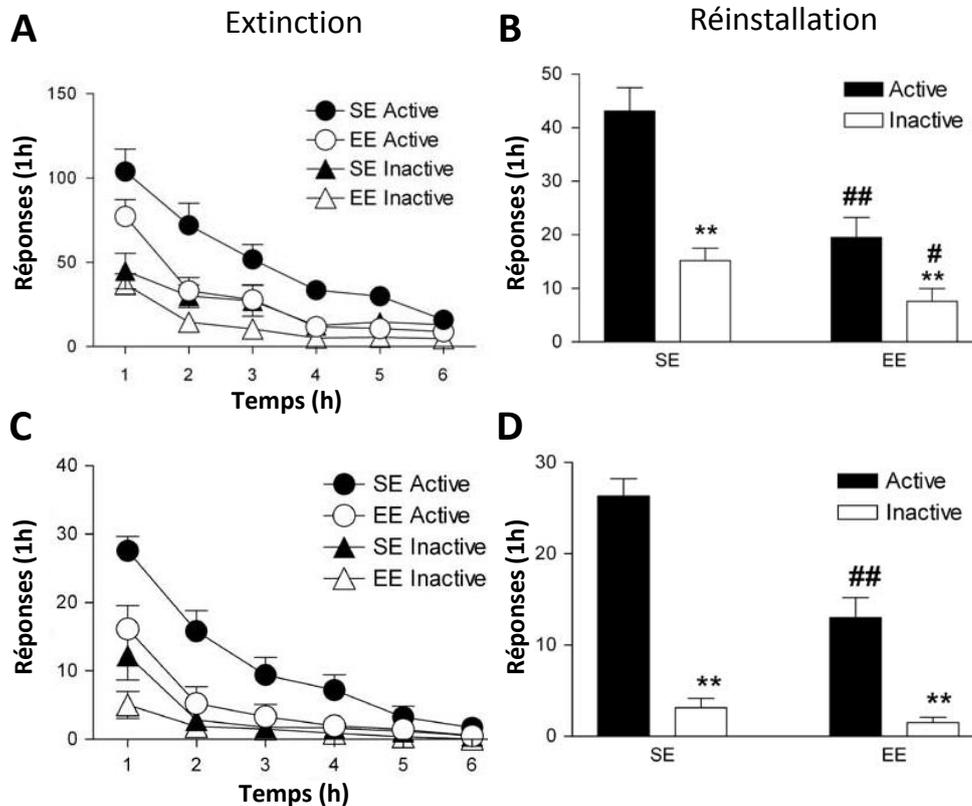


Figure 11 : L'environnement enrichi favorise l'extinction, et réduit la réinstallation de la recherche de cocaïne.

A et C. Les rats élevés dans un environnement enrichi (EE) éteignent plus rapidement leur comportement de recherche de cocaïne que les rats élevés dans un environnement standard (SE). **B et D.** L'EE réduit la réinstallation de la recherche de drogue induite par présentation du SC (**B.**) ou par injection non contingente de yohimbine, un agent pharmacologique occasionnant un stress aigu à l'animal (**D.**). En noir: nombre de visites du trou actif. En blanc : nombre de visites du trou inactif. D'après Chauvet et al, 2009.

Partie III - Procédures de choix et analyse de la préférence

1. Procédures de choix

Pour étudier la consommation de drogue au détriment d'activités alternatives, il est ainsi intéressant d'étudier la préférence de l'animal dans une situation de choix entre une drogue d'abus et une récompense alternative. Un bon nombre d'études ont ainsi évalué le choix de l'animal en testant différentes drogues d'abus, dans différentes procédures. Les psychostimulants (cocaïne, amphétamine, métamphétamine, MDMA) ou les opiacées (héroïne, morphine) ont été les principales drogues utilisées en auto-administration dans ces

procédures. Des récompenses alimentaires, palatables ou non, ont systématiquement été utilisées comme récompenses alternatives à la drogue. Curieusement, la préférence peut considérablement différer selon la drogue et/ou la procédure utilisée. Dans les sections à suivre, je détaillerai les principaux résultats des expériences de choix entre drogues d'abus et récompenses alimentaires en fonction de la procédure et du type de drogue utilisé. Dans un second temps je discuterai des facteurs procéduraux pouvant expliquer les apparentes contradictions de la littérature.

A. Procédures de choix continu

a. Expériences de choix continu impliquant des psychostimulants

Dans la procédure de choix continu, l'animal est libre d'allouer ses choix sans contrainte de temps au cours de la séance expérimentale. Il contrôle ainsi son taux de renforcement pour chaque récompense. La majorité des études utilisant une procédure de choix continu entre la cocaïne et une récompense alimentaire ont été effectuées chez le macaque rhésus ou cynomolgus (Paronis et al., 2002; Negus, 2003; Gasior et al., 2004; Negus, 2004; Negus and Mello, 2004; Czoty et al., 2005a, b; Gasior et al., 2005; Negus, 2005b, a; Banks et al., 2008b; Banks and Negus, 2010; Banks et al., 2011; Czoty and Nader, 2012; Banks et al., 2013d; Banks et al., 2013a; Banks et al., 2013b; Czoty and Nader, 2013). Parmi ces expériences, la procédure la plus souvent rencontrée est celle utilisée par Negus et Banks (Encadré 2).

Encadré 2 : Exemple de procédure de choix continu chez le singe

Les séances de choix de 2h se subdivisent en 5 fractions de 20 minutes, séparées par des périodes de temps mort de 5 minutes. Durant les périodes de réponses, l'achèvement d'un FR100 sur la touche gauche (illuminée avec un stimulus rouge) donne accès à 1g de pastilles alimentaires. L'achèvement d'un FR10 sur la touche droite (illuminée avec un stimulus vert clignotant) déclenche une injection intraveineuse de drogue à une dose déterminée. Cinq doses de cocaïne sont testées au cours des 5 périodes successives de la séance expérimentale. Les doses suivantes « 0, 0.0032, 0.01, 0.032, et 0.1 mg/kg/inj » sont généralement introduites par ordre croissant et en adéquation avec les conditions d'illumination de la touche verte, associée à la cocaïne. La distribution de chaque récompense initie un temps mort de 15s durant lequel tous les stimuli lumineux sont éteints et les réponses opérantes, sans conséquences. Les réponses effectuées sur une des deux touches réinitialisent le FR sur l'autre touche. Le singe peut obtenir un maximum de 10 renforcements par fraction de 20 minutes.

Chacune des études citées précédemment met en évidence une préférence dose-dépendante pour la cocaïne (Figure 12). Pour les plus faibles doses de cocaïne (0.0032-0.01 mg/kg/inj) les singes choisissent préférentiellement la nourriture mais se tournent ensuite vers la drogue pour des doses plus élevées (0.032-0.1 mg/kg/inj). Ces résultats de préférence ont également été reproduits avec le MDMA (Banks et al., 2008a).

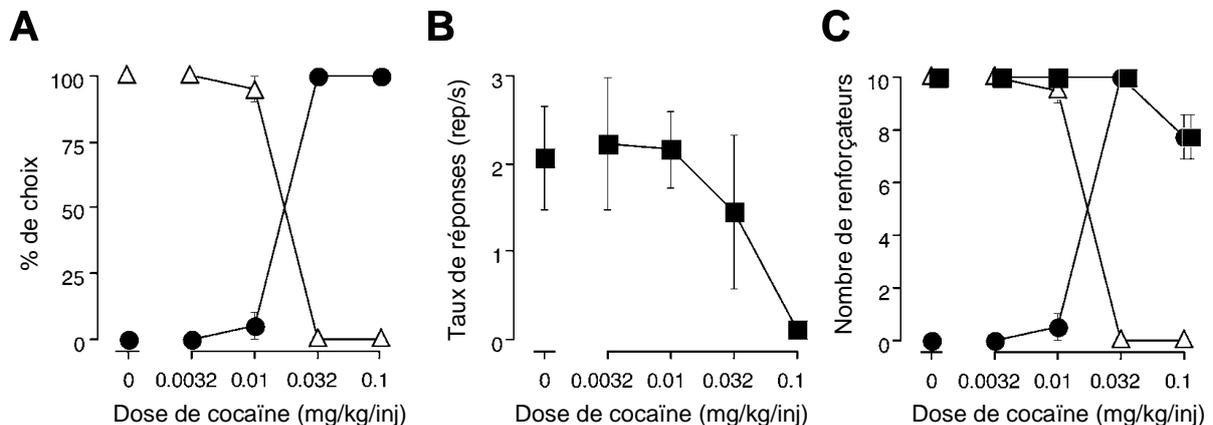


Figure 12 : Préférence dans une procédure classique de choix continu

A Pourcentage de choix de la cocaïne (cercles noirs) ou des pastilles de nourriture (triangles blancs) en fonction de la dose de drogue administrée. **B.** taux de réponses totales (réponses / seconde) en fonction de la dose de cocaïne administrée. **C.** Nombre total de renforçateurs obtenus en fonction de la dose administrée. △. Pastilles de nourriture ; ● Injections de cocaïne ; ■ nombre total de renforçateurs. Adapté de Negus et al., 2003.

Les études de choix continu effectuées chez le rat confirment la préférence dose-dépendante pour la cocaïne (Thomsen et al., 2008; Kerstetter et al., 2012; Thomsen et al., 2013). Les expériences de Thomsen et al, (2008 et 2013) utilisent une structure de choix similaire à celle présentée dans l'encadré 2. La récompense alternative - une boisson protéinée palatable - est préférée par rapport aux faibles doses de cocaïne (0 à 0.1mg/kg) mais une préférence quasi-exclusive pour la cocaïne se développe rapidement à mesure que la dose augmente. L'étude de Kerstetter et al, (2012) met quant à elle en évidence une préférence pour la nourriture (2-3 pastilles de nourriture) chez les rats mâles et une indifférence chez les femelles lorsque la dose de cocaïne est de 0.4mg/kg. Cependant, lorsque la dose augmente à 1mg/kg, les mâles deviennent globalement indifférents et les femelles développent une préférence pour la cocaïne.

b. Expériences de choix continu impliquant des opiacés

Les études utilisant une procédure de choix continu entre une injection d'héroïne et un accès à de la nourriture ont été exclusivement effectuées chez le macaque rhésus, avec le même protocole de choix que les expériences impliquant la cocaïne (Encadré 2) (Negus, 2005a; Stevenson et al., 2005; Negus, 2006; Negus and Rice, 2009). Ces études convergent avec les expériences impliquant la cocaïne et montrent une augmentation de la préférence

pour l'héroïne avec la dose administrée. Cependant, alors que l'accès prolongé à la cocaïne est sans effet sur le choix de celle-ci (Banks and Negus, 2010), la préférence pour l'héroïne est quant à elle augmentée après une période d'accès prolongé (Negus, 2006; Negus and Rice, 2009). Cette augmentation de préférence serait due au développement d'une dépendance physique et/ou à l'expression de symptômes de sevrage qui augmenteraient la valeur récompensante de l'héroïne par renforcement négatif. Les animaux choisiraient la drogue pour soulager l'état émotionnel négatif induit par le sevrage. Les symptômes de sevrage pourraient également favoriser le choix de l'héroïne en interférant avec la consommation de nourriture. Par exemple, Negus et al (2009) montrent une préférence quasi-exclusive pour l'héroïne lors du sevrage, même à la dose de 0 mg/kg, c'est-à-dire lorsque de la solution saline est injectée.

Dans leur ensemble, les expériences de choix continu, qu'elles soient effectuées chez le singe ou chez le rat, convergent pour démontrer une préférence pour la drogue (héroïne ou cocaïne), dépendante de la dose administrée.

B. Procédures de choix par essais discrets

Les expériences utilisant une procédure de choix par essais discrets sont plus contradictoires. Dans cette procédure, les *manipulanda* sont présentés transitoirement au cours d'essais choix distincts, séparés par des intervalles de temps inter-essais (IIE). Cette procédure permet d'étudier le comportement de l'individu face à deux options mutuellement exclusives ; le choix d'une option exclu l'accès à l'autre option avant le prochain essai. Dans les procédures de choix par essais discrets, c'est l'expérimentateur qui contrôle la fréquence de choix de l'animal, ce qui permet un meilleur contrôle des effets directs des drogues. En effet, des IIE suffisamment longs devraient permettre une dissipation des effets directs de la drogue avant chaque essai de choix, empêchant ainsi leur influence potentielle sur la préférence. Un exemple de procédure de choix par essais discrets est présenté dans l'encadré 3.

Encadré 3 : Exemple de procédure de choix par essais discrets chez le singe

La procédure de choix par essais discrets la plus communément utilisée comprend 3 leviers ; un levier à gauche et 2 leviers à droite (Aigner and Balster, 1978; Woolverton and Balster, 1979, 1981; Nader and Woolverton, 1991, 1992a, b; Woolverton and English, 1997; Woolverton et al., 1997). Au commencement de chaque essai, l'animal doit initier la chaîne de réponses opérantes en appuyant sur le levier de gauche, illuminé. L'achèvement d'un FR (généralement FR4 ou FR5) sur ce levier a pour effet d'alterner les conditions d'illumination des leviers de droite (alternance de couleur). L'animal doit effectuer au moins 3 alternances de ce type avant de pouvoir sélectionner une option en appuyant sur l'un des deux leviers de droite. La couleur du stimulus verrouillée au dessus du levier sélectionné permet d'indiquer la récompense qui sera distribuée. Enfin, l'achèvement du FR (généralement FR15 ou FR32) sur le levier sélectionné en moins de 5 minutes conduit à la distribution de la récompense. L'obtention d'une récompense est suivie d'un intervalle inter-essais d'une durée de 5 à 30 minutes selon l'expérience considérée. Lorsque plusieurs doses de cocaïne sont testées, la dose varie d'une session à l'autre, mais n'est pas modifiée au sein d'une même session.

a. Expériences de choix par essais discrets impliquant les psychostimulants

Les expériences de choix par essais discrets effectuées chez le singe convergent avec les expériences de choix continu et montrent que la préférence pour la cocaïne augmente avec la dose (Aigner and Balster, 1978; Woolverton and Balster, 1979; Nader and Woolverton, 1991, 1992a, b; Woolverton et al., 1997; Woolverton and Anderson, 2006). Cependant, la préférence pour la cocaïne est moins puissante dans les expériences de choix par essais discrets, puisqu'elle s'établit pour des doses de drogue 10 fois plus élevées (0.3-1.0 mg/kg/inj *versus* 0.03-0.1 mg/kg/inj dans les procédures de choix continu).

Les expériences effectuées chez le rat contredisent les expériences de choix continu ainsi que les expériences de choix par essais discrets effectuées chez le singe. Dans une série d'expériences menées au laboratoire depuis 2003 ; les rats ont la possibilité d'appuyer sur le levier gauche pour obtenir 20s d'accès à une solution de saccharine à 0.2% (une boisson sucrée non calorique, et donc physiologiquement inessentielle à la survie de l'animal), ou d'appuyer sur le levier droit pour obtenir une injection intraveineuse de 0.25mg de cocaïne (soit environ 0.75mg/kg/inj). Chaque séance de choix est composée de deux phases. La première phase d'échantillonnage est composée de 4 essais lors desquels chaque levier est présenté deux fois, en alternance. Cette phase permet au rat

d'expérimenter les récompenses associées à chaque levier avant la phase de choix. La seconde phase de choix est composée de 8 essais dans lesquels les deux leviers sont présentés simultanément. Deux appuis consécutifs sur un levier conduisent à la distribution de la récompense associée, et à la rétraction des deux leviers, excluant ainsi la possibilité d'obtenir l'autre récompense avant le prochain essai. A la dose d'entraînement (0.25mg/injection), un IIE de 10 minutes sépare chaque essai (échantillonnage et choix) et permet une dissipation complète des effets pharmacologiques de la cocaïne au commencement de l'essai suivant. Il est important de noter que la durée de l'IIE est ajustée en fonction de la dose de drogue administrée (Figure 13A).

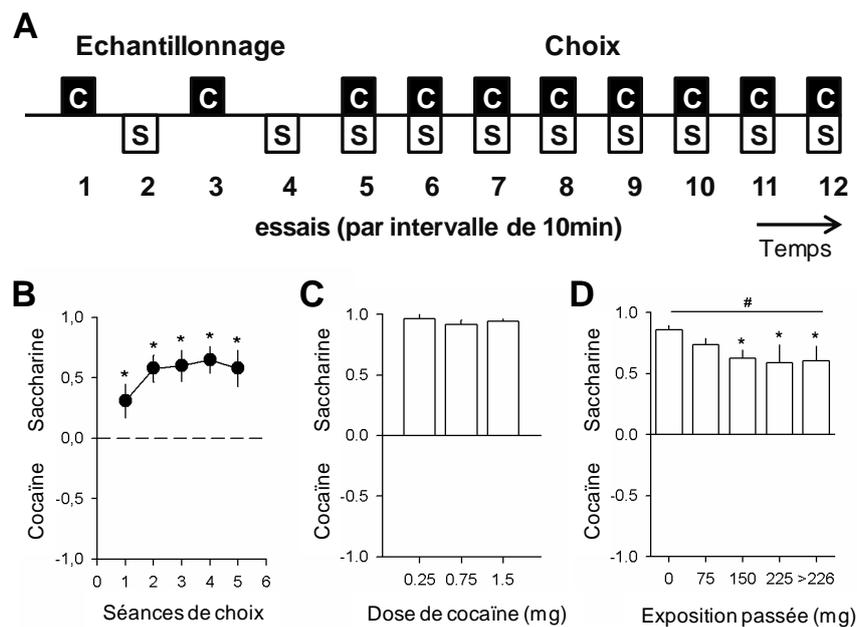


Figure 13 : Procédure de choix par essais discrets chez le rat.

A. Procédure de choix composée d'essais discrets séparés par des IIE de 10 min. **B-D** ; Dans cette procédure, la vaste majorité des rats préfèrent la saccharine et maintiennent leur préférence avec la répétition des séances (**B.**), quelle que soit la dose de cocaïne administrée (**C.**), et quel que soit leur degré d'exposition passé à la cocaïne (**D.**). Un score de préférence de 0 indique une indifférence. Les scores positifs indiquent une préférence pour la saccharine et les scores négatifs, une préférence pour la cocaïne. Adapté de Lenoir et al., 2007, Cantin et al., 2010.

En utilisant cette procédure, nous avons montré que la vaste majorité des individus préféraient la solution de saccharine à une injection intraveineuse de cocaïne, quelle que soit la dose de cocaïne administrée (0.25-1.5mg/kg) (Lenoir et al., 2007b; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012). La préférence est maintenue (Lenoir et al., 2007b) après une escalade de la consommation (Lenoir et al., 2007b), et de manière plus générale, quel que soit le degré d'exposition passé à la drogue (Cantin et al., 2010) (Figure 13B-D). Une inversion de préférence n'est observée que lorsque la concentration de saccharine est fortement diminuée (jusque 0.0016%), et/ou lorsque l'effort relatif à fournir pour obtenir la saccharine est fortement augmenté (entre 8 et 16 fois plus d'appuis à effectuer pour la saccharine). De

manière importante, la préférence pour la saccharine n'est pas due à l'effet anxiogène de la cocaïne, puisque la préférence est maintenue lorsqu'une drogue anxiolytique, le diazépam, est injectée avant la séance de choix (Augier et al., 2012). Cette préférence n'est pas non plus due à une réponse pavlovienne conditionnée conduisant à des appuis involontaires sur le levier saccharine. La préférence est en effet maintenue dans une procédure de choix modifiée permettant d'empêcher ce potentiel biais de préférence (Madsen and Ahmed, 2014). Ainsi, la préférence pour la saccharine obtenue avec cette procédure est robuste et fiable, puisqu'elle est reproductible et se maintient dans un grand nombre de conditions expérimentales (voir notamment Ahmed, 2010, 2012). De plus, des résultats similaires ont été reproduits par d'autres équipes de recherche, dans une situation de choix entre des pastilles de nourriture et une dose de cocaïne de 1mg/kg (Kerstetter et al., 2012; Tunstall and Kearns, 2013).

b. Expériences de choix par essais discrets impliquant les opiacés

Les expériences de choix par essais discrets impliquant les opiacés montrent généralement une préférence pour la récompense alimentaire. Bien que l'étude de Evans, chez le macaque rhésus, montre une préférence pour de la fumée d'héroïne (aux doses de 0.3 ou 0.6mg/kg) par rapport à une solution de glucose à 6.5% (Evans et al., 2003), d'autres études plus anciennes impliquant une administration d'héroïne par voie intraveineuse montrent un résultat opposé (Griffiths et al, 1975,1981; Wurster et al, 1977 ; Elsmore et al, 1980). Ces études de choix effectuées chez le babouin, utilisent un intervalle inter-essais de 3h (Griffiths et al, 1975,1981; Wurster et al, 1977) ou de 2 à 12 minutes (Elsmore et al, 1980) et montrent globalement une préférence pour la nourriture par rapport à l'héroïne. Il est important de noter que dans l'étude d'Elsmore, le choix de la nourriture est la seule source d'alimentation pour le primate pendant toute la durée de l'expérience. Cette condition expérimentale peut ainsi jouer un rôle déterminant dans la préférence de l'animal.

Alors que la préférence augmente avec la dose dans les procédures de choix continu, Griffiths et al. (1981) montrent l'effet inverse dans sa procédure de choix par essais discrets ; la préférence pour l'héroïne augmente lorsque la dose diminue. Il est possible que cet effet soit dû à l'émergence de symptômes de sevrage lorsque le niveau d'intoxication diminue. En effet, les auteurs rapportent l'observation de comportements de « haut le cœur », salivation, agitation, vocalisation ou encore d'hyperactivité, lorsque la dose de 0mg/kg est injectée. La longue durée des IIE dans l'expérience de Griffiths et al. (3h) pourrait potentialiser l'importance des effets de sevrage lorsque des faibles doses sont utilisées. L'importance du sevrage dans la détermination de la préférence a également été soulevée par l'expérience pionnière de Spragg réalisée chez des chimpanzés dépendants. Dans cette expérience de

choix par essais discrets (un essai par jour), les deux chimpanzés choisissent presque systématiquement la morphine lorsque qu'ils sont en état de manque (délai de 16 à 18h depuis leur dernière injection). Au contraire, lorsqu'ils ont reçu leur dernière injection 30 minutes avant le test, ils choisissent systématiquement la nourriture. Cette étude montre l'importance du décours temporel de l'intoxication dans la préférence de l'animal (Spragg, 1940).

Les seules expériences de choix par essais discrets réalisées chez le rat, ont été conduites dans notre laboratoire avec le protocole expérimental décrit précédemment. Dans ces expériences, les rats préfèrent consommer la solution de saccharine (0.2%) à une injection intraveineuse d'héroïne à 0.03mg/kg (Lenoir et al., 2013c; Madsen and Ahmed, 2014). La préférence est maintenue quelle que soit la dose d'héroïne administrée (0.015, 0.03, et 0.06mg/kg, soit approximativement 5, 10, et 20 µg/inj pour un rat de 350g) (Figure 14A-B). Cette étude est donc en apparence contradiction avec les expériences de choix continu impliquant l'héroïne (Negus, 2005b, 2006; Negus and Rice, 2009; Stevenson *et al*, 2005). Par contre, les résultats convergent avec certaines de ces expériences (Negus, 2006; Negus and Rice, 2009) en montrant qu'un accès prolongé à l'héroïne et l'expression de symptômes de sevrage augmentent la préférence pour la drogue (Figure 13C). Les symptômes de sevrage sont cependant insuffisants pour expliquer l'augmentation de la préférence, puisque l'effet se maintient bien après qu'ils se soient dissipés (3 semaines) (Lenoir et al., 2013c).

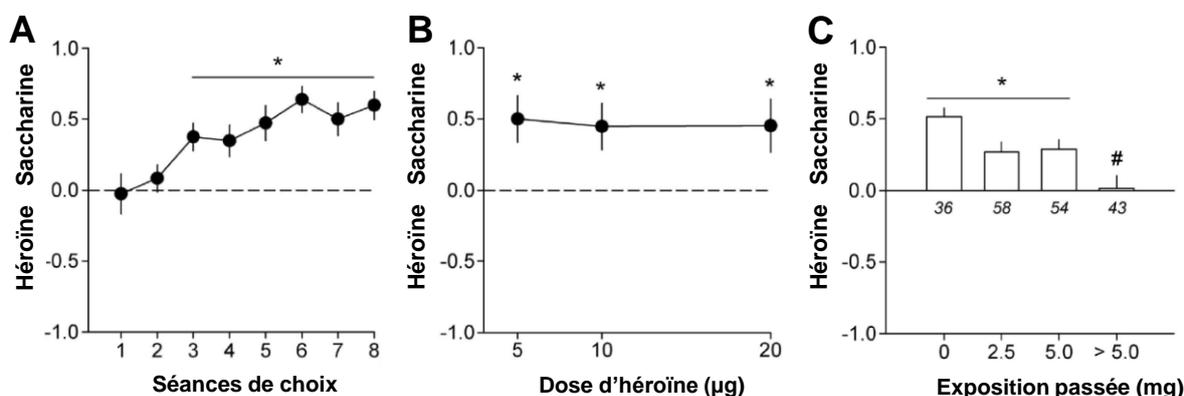


Figure 14 : Préférence pour l'héroïne dans une procédure de choix par essais discrets

Dans cette procédure, les rats préfèrent la saccharine et maintiennent leur préférence avec la répétition des séances (A.) et quelle que soit la dose d'héroïne administrée (B.). Cependant la préférence pour la saccharine diminue avec le degré d'exposition passé à l'héroïne (C.). Un score de préférence de 0 indique une indifférence. Les scores positifs indiquent une préférence pour la saccharine et les scores négatifs, une préférence pour l'héroïne. Adapté de Lenoir et al., 2013b.

2. Les facteurs déterminants de la préférence

Cette revue de la littérature de choix soulève plusieurs contradictions ; les résultats divergent selon (1) les procédures, (2) les drogues, ou (3) les espèces utilisées. (1) Les

procédures de choix continu montrent systématiquement une préférence pour la drogue dépendante de la dose, alors que certaines des expériences de choix par essais discrets montrent une préférence pour la récompense alternative. (2) Une préférence pour la drogue est plus souvent retrouvée dans le cas des psychostimulants. Cependant, l'accès prolongé à la drogue et/ou l'établissement d'une dépendance physique n'augmente la préférence pour la drogue que dans le cas des opiacés. (3) les expériences effectuées chez le singe mettent plus souvent en évidence une préférence pour la drogue que les expériences effectuées chez le rat.

A. Caractéristiques des récompenses

Les caractéristiques de chaque récompense constituent le premier ensemble de facteurs procéduraux impliqués dans la préférence. Parmi ces caractéristiques, l'intensité de renforcement (quantité et palatabilité de la nourriture, ou dose de drogue administrée) affecte bien entendu la préférence. Plusieurs études montrent qu'une augmentation de la quantité de nourriture, de même qu'une augmentation de sa palatabilité, conduisent à une réduction de la préférence pour la drogue (Nader and Woolverton, 1991; Negus, 2003; Lenoir et al., 2007b; Thomsen et al., 2013). Ainsi, les expériences chez le primate ne donnant accès qu'à une petite quantité de pastilles alimentaires (1g), tendent à favoriser le choix de la drogue (Negus, 2003; Gasior et al., 2004; Negus, 2004; Czoty et al., 2005a, b; Gasior et al., 2005; Negus, 2005b; Banks et al., 2008b; Banks and Negus, 2010; Banks et al., 2011; Czoty and Nader, 2012; Banks et al., 2013e; Banks et al., 2013a, c; Czoty and Nader, 2013; !!! INVALID CITATION !!!). Réciproquement, l'augmentation de la dose de drogue conduit généralement à une augmentation de la préférence pour celle-ci. En effet, dans des procédures de choix entre deux doses de cocaïne, les sujets sélectionnent systématiquement la plus forte dose (Iglauer and Woods, 1974; Johanson and Schuster, 1975; Llewellyn et al., 1976), suggérant qu'ils lui attribuent plus de valeur.

L'effort à fournir pour obtenir une récompense, déterminé par le programme de renforcement, influe systématiquement sur la préférence, quelle que soit la récompense considérée (Nader and Woolverton, 1992a; Negus, 2003; Lenoir et al., 2007b; Cantin et al., 2010; Banks et al., 2013b; Thomsen et al., 2013). Ainsi, les études dans lesquelles la nourriture est plus coûteuse que la drogue, favorisent le choix de la drogue (Negus, 2003, 2004; Negus and Mello, 2004; Negus, 2005b, a; Stevenson et al., 2005; Negus, 2006; Negus and Rice, 2009; Banks and Negus, 2010).

Enfin, le type d'économie (ouverte/fermée) dans lequel chaque récompense est disponible est important dans la compréhension du choix (Hursh, 1984). Dans la majorité des études de choix entre drogues et récompenses alimentaires, la drogue est disponible en

économie fermée (pas d'injection de drogue en dehors des séances expérimentales), alors que la nourriture est disponible en économie ouverte (nourriture distribuée en dehors de la séance). Une telle situation peut favoriser une préférence pour la drogue. En effet, lorsque la nourriture est disponible en économie fermée comme la drogue, la préférence pour la drogue diminue (Elsmore et al., 1980; Nader and Woolverton, 1992b). L'ensemble des facteurs procéduraux liés aux caractéristiques des récompenses permet ainsi d'expliquer un bon nombre de résultats contradictoires de la littérature, notamment les différences de préférence entre les expériences de choix continu et de choix par essais discrets impliquant l'héroïne.

B. Espèces animales

L'espèce étudiée pourrait également expliquer certaines divergences de la littérature. En effet, les singes semblent plus sensibles aux effets renforçants des drogues que les rats. Par exemple, concernant la cocaïne, une préférence pour la drogue est systématiquement reportée chez le singe, alors qu'elle n'est pas toujours retrouvée dans les expériences effectuées chez le rat. Les singes semblent également plus sensibles à des changements de doses de drogue que les rats. Par exemple, lorsque le protocole expérimental est similaire (Thomsen et al., 2008; Thomsen et al., 2013), des études chez le rat reproduisent les résultats obtenus chez le singe (Negus, 2003, 2004; Negus and Mello, 2004; Negus, 2005b, a; Banks and Negus, 2010), mais des doses supérieures de cocaïne sont nécessaires pour induire une préférence pour la drogue. Cependant, des résultats contradictoires peuvent être retrouvés au sein d'une même espèce, puisque les résultats des expériences effectuées chez le rat divergent selon la procédure utilisée (Thomsen et al., 2008; Thomsen et al., 2013) *versus* (Lenoir et al., 2007b; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012). Ainsi, bien que les singes apparaissent plus sensibles aux effets renforçants des drogues, le facteur « espèce » n'est pas nécessaire ni suffisant pour expliquer les contradictions de la littérature.

C. Procédures de choix

La procédure de choix utilisée (choix continu versus choix par essais discrets) peut potentiellement jouer un rôle important dans la préférence. Une préférence pour la drogue est systématiquement mise en évidence dans les expériences de choix continu. Par contre, les études employant des procédures de choix par essais discrets sont plus divergentes, et tendent à démontrer une préférence pour la récompense alternative. Comme énoncé précédemment, une différence fondamentale entre les deux procédures est liée au contrôle des effets directs des drogues, et à l'interférence potentielle de ces effets sur le choix. Dans la procédure de choix continu, un choix de la drogue peut interférer avec les choix ultérieurs, alors que dans la procédure de choix par essais discrets, les intervalles inter-essais

devraient en théorie permettre aux effets directs des drogues de se dissiper. Le comportement de l'animal peut être affecté par les effets directs de la drogue, indépendamment de sa valeur renforçante. Par exemple, les effets psychostimulants de la cocaïne peuvent augmenter le taux de réponses émises dans la procédure de PR, indépendamment de la motivation de l'animal pour obtenir la drogue (Cantin et al., 2010; Gancarz et al., 2012). Les effets directs des drogues pourraient influencer sur la préférence de plusieurs manières différentes.

a. Effets de la drogue sur la motivation pour la récompense alimentaire.

De nombreuses études montrent que l'administration passive de psychostimulants tels que l'amphétamine ou la cocaïne inhibe la prise alimentaire de manière dose-dépendante (Heffner et al., 1977; Woolverton et al., 1978; Rapoza and Woolverton, 1991; Cooper and van der Hoek, 1993; Wolgin and Hertz, 1995; Wellman et al., 2002; Wolgin and Jakubow, 2003). Cet effet anorexigène de la drogue est également clairement visible dans les expériences pionnières d'AAIV dans lesquelles un accès illimité à la drogue était donné (Pickens and Harris, 1968; Deneau et al., 1969; Johanson et al., 1976; Bozarth and Wise, 1985). Dans ces expériences, les animaux s'auto-administraient la drogue jusqu'à l'épuisement, voire même jusqu'à la mort, et une chute de la prise alimentaire accompagnée d'une perte de poids significative (pouvant aller jusqu'à 40% du poids initial) était systématiquement rapportée.

A l'inverse des psychostimulants, les opiacés ont plutôt un effet orexigène. En effet, le système opioïdérique joue un rôle très important dans la régulation de la prise alimentaire (Glass et al., 1999; Kelley et al., 2002). De nombreuses études ont montré que l'administration d'agonistes opioïdériques augmentait la prise alimentaire, alors que l'administration d'antagonistes opioïdériques la réduisait (Cooper et al., 1985; Lynch, 1986; Leventhal et al., 1995; Zhang and Kelley, 1997). Cette modulation de la consommation est spécifiquement observée lors d'un accès à des nourritures palatables. Ainsi, les opiacés seraient particulièrement impliqués dans l'évaluation hédonique (la sensation de plaisir) ou la régulation de la palatabilité de la nourriture (Peciña and Berridge, 2005; Peciña, 2008; Berridge and Kringelbach, 2013; Richard et al., 2013). Il a par exemple été montré que les rats expriment plus de réactions oro-faciales de plaisir lors de la consommation de saccharose après une injection intra-péritonéale de morphine (Doyle et al., 1993) ou après une injection intra-cérébrale (Noyau accumbens) d'agonistes mu-opioïdériques (Peciña and Berridge, 2005) par rapport à une injection intra-péritonéale ou intra-cérébrale de saline.

b. Effets de la drogue sur la motivation pour la drogue.

Les effets directs des drogues peuvent également influencer sur la prise de drogue en elle-même. La consommation d'une petite quantité de drogue par un individu abstinente, augmente le désir de consommer à nouveau la drogue en question, et pourrait ainsi en partie contribuer à la rechute (de Wit, 1996). Cet effet incitateur a été démontré expérimentalement chez l'homme dans le cas d'une dépendance à la cocaïne (Jaffe et al., 1989; Mahoney et al., 2007) et est couramment étudié chez l'animal avec le modèle d'extinction-réinstallation décrit précédemment. Chez l'animal de nombreuses études montrent qu'après une période d'extinction, une seule injection non contingente de drogue peut déclencher le désir et la recherche de drogue (Shaham et al., 2003; Bossert et al., 2013). Cet effet a été montré pour les psychostimulants (de Wit and Stewart, 1981; McFarland and Kalivas, 2001) comme pour les opiacés (de Wit and Stewart, 1983a; Shalev et al., 2002). Les effets directs de la drogue agiraient ainsi comme une « amorce » motivationnelle incitant l'individu à consommer encore plus de drogue (en anglais, on parle d'un effet « priming »).

Les mécanismes comportementaux impliqués dans cet effet d'amorçage motivationnel restent encore peu compris. Selon l'hypothèse du conditionnement intéroceptif, les effets périphériques intéroceptifs de la drogue acquerraient de fortes propriétés incitatives conditionnées avec l'usage répété. Ces effets seraient progressivement associés à la disponibilité en drogue, et seraient responsables du déclenchement de la recherche de drogue lors d'expositions ultérieures (Wise et al., 2008). Pour directement tester cette hypothèse, des injections non contingentes répétées de cocaïne ont été administrées en situation d'extinction (pas de drogue disponible), afin de conduire à une perte progressive des effets intéroceptifs conditionnés de la drogue. En employant cette méthode, il a effectivement été montré que la réinstallation de la recherche de drogue, induite par injection non contingente de cocaïne, était fortement réduite (Mihindou et al., 2011). Ces données suggèrent que les effets intéroceptifs de la cocaïne jouent un rôle important dans le phénomène d'amorçage motivationnel. Malheureusement, aucune étude n'a encore testé cette hypothèse sur l'héroïne.

Pour conclure, les effets directs de la cocaïne ou de l'héroïne peuvent à la fois influencer sur la prise alimentaire et sur la prise de drogue. Les psychostimulants et les opiacés ont un effet opposé sur la prise alimentaire, mais partagent le même effet incitatif concernant la prise de drogue. Ainsi, s'ils ne sont pas contrôlés, les effets directs peuvent potentiellement affecter la préférence, et l'interférence devrait dépendre du type de drogue utilisée.

D. Préférence pour le goût sucré : une addiction inattendue ?

Un dernier facteur à considérer pour comprendre la préférence est l'attrait inné des animaux pour le goût sucré. Dans les études effectuées chez le primate (sauf (Woolverton and Balster, 1979), la récompense alimentaire est peu ou pas palatable. Au contraire, les expériences effectuées chez le rat qui démontrent généralement une préférence pour la récompense alimentaire, utilisent des boissons sucrées ou des pastilles de saccharose. Ainsi, il est possible de conclure que pour le rat, le goût sucré a un pouvoir renforçant qui surpasse celui de drogues d'abus, telles que la cocaïne ou l'héroïne. Bien que cette conclusion puisse paraître surprenante au premier abord, plusieurs éléments permettent de l'appuyer. De nombreux mammifères expriment un appétit inné pour le goût sucré, et sont en quelque sorte « programmés » pour ressentir du plaisir en le percevant (Berridge, 2000; Sclafani, 2004; Kringelbach and Berridge, 2010). Chez la plupart des mammifères, incluant les rongeurs et les primates, la perception du goût sucré met en jeu 2 récepteurs couplés à une protéine G, T1R2 et T1R3, localisés sur les papilles gustatives de la langue (Scott, 2005; Chandrashekar et al., 2006). Ces récepteurs ont évolué dans un environnement où le sucre était rare, et ne sont donc pas adaptés aux fortes concentrations de sucres utilisées dans nos sociétés actuelles (Nesse and Williams, 1998; Watson et al., 2010). Selon l'hypothèse précédemment formulée par notre laboratoire, une stimulation « supra-normale » de ces récepteurs (plus efficace qu'une stimulation naturelle) avec des régimes alimentaires riches en sucre pourrait générer un signal de récompense excessif ayant le potentiel de dérégler les mécanismes de contrôle homéostatique et d'autorégulation, et donc de conduire à une addiction (Lenoir et al., 2007b).

Bien que l'existence d'une addiction au sucre soit encore vivement débattue, sa plausibilité est de plus en plus considérée par les psychiatres et scientifiques (Avena et al., 2008; Corwin and Grigson, 2009; Benton, 2010; Volkow et al., 2012). La surconsommation de produits riches en sucre et en matière grasse, ainsi que certains désordres alimentaires pourraient en effet s'apparenter à une addiction (Gearhardt et al., 2011a). De plus, il semblerait y avoir plusieurs similarités comportementales et neurobiologiques entre la surconsommation d'aliments riches en sucre et les addictions aux drogues d'abus (Gearhardt et al., 2009; Gearhardt et al., 2011b; Ahmed, 2012b; Volkow et al., 2012; Hone-Blanchet and Fecteau, 2014). Par exemple, une baisse des récepteurs dopaminergiques de type D2 a été démontrée dans le striatum d'individus obèses; une diminution également retrouvée chez des individus dépendants aux drogues (Wang et al., 2004). Chez le rat, il a par ailleurs été montré que cette réduction des récepteurs D2 striataux joue un rôle causal dans la vulnérabilité à développer une obésité (Johnson and Kenny, 2010). Enfin, cette modification du système dopaminergique est accompagnée chez l'homme d'un dysfonctionnement du cortex orbitofrontal, qui serait hypoactif à l'état basal (Volkow et al.,

2008), mais deviendrait hyperactif lorsqu'un désir intense de nourriture est provoqué (Stoeckel et al., 2008) ; un second point commun avec l'addiction aux drogues d'abus (Goldstein and Volkow, 2011; Lucantonio et al., 2012).

Malgré tout, les drogues d'abus agissent sur le cerveau d'une manière complètement différente des aliments sucrés (DiLeone et al., 2012). A l'exception de l'alcool, les drogues traversent rapidement la barrière hémato-encéphalique pour directement interagir et interférer avec des processus et substrats neuronaux endogènes. Le point commun des différentes drogues d'abus est qu'elles conduisent toutes, plus ou moins directement, à une augmentation supranormale du niveau extracellulaire de dopamine, dans le noyau accumbens (Salamone et al., 2005; Di Chiara and Bassareo, 2007; Diana, 2011). Les aliments sucrés peuvent également modifier l'activité neuronale en empruntant des voies de signalisations naturelles, mais conduisent à une libération de dopamine bien plus faible (Hajnal et al., 2004; Lenoir et al., 2007b) (Figure 15).

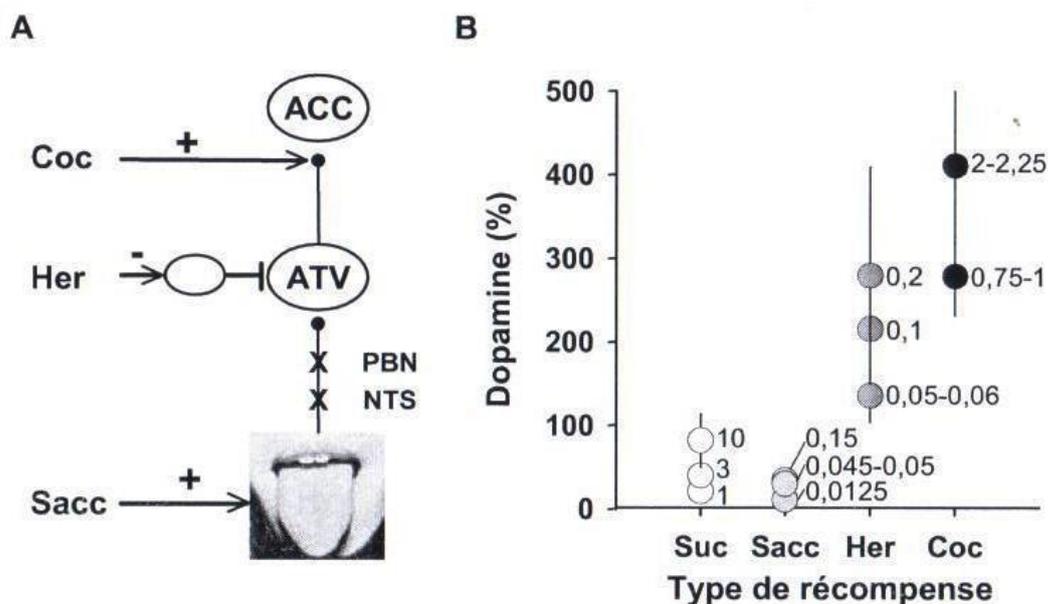


Figure 15 : Action de la saccharine (Sacc), de la cocaïne (Coc) et de l'héroïne (Her) sur le système dopaminergique (DA).

A. La saccharine agit sur les récepteurs gustatifs sensibles au goût sucré et active indirectement les neurones DA de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Le circuit neuronal le plus court implique 2 relais dans le tronc cérébral : le noyau du tractus solitaire (NTS), et le noyau parabrachial (PBN) (Norgren et al., 2006). La cocaïne augmente directement la transmission DA en inhibant le transporteur de la DA dans le noyau accumbens (ACC) (Kuhar et al., 1991). L'héroïne, quant à elle, active la transmission DA de l'ACC plus indirectement, en désinhibant les neurones DA de l'ATV (Shippenberg and Elmer, 1998). **B.** Moyennes des taux extracellulaires de DA après consommation de saccharose (Suc), de saccharine, de cocaïne ou d'héroïne, extraites d'une méta-analyse de la littérature (25 articles). A droite de chaque point sont indiquées les concentrations (en %) et doses (en mg/kg) utilisées. Sources : Lauriane Cantin, rapport de M2 et Magali Lenoir, thèse 2008.

La préférence pour la récompense sucrée entre ainsi en contradiction avec la plupart des théories influentes de l'addiction. En effet, selon ces théories, le pouvoir addictif intrinsèque des drogues d'abus proviendrait de leur capacité à stimuler de manière

supernormale et directe la signalisation dopaminergique dans le striatum ventral (Robbins and Everitt, 1999; Hyman, 2005; Koob and Le Moal, 2006; Robinson and Berridge, 2008). De manière plus générale, selon ces théories, le potentiel addictif des drogues proviendrait de leur capacité à usurper les circuits de la récompense (Hyman, 2005). Dans ce cadre théorique, le puissant pouvoir renforçant du goût sucré est ainsi contre-intuitif. Pour mieux comprendre l'origine du potentiel addictif des drogues d'abus et des produits sucrés, il conviendrait ainsi de déterminer avec plus de précision les différences et similitudes comportementales et neurobiologiques existantes entre ces deux types de récompenses (Kearns et al., 2011; DiLeone et al., 2012).

3. Stratégie de prise de décision

Pour correctement comprendre et interpréter la préférence dans les procédures de choix entre drogues d'abus et récompenses alimentaires, nous venons de voir qu'il faudrait tenir compte (1) de l'espèce, (2) de la procédure, (3) des conditions de renforcement des récompenses utilisées (quantité, palatabilité, économie, coût), et (4) de leur potentiel d'abus respectif. Un autre élément à considérer pour interpréter la préférence est la stratégie de prise de décision employée par l'animal pour résoudre la tâche expérimentale qui lui est imposée. Comment les rats choisissent-ils entre une drogue et une récompense alimentaire ? Quels sont les déterminants psychologiques de cette prise de décision ? Plusieurs modèles permettent d'expliquer la stratégie de prise de décision employée par le rat dans notre procédure de choix par essais discrets.

A. Modèle de choix délibératif

Le modèle de choix délibératif est basé sur la représentation mentale des deux récompenses disponibles, et sur leur comparaison l'une à l'autre, afin de sélectionner la récompense la plus avantageuse. Selon ce modèle, lorsqu'un animal fait face à une situation de choix simultané entre 2 options, l'animal effectue une action (l'appui sur un levier) dans le but précis d'obtenir la récompense qui lui est associée (association action – récompense) (Rescorla, 1987; Colwill, 1993; Dickinson, 1994). La sélection d'une option est ainsi dirigée vers un but, et dépend de deux éléments : la relation de causalité entre l'action et la récompense (la contingence de renforcement), et la valeur que l'animal attribue à la récompense (Ostlund and Balleine, 2008). Ainsi, selon ce modèle, la préférence pour une option devrait diminuer si la récompense est dévaluée ou si elle est omise ou délivrée gratuitement (baisse de la contingence de renforcement). Ce modèle de prise de décision est le plus intuitif lorsque l'on s'intéresse à comprendre les mécanismes de choix entre deux récompenses simultanément disponibles. Le processus de délibération mis en jeu implique cependant un traitement d'information important et donc, coûteux en temps et en ressources

cognitives. Avec la répétition des séances, l'animal peut progressivement automatiser la sélection d'une option, en apprenant à effectuer telle action (l'appui sur un levier), en réponse à tel stimulus (le bruit d'extension du levier) (Adams, 1982; Wood and Neal, 2007; Ostlund and Balleine, 2008; Dolan and Dayan, 2013). L'obtention de la récompense permet de renforcer l'association « stimulus-réponse » ainsi formée, mais n'est plus une finalité en soi. Ainsi, s'il y a automatisation de la sélection d'une option, le choix de l'individu ne nécessite plus de représentation mentale de la récompense, ni de délibération (Ostlund and Balleine, 2008; Dolan and Dayan, 2013). Il est important de noter que les systèmes de prise de décision dirigé vers un but et automatisé sont en étroite interaction, et que l'individu peut basculer d'un système à l'autre de manière assez flexible, en fonction des contingences environnementales (Wood and Neal, 2007; Ostlund and Balleine, 2008).

B. Modèle de choix séquentiel

Un modèle de prise de décision alternatif pouvant expliquer la stratégie de choix employée par le rat, est le modèle de choix séquentiel (Shapiro et al., 2008; Vasconcelos et al., 2010; Vasconcelos et al., 2013). Ce modèle s'inspire d'anciennes théories d'écologie comportementale (Charnov, 1976; Lea, 1982) mais adopte une approche beaucoup plus mécanistique de la prise de décision. A la différence des approches normatives, les approches mécanistiques visent à expliquer un processus en se basant uniquement sur le comportement, et non sur le cadre théorique dans lequel ce processus s'inscrit. Dans une étude de 2008, Shapiro et al., observent que les latences de réponse pour sélectionner une option (le délai entre le début de l'essai et la réponse) sont le reflet direct de la valeur relative de cette option, par rapport au contexte (Figure 16) (Shapiro et al., 2008). Sur la base de cette observation, le modèle de choix séquentiel suggère que la vitesse de réponse relative lors de la présentation séparée (ou séquentielle) de chaque option seule, déterminerait quelle option serait sélectionnée lors d'une présentation simultanée des deux options. A l'image d'une course de chevaux, lors d'un choix, chaque option « déclencherait » sa propre latence de réponse, et l'option pour laquelle la latence de réponse est la plus courte gagnerait, et serait sélectionnée. La préférence dépendrait ainsi d'un processus de sélection stochastique d'une option, en fonction des latences de réponse préétablies et échantillonnées de manière indépendante pour chaque option. Ce modèle est ainsi en rupture directe avec les autres modèles de prise de décision, puisqu'il explique la préférence en excluant tout processus psychologique de représentation mentale, de comparaison ou de délibération; des processus au centre même de la notion de choix.

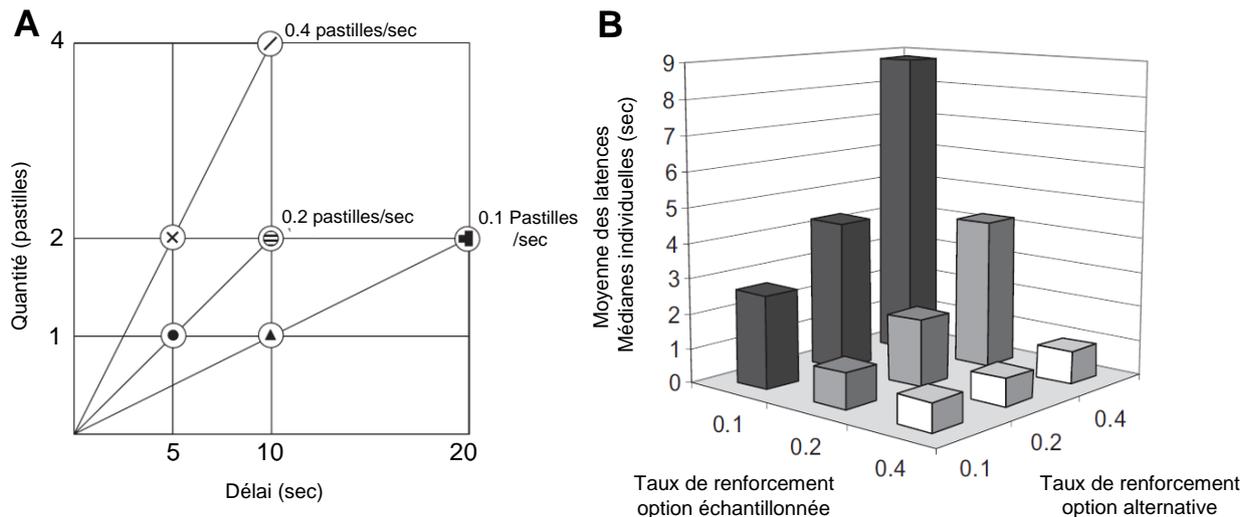


Figure 16 : Latences de réponse en fonction de la valeur relative de l'option

A. Taux de renforcement associé à chaque option, en fonction de la combinaison du nombre de pastilles distribuées (quantité, axe des ordonnées) et du délai (axe des abscisses). Chaque option est représentée par un symbole distinct. B. La latence de réponse pour échantillonner une option dépend de la valeur de cette option, mais dépend également de la valeur de l'option alternative. Plus l'option échantillonnée est avantageuse par rapport à l'option alternative, et plus la latence de réponse est courte. D'après Shapiro et al., 2008.

Dans notre procédure, les latences de réponses lors des essais d'échantillonnage semblent fortement liées à la préférence. En effet, la saccharine qui est préférée par la vaste majorité des rats est sélectionnée lors des essais d'échantillonnage avec une latence de réponse bien plus courte que la cocaïne ou l'héroïne (Lenoir et al., 2007b; Lenoir et al., 2013c). Il serait donc intéressant de vérifier cette apparente corrélation entre les latences de réponse et la préférence. Il conviendrait ensuite de directement tester la validité du modèle de choix séquentiel afin de déterminer si la préférence est basée sur un mécanisme de sélection indépendant et aléatoire, ou si elle découle d'une comparaison délibérée entre les deux récompenses. Une telle analyse permettrait de mieux déterminer la stratégie de prise de décision employée par les rats dans cette situation expérimentale spécifique, et nous permettrait de mieux comprendre les déterminants comportementaux de la préférence.

4. Modéliser la prise de drogue dans une situation de choix inter-temporel

Chacune des expériences citées précédemment implique une situation de choix simultané entre deux activités dont les conséquences sont immédiates ; lorsque l'animal sélectionne une option (par exemple, en appuyant sur un levier), il obtient directement la récompense associée. Or, dans la vie réelle d'un individu, les conséquences d'un choix entre plusieurs alternatives ne sont pas forcément immédiates. Au contraire, l'individu se retrouve souvent face à des choix inter-temporels dans lesquels les activités ont des conséquences à plus ou moins long terme. Dans le cadre de l'addiction, l'usage de drogue provoque certes des effets immédiats plaisants pour l'individu, mais est surtout associé à une myriade de

conséquences négatives à plus ou moins long terme. Il est donc également important d'étudier la prise de drogue dans une situation de choix inter-temporel, dans laquelle la drogue a des conséquences négatives futures pour l'individu.

A. Etude de la prise de drogues malgré les conséquences négatives

La capacité à tenir compte des conséquences négatives de la prise de drogue n'a pas vraiment été étudiée chez l'animal. En effet, l'auto-administration de drogues est souvent étudiée dans un contexte où la drogue est la seule récompense disponible, et ne présente pas de conséquences négatives pour l'individu (Ahmed, 2010; Banks and Negus, 2012). Quelques études ont introduit des conséquences négatives en punissant la recherche ou la prise de drogue avec un choc électrique (Deroche-Gamonet et al., 2004; Pelloux et al., 2007; Jonkman et al., 2012; Chen et al., 2013). Ces études montrent une suppression de la recherche de drogue pour une majorité d'individus, mais un sous-groupe de rats persévère dans sa consommation malgré l'occurrence de chocs électriques. Les chercheurs concluent que cette minorité de rats présente une consommation compulsive de drogue.

Ces études ne sont cependant pas suffisantes pour mettre en évidence chez le rat une perte de la capacité à considérer les conséquences négatives de la prise de drogue. En effet, dans ces expériences, la punition est soudaine et immédiate et implique une douleur aigue contingente à l'injection. Chez l'humain dépendant, l'effet immédiat de la drogue est au contraire plaisant, ou tout au moins, apaisant. Les conséquences négatives de la prise de drogue sont quant à elles tardives, incertaines, et résultent principalement de l'interférence de l'intoxication sur des activités alternatives importantes pour l'individu (travail, famille, études, interactions sociales...etc) (Nutt et al., 2007). Les expériences citées ci-dessus reproduisent donc mal la situation de choix inter-temporel à laquelle l'individu dépendant est confronté. La punition par choc électrique reste intéressante pour étudier la prise de drogue dans une situation de conflit motivationnel puisqu'elle crée chez le rat un état d'ambivalence entre les effets récompensants de la drogue et les effets aversifs du choc électrique (Cooper et al., 2007; Barnea-Ygael et al., 2012). Cette approche a cependant une faible validité constructive pour modéliser la persévérance dans l'usage de drogue malgré les conséquences négatives.

Mais est-il réellement possible de modéliser chez l'animal ce symptôme de l'addiction ? Ce symptôme fait en effet intervenir une capacité cognitive d'ordre supérieur longtemps considérée comme propre à l'espèce humaine ; la prévision du futur (en anglais, « foresight »). Dans quelle mesure les animaux perçoivent-ils le passage du temps ? Sont-ils capables d'agir sur la base de souvenirs spécifiques du passé ? Sont-ils capables de prévoir un événement futur ? Tout autant de questions vivement débattues (Roberts, 2002;

Suddendorf and Corballis, 2007; Clayton et al., 2008; Suddendorf and Corballis, 2008; Raby and Clayton, 2009; Suddendorf and Corballis, 2010; Roberts, 2012; Balter, 2013; Suddendorf, 2013), et dont la réponse aura des implications essentielles pour discerner les limites de la modélisation de l'addiction chez l'animal.

B. Modélisable chez l'animal ?

a. Un horizon temporel restreint

De nombreuses études soulignent la capacité étonnante des animaux à suivre le passage du temps. L'exemple anecdotique venant directement à l'esprit est l'observation du chien attendant par anticipation le moment de la journée où il recevra sa nourriture. Plusieurs études écologiques rapportent des observations d'animaux attendant leurs proies, à l'endroit et au moment précis de la journée où celles-ci seront disponibles (Daan and Koene, 1981; Wilkie et al., 1996). Ce type d'apprentissage temps/lieu est récurrent dans le monde animal et peut être examiné chez le rat de laboratoire, dans des conditions expérimentales contrôlées (Thorpe et al., 2002; Thorpe and Wilkie, 2005; Thorpe et al., 2007). Au cours de ces expériences, les rats montrent une activité de type anticipatoire et apprennent précisément la variabilité spatio-temporelle d'un accès à de la nourriture.

Bien que ces données suggèrent une capacité d'anticipation d'un accès futur à la récompense, les comportements observés ne nécessitent pas de projection dans le futur (Roberts, 2002). La sensibilité des animaux à des intervalles ou à des moments spécifiques de la journée peut en effet résulter d'autres mécanismes. Les animaux peuvent par exemple se baser sur des oscillateurs circadiens endogènes (ex. cycles veille/sommeil, variations de température, taux hormonaux) comme indices internes discriminatifs pour prédire la disponibilité en nourriture, dans un endroit donné, à un moment donné (Carr and Wilkie, 1997; Hut and Van der Zee, 2011). Par ailleurs, les expériences étudiant l'apprentissage ou le maintien d'une réponse instrumentale lorsque le renforcement est retardé montrent que l'horizon temporel des pigeons ou des rats est relativement restreint. Une réponse instrumentale ne peut généralement pas être acquise si le délai avant l'obtention de la récompense excède 30s (Lattal and Gleeson, 1990; Sutphin et al., 1998; Roberts, 2002). De plus, après acquisition du comportement opérant, les tâches de dégradation temporelle de la récompense montrent qu'un renforçateur est rapidement dévalué avec l'augmentation du délai (Winstanley et al., 2004).

b. Mémoire épisodique et prévision du futur

Malgré l'horizon temporel restreint des animaux, certaines études suggèrent que ces derniers seraient capables dans une certaine mesure, de « voyager » dans le temps. En

effet, ils seraient capables d'utiliser le souvenir d'un évènement personnel passé, pour effectuer un choix avantageux au moment présent ; une capacité s'apparentant à la mémoire épisodique. Ils seraient également capables d'effectuer un choix présent, par anticipation d'un évènement futur. Les capacités de mémoire épisodique et de prévision du futur contribuent toutes deux à la notion de projection mentale dans le temps (en anglais, *mental time travel* ; MTT). Ces capacités sont fortement liées entre elles, et partagent les mêmes substrats neurobiologiques (Buckner and Carroll, 2007). Ainsi, la mise en évidence de l'une de ces capacités, peut suggérer l'existence de l'autre.

La mémoire épisodique est généralement considérée comme propre à l'espèce humaine car elle fait référence à un état de conscience auto-noétique (Tulving, 1984, 1993). Il est cependant possible d'étudier certains aspects de cette capacité chez l'animal dans des tests comportementaux non verbaux (Clayton and Dickinson, 1998). Pour ce faire, 3 critères spécifiques ont été opérationnalisés sous la forme de 3 questions. Un animal fait preuve d'une mémoire de « type » épisodique s'il peut déterminer quel évènement a eu lieu (what?) où a-t-il eu lieu (where?) et quand a-t-il eu lieu (when?). En utilisant ce paradigme, des chercheurs ont montré que des geais étaient capables de se rappeler ce qu'ils avaient caché (vers ou cacahouète), où ils l'avaient caché (à droite ou à gauche) et quand ils l'avaient caché (il y a 4h ou 124h) (Clayton and Dickinson, 1998). Avec le même paradigme, des résultats similaires ont par la suite été reproduits chez le rat (Babb and Crystal, 2006; Naqshbandi et al., 2007; Roberts et al., 2008; Zhou and Crystal, 2009). Ces données suggèrent que les rats présentent une mémoire de type épisodique, et pourraient ainsi agir dans le présent, sur la base d'un souvenir personnel passé.

D'autres études suggèrent que les animaux pourraient agir dans le présent, par anticipation d'un évènement futur. Ces dernières décennies, la littérature sur la capacité de prévision du futur chez l'animal est devenue florissante (Raby and Clayton, 2009; Suddendorf and Corballis, 2010; Crystal, 2012; Eacott and Easton, 2012; Roberts, 2012). L'existence d'une telle capacité est suggérée chez les grands singes par leur faculté à sélectionner, concevoir et/ou transporter des outils pour un usage ultérieur (Boesch and Boesch, 1984; Osvath and Osvath, 2008; Osvath, 2009). Son existence est également suggérée chez certaines espèces d'oiseaux par leur faculté à stocker la nourriture, et à adapter leur stratégie de stockage, en vue d'une consommation ultérieure (Emery and Clayton, 2001; Correia et al., 2007; Raby et al., 2007). Cependant, l'interprétation de ces études est encore sujette à de vifs débats (Clayton et al., 2008; Suddendorf and Corballis, 2008; Suddendorf and Corballis, 2010)

Le rat serait également capable d'anticiper un évènement futur. Deux études montrent que le rat serait capable de prévoir un accès futur à une récompense moins coûteuse

(Timberlake et al., 1987, 1988). Dans ces expériences, les rats réduisent leur effort sur le levier coûteux renforcé selon un PR, s'ils ont plus tard accès à un second levier bien moins coûteux, renforcé selon un FR1. Cette réduction de la performance en PR, observable pour un délai inférieur ou égal à 30 minutes, suggère que le rat optimise son comportement de recherche de nourriture par anticipation de l'accès plus profitable. Un second ensemble d'études portant sur l'effet de contraste anticipatoire négatif montre que le rat pourrait également prévoir l'accès futur à une récompense préférable en terme d'apport nutritionnel et hédonique (Flaherty and Checke, 1982; Flaherty et al., 1994; Flaherty et al., 1995; Flaherty and Mitchell, 1999). Ces expériences montrent que les rats consomment moins de saccharine lorsqu'ils ont ensuite accès à leur boisson préférée de saccharose. L'effet diminue lorsque le délai entre les deux périodes d'accès augmente, mais reste présent jusqu'à un délai de 30 minutes (Figure 16). Cet effet de contraste anticipatoire a été reproduit à de nombreuses reprises avec des conditions expérimentales variées (Flaherty and Rowan, 1985; Flaherty and Rowan, 1986; Flaherty and Grigson, 1988; Lucas et al., 1988; Flaherty et al., 1991; Flaherty et al., 1994; Flaherty et al., 1995; Flaherty and Mitchell, 1999). Roberts suggère que dans ce paradigme, les rats restreindraient leur consommation présente de saccharine, pour pleinement profiter de leur récompense future préférée ; une situation analogue à l'expression « se garder une place pour le dessert » (Roberts, 2012). Cependant, aucune expérience n'a jusqu'à présent permis de démontrer que la consommation initiale de saccharine interférait sur la consommation ultérieure de saccharose par satiété spécifique et/ou par habituation hédonique.

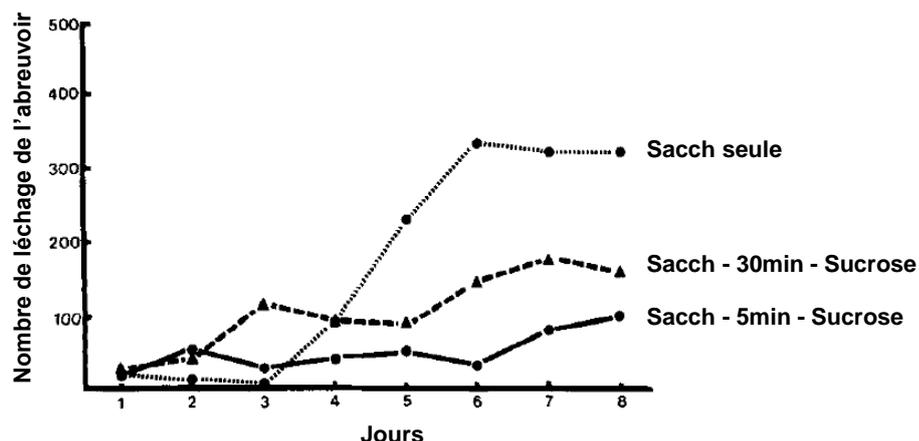


Figure 17 : Effet de contraste anticipatoire négatif chez le rat.

Les rats consomment moins de saccharine lorsqu'ils ont ensuite accès à une solution préférable de saccharose (en anglais, sucrose), par rapport à des rats qui n'ont accès qu'à de la saccharine, seule. L'effet diminue lorsque l'intervalle entre les deux solutions augmente à 30min. D'après (Flaherty and Checke, 1982).

c. Une discontinuité Homme-Animal ?

Les études citées précédemment montrent que les animaux sont capables de suivre le passage de temps. De plus, bien qu'ils aient un horizon temporel restreint, des données suggèrent qu'ils pourraient utiliser des informations spécifiques de leur passé, et agir dans le présent, par anticipation du futur. Malgré tout, les évidences d'une capacité de prévision du futur restent difficile à interpréter et sont vivement débattues (Suddendorf and Corballis, 2007; Clayton et al., 2008; Suddendorf and Corballis, 2008). Les chercheurs sont principalement partagés sur la nature de la différence entre l'homme et l'animal, concernant cette capacité (Balter, 2013; Suddendorf, 2013). Selon certains chercheurs, cette différence résulterait d'une discontinuité évolutive ; la projection mentale dans le temps (MTT), qui inclue la capacité de prévision du futur, serait inexistante chez l'animal car elle requerrait des capacités cognitives d'ordre supérieur exclusivement humaines (méta-représentation, conscience auto-noétique,...etc.) (Suddendorf and Corballis, 1997; Suddendorf et al., 2009; Suddendorf, 2013). D'autres chercheurs considèrent au contraire que la différence entre l'homme et l'animal serait quantitative; les animaux seraient capables comme l'homme, de prévoir le futur, mais cette capacité serait plus restreinte dans le temps (horizon temporel plus limité) et moins élaborée (Raby and Clayton, 2009; Roberts, 2012; Corballis, 2013a). Par exemple, la conscience auto-noétique ne serait pas forcément nécessaire à la capacité de prévision du futur chez l'animal.

Bien qu'un nombre croissant d'expériences aille dans le sens d'une conservation de la continuité évolutive entre l'homme et l'animal, ces expériences ont systématiquement porté sur des comportements alimentaires (liés à la recherche et/ou consommation de nourriture). La question reste ouverte quant au transfert d'une telle capacité, dans une situation d'auto-administration de drogue. En effet, aucune étude ne permet actuellement de déterminer si l'animal, et plus particulièrement le rat, est capable d'anticiper les conséquences négatives de la prise de drogue. Or, la persévérance dans l'usage de drogue aux dépens des conséquences négatives est une caractéristique centrale de l'addiction. Ce dysfonctionnement pourrait avoir différentes origines et l'utilisation de modèles animaux serait bénéfique pour comprendre l'étiologie de ce désordre. Cependant si une discontinuité homme-animal existe réellement concernant la capacité de prévision du futur, cette caractéristique fondamentale de l'addiction pourrait ne pas être modélisable chez l'animal.

Objectifs de la thèse

Le but général de ma thèse s'inscrit dans la continuité des travaux antérieurs du laboratoire. Plus précisément, mes travaux de recherche portent sur les déterminants du choix entre prise de drogues et récompenses alternatives. Ils visent à répondre aux 3 objectifs spécifiques suivants :

Objectif 1 : Déterminer la stratégie de prise de décision adoptée au cours du choix entre prise de drogues et récompenses alternatives.

Les travaux antérieurs ont clairement démontré que les rats préfèrent l'eau sucrée à la cocaïne et à l'héroïne. Cependant, ces travaux n'ont pas permis de déterminer les mécanismes de prise de décision utilisés par le rat pour réaliser ses choix. Notre premier objectif a donc été de tester la validité prédictive relative de plusieurs modèles de prise de décision (modèle délibératif, modèle automatique, modèle séquentiel). Pour cela, j'ai réalisé une méta-analyse de l'ensemble des données de choix pertinentes obtenues au laboratoire au cours des 6 dernières années et étudié quel modèle permet de mieux expliquer ces données (publication 1).

Objectif 2 : Déterminer l'implication des effets directs des drogues sur le choix.

Comme décrit précédemment, les études de choix chez l'animal ont rapporté des données divergentes. L'analyse de ces études nous a permis d'identifier plusieurs facteurs explicatifs potentiels (cf. Partie III.2 de l'Introduction). Parmi ces différents facteurs, l'influence des effets directs des drogues au moment du choix semble jouer un grand rôle bien qu'on ignore encore largement les mécanismes sous-jacents. Mon second objectif a donc été de participer à l'identification des conditions de mise en jeu de cette influence et des mécanismes impliqués (publication 2).

Objectif 3 : Spécifier l'importance du goût sucré pour expliquer la préférence.

La préférence robuste pour la saccharine et le saccharose mise en évidence dans notre laboratoire semble entrer en contradiction avec la plupart des théories neurobiologiques de l'addiction qui considèrent les drogues d'abus comme des renforçateurs « surpuissants » ayant le pouvoir d'usurper les circuits des récompenses. Pour expliquer la préférence pour l'eau sucrée, l'hypothèse d'une addiction au sucre a donc précédemment été formulée. Mais dans quelle mesure peut-on comparer l'addiction au sucre à l'addiction aux drogues d'abus ? La réponse à cette question a fait l'objet d'une revue à laquelle j'ai participé en analysant les données de la littérature permettant de mesurer et de comparer la motivation pour le sucre et pour les drogues d'abus (publication 3 ; revue).

RESULTATS

Article 1 : Investigation des processus de prise de décision sous-tendant le choix entre l'eau sucrée et la cocaïne chez le rat.

Contexte : Lorsqu'ils ont l'opportunité de choisir entre une injection intraveineuse de cocaïne, et un accès à une boisson sucrée à base de saccharine, la majorité des rats préfèrent la saccharine. Cette préférence est robuste puisqu'elle a été reproduite à de nombreuses reprises dans différentes conditions expérimentales. Les processus de prise de décision sous-tendant cette préférence n'ont cependant jamais été étudiés. Selon le modèle de choix séquentiel, issu de l'écologie comportementale, la préférence reflèterait la sélection directe des réponses de choix les plus rapides et sans faire intervenir aucune délibération. La récompense associée aux réponses les plus rapides serait préférée. **But de l'étude** : L'objectif de cette étude est d'évaluer et de comparer la validité prédictive du modèle de choix séquentiel aux autres modèles de choix. **Méthodologie** : Nous avons réalisé une méta-analyse de l'ensemble des latences de réponses obtenues dans différentes expériences de choix réalisées au laboratoire au cours des 6 dernières années et vérifié si elles correspondent bien aux prédictions du modèle de choix séquentiel. **Principaux résultats** : Notre analyse confirme que la vitesse des réponses pendant la présentation seule de chaque récompense prédit bien la préférence pendant le choix. Cependant, cette vitesse n'est pas systématiquement plus faible que la vitesse du choix, ce qui est en désaccord avec la seconde prédiction du modèle du choix séquentiel. **Conclusion** : Cette méta-analyse montre que la préférence entre la cocaïne et la boisson sucrée n'est pas déterminée par un processus stochastique et aveugle de sélection des réponses les plus rapides. De plus, les résultats de cette analyse sont également en contradiction avec le modèle de choix délibératif et suggèrent qu'une fois la préférence stabilisée, le choix des rats n'est plus dirigé vers un but, mais devient rapidement habituel.

Diffusion non autorisée

Article 2 : Mise en évidence d'une auto-administration contrainte et exclusive de drogue chez le rat

Contexte : Les expériences de choix menées dans notre laboratoire depuis plusieurs années montrent que lorsqu'un choix est donné entre un accès à une boisson sucrée et une injection intraveineuse de cocaïne, la majorité des rats préfèrent l'eau sucrée, et ce, quel que soit la dose de drogue administrée. Cette insensibilité à la dose est en contradiction directe avec d'autres expériences de choix menées chez le rat. Ces études, qui démontrent un effet de la dose sur la préférence, utilisent cependant une procédure de choix continu, qui ne permet pas d'écarter l'influence potentielle des effets pharmacologiques de la drogue sur le choix de l'individu. Or, cette influence pourrait favoriser le choix de la cocaïne en augmentant directement la motivation pour la drogue (effet d'amorçage motivationnel) ou en supprimant la motivation pour la boisson sucrée (effet anorexigène). **But de l'étude** : Le but de cette étude a été d'identifier les conditions de mise en jeu de cette influence, et de déterminer les mécanismes impliqués dans le choix de la drogue, lorsque cette influence n'est pas contrôlée. **Méthodologie** : Pour cela, nous avons mesuré la préférence pour la drogue dans différentes procédures de choix, autorisant ou non, l'influence des effets pharmacologiques de la drogue sur le choix de l'individu. Pour déterminer les mécanismes impliqués dans le choix de la drogue, nous avons comparé et opposé la cocaïne et l'héroïne. En effet, ces deux drogues partagent le même effet d'amorçage motivationnel sur la prise de drogue, mais ont un effet opposé sur la récompense alternative. **Principaux résultats** : Lorsque les effets pharmacologiques des drogues sont contrôlés dans une procédure de choix par essais discrets avec des intervalles inter essais suffisamment longs, la préférence pour l'eau sucrée est retrouvée quelle que soit la drogue utilisée. Au contraire, lorsque cette influence n'est pas écartée dans une procédure de choix continu, la préférence est radicalement affectée. Dans le cas de la cocaïne, le choix de la drogue devient rapidement exclusif. Au contraire, les rats parviennent à alterner librement entre les deux options lorsque l'héroïne est administrée. Une série d'expériences complémentaires démontrent que les effets pharmacologiques de la cocaïne favorisent le choix de la drogue, en interférant avec le choix de la récompense alternative (effet anorexigène). **Conclusion** : Cette étude montre que s'ils ne sont pas contrôlés, les effets pharmacologiques de la cocaïne peuvent considérablement affecter la préférence, et conduire à une auto-administration contrainte et exclusive de drogue. Cette étude permet d'expliquer un bon nombre de contradictions de la littérature et soulève des interrogations importantes sur la validité relatives des différentes procédures de choix pour modéliser l'addiction.

Diffusion non autorisée

Revue : Addiction au sucre ; repousser les limites de l'analogie drogue-sucre.

Contexte : L'épidémie mondiale d'obésité et la difficulté à l'enrayer ont conduit de nombreux scientifiques à comparer l'obésité avec l'addiction aux drogues d'abus. Bien que le concept d'addiction à la nourriture ou d'addiction au sucre prenne de l'ampleur, il n'y a pas encore de consensus sur le statut de « drogue » de certains aliments, et plus particulièrement des sucres raffinés. **But de la revue** : Examiner les recherches testant la validité de l'analogie entre les drogues addictives telles que la cocaïne, et les nourritures hyper-palatables, notamment celles riches en sucres ajoutés (saccharose). **Principaux résultats** : Les données chez l'homme montrent que les produits sucrés peuvent induire un plaisir et un désir aussi intense que les drogues d'abus. Ces expériences restent cependant rares et sont limitées par la difficulté à comparer chez l'humain, deux types de récompenses différentes et associées à des expériences psychologiques spécifiques. Ces résultats sont cependant appuyés par des expériences menées chez le rat de laboratoire, qui révèlent que la récompense sucrée peut être autant, voir plus renforçante et attractive que des drogues d'abus, telles que la cocaïne. Au niveau neurobiologique, une méta-analyse de la littérature montre que la motivation pour la récompense sucrée est sous-tendue par des mécanismes neuronaux multiples et bien plus robustes que la motivation pour la cocaïne. Ce résultat pourrait refléter la pression sélective exercée au cours de l'évolution, pour favoriser la recherche et la consommation de nourritures riches en sucres et calories, essentielle à la survie. **Conclusion** : La robustesse biologique des substrats neuronaux de la récompense sucrée pourrait être suffisante pour expliquer pourquoi tant d'individus ont du mal à contrôler leur consommation de produits sucrés lorsqu'ils y sont continuellement exposés.

Diffusion non autorisée

Discussion

Synthèse des principaux résultats

L'addiction est caractérisée par une prise de décision pathologique impliquant un désintérêt progressif vis-à-vis des activités alternatives. Il est donc important d'étudier l'addiction chez l'animal dans une situation de choix entre la drogue et une activité alternative récompensante (Ahmed, 2010, 2012c; Ahmed et al., 2013). Les résultats obtenus avec la procédure de choix par essais discrets confirment la robuste préférence pour le goût sucré précédemment mise en évidence dans notre laboratoire (Lenoir et al., 2007b; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012; Lenoir et al., 2013c; Madsen and Ahmed, 2014). Tout au long de cette thèse, notre principal objectif a été de comprendre les déterminants de ce choix entre drogues d'abus et récompense alternative.

L'analyse approfondie de l'ensemble des expériences de choix menées dans notre laboratoire invalide le modèle de choix séquentiel (cf. article 1) (Shapiro et al., 2008). Cette méta-analyse démontre que dans notre procédure de choix par essais discrets, la préférence ne reflète pas la sélection directe des réponses de choix les plus rapides et sans faire intervenir aucune délibération. Bien que le modèle de choix séquentiel soit invalidé, nous ne démontrons pas pour autant la validité des autres modèles de prise de décision. Selon le modèle de choix délibératif, lorsque les leviers associés à la saccharine et à la cocaïne sont simultanément présentés, le rat délibère en se représentant mentalement les conséquences de chaque action, et en effectuant l'action conduisant à la récompense la plus favorable (Rescorla, 1987; Colwill, 1993; Dickinson, 1994). Cependant, si une délibération intervenait dans le processus de choix, le traitement cognitif requis devrait provoquer un allongement des latences de réponse lors des essais de choix par rapport aux essais d'échantillonnage (Vasconcelos et al., 2010; Vasconcelos et al., 2013). Or, cet effet n'est pas observé, ce qui suggère que le rat n'évalue pas les conséquences de chaque option lors des essais de choix.

De nombreuses études montrent qu'avec un entraînement prolongé dans la même situation instrumentale, la performance des individus peut devenir habituelle (Adams, 1982; Dickinson et al., 1983; Ostlund and Balleine, 2008). L'automatisation de la performance

implique la formation d'une association stimulus-réponse ; le processus de sélection d'une option résulte alors de la réponse automatisée à un stimulus conditionné (ex. le bruit de l'insertion du levier), mais ne fait plus intervenir de processus délibératif ou comparatif (Ostlund and Balleine, 2008; Redish et al., 2008; Dolan and Dayan, 2013). Selon cette hypothèse, l'animal sélectionnerait l'option saccharine plus souvent car l'association stimulus-réponse sur le levier saccharine serait plus forte et mieux renforcée que l'association stimulus-réponse sur le levier cocaïne. Cette étude n'invalide pas complètement le modèle de choix délibératif, mais indique plutôt qu'après stabilisation de la préférence, le choix devient rapidement automatique. Pour écarter toute intervention du modèle de choix délibératif, il faudrait effectuer la même analyse des latences de réponse, sur les premières séances de choix. A l'inverse, pour directement tester l'intervention du modèle de choix automatique, il serait intéressant de dévaluer la saccharine – par exemple en induisant une aversion gustative conditionnée – puis d'évaluer la préférence en situation d'extinction (Adams and Dickinson, 1981). Une insensibilité à la dévaluation traduirait un mode de sélection automatisé de la récompense (Ostlund and Balleine, 2008). L'automatisation suggérée par notre étude est surprenante car elle est très précoce, étant donné l'entraînement limité auquel les rats ont été soumis (entre 5 à 10 séances de choix seulement). Il est cependant possible que l'intoxication chronique à la cocaïne lors de la phase d'entraînement en FR ait facilité l'automatisation de la performance (Miles et al., 2003; Nelson and Killcross, 2006; Nordquist et al., 2007; Corbit et al., 2014). Cette hypothèse reste surprenante car elle suggère que l'automatisation s'effectuerait principalement sur le choix de l'option alternative, ce qui est en contradiction directe avec certaines théories de l'addiction (Everitt and Robbins, 2005; Redish et al., 2008).

Bien que nos expériences de choix par essais discrets démontrent une préférence pour la récompense sucrée, d'autres expériences effectuées chez le primate ou chez le rongeur montrent une préférence pour la drogue (cf. introduction, partie III.1.). Nous montrons que la plupart des contradictions de la littérature résultent principalement de la présence ou de l'absence des effets pharmacologiques directs de la drogue au moment du choix (cf. article 2). Lorsque les effets directs des drogues sont contrôlés dans des procédures de choix par essais discrets avec des IIE suffisamment longs, une préférence pour la récompense alternative est retrouvée, et ce, quelle que soit la dose de drogue utilisée. Au contraire, lorsque le contrôle des effets directs est absent (procédures de choix continu), les effets directs de la drogue interfèrent avec le choix de l'individu, et la nature de l'interférence dépend de l'interaction de ces effets avec la récompense alternative. L'héroïne ayant une interaction positive avec la saccharine, la préférence pour cette récompense sucrée est favorisée. La cocaïne au contraire inhibe la prise alimentaire (interaction négative) et favorise

ainsi le choix de la drogue. Cette interaction spécifique entre la drogue et l'activité alternative est tellement fiable qu'il est possible de contrôler et de prédire la préférence du rat en manipulant artificiellement les effets pharmacologiques des drogues au moment du choix.

Cette découverte peut nous permettre d'expliquer un bon nombre de contradictions de la littérature. Une analyse bibliographique portant sur les expériences de choix entre la cocaïne et la nourriture (38 publications) confirme la relation entre le niveau de contrôle des effets directs de la cocaïne et la préférence pour celle-ci ; plus il y a d'interférence des effets directs de la drogue sur le choix (absence de contrôle), plus les individus préfèrent la cocaïne (préférence établie dès les plus faibles doses) (Figure 18). Les expériences de choix par essais discrets effectuées chez le primate emploient une procédure qui ne permet qu'un contrôle incomplet des effets directs de la drogue puisque l'IIE est généralement trop court (Aigner and Balster, 1978) et/ou n'est pas ajusté en fonction de la dose (Woolverton and Balster, 1979, 1981; Nader and Woolverton, 1991, 1992a, b; Woolverton and Anderson, 2006). Ainsi, lorsque la dose augmente suffisamment (0.1-0.3mg/kg/inj), chaque choix de la cocaïne peut potentiellement interférer avec le choix suivant, et ainsi favoriser la préférence pour la cocaïne (Figure 18). Bien que le contrôle des effets directs joue un rôle fondamental dans la préférence, il n'exclue pas l'implication d'autres facteurs tels que les conditions de renforcement de chaque récompense (quantité, palatabilité, effort, économie, délai) et l'espèce utilisée (cf. Introduction, partie III.2.). Par exemple, la faible quantité et/ou palatabilité de la récompense alimentaire, ainsi que son coût élevé peuvent également expliquer la préférence pour la drogue observée dans de nombreuses expériences de choix, notamment dans les expériences impliquant l'héroïne (Negus, 2003, 2004; Negus and Mello, 2004; Negus, 2005a; Stevenson et al., 2005; Negus, 2006; Negus and Rice, 2009; Banks and Negus, 2010). Le rôle joué par l'espèce animale est plus difficile à établir. L'analyse de la littérature semble indiquer que les rats seraient moins sensibles aux effets renforçants de la drogue que les singes : avec des procédures similaires, des doses plus fortes sont nécessaires chez le rat pour induire une préférence pour la drogue (Banks and Negus, 2012; Thomsen et al., 2013) (Figure 18). Cette observation reste exacte lorsque les doses sont normalisées sur la base de l'aire de la surface corporelle (body surface area ; BSA) – une méthode plus fiable pour effectuer des conversions de doses inter-espèces (Reagan-Shaw et al., 2008). La comparaison de dosage entre deux espèces ayant un métabolisme différent reste malgré tout fastidieuse et approximative.

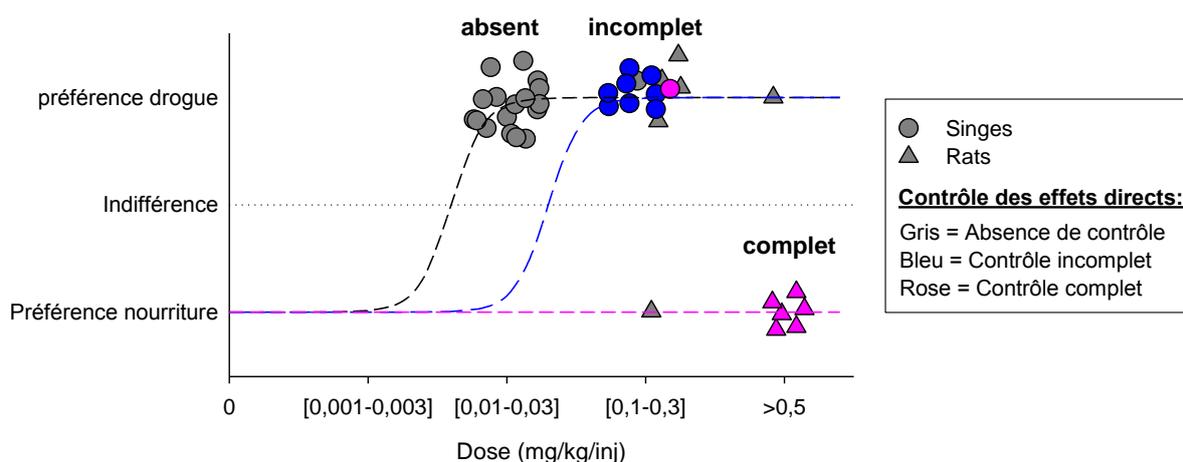


Figure 18 : Contrôle des effets directs de la cocaïne et préférence

Doses minimales requises pour établir une préférence en faveur de la cocaïne, relevées à partir d'une méta-analyse de la littérature (38 publications), chaque point représentant une publication. La position de la courbe effet-dose dépend de la procédure utilisée. Lorsque les procédures utilisées ne permettent pas de contrôler les effets directs de la cocaïne (contrôle absent; symboles gris), la préférence pour la drogue est généralement établie dès les faibles doses (0.01-0.03mg/kg). Lorsque les procédures permettent un contrôle partiel des effets directs (contrôle incomplet; symboles bleus), la préférence pour la drogue s'établit pour des doses plus fortes (0.1-0.3mg/kg). Lorsque la procédure permet un contrôle complet des effets pharmacologiques de la cocaïne (complet; symboles roses), les individus préfèrent la récompense alternative, même pour des fortes doses. Les rats (triangles) seraient moins sensibles aux effets de la cocaïne que les singes (cercles); des doses supérieures sont nécessaires à l'expression d'une préférence pour la cocaïne.

De manière importante, les effets directs des drogues peuvent également influencer sur la recherche de drogue en elle-même (cf. Introduction III.2.C.b) (de Wit and Stewart, 1981; de Wit and Stewart, 1983a; Shalev et al., 2002). Cependant, comme la cocaïne et l'héroïne partagent le même effet d'amorçage motivationnel sur la recherche de drogue, mais conduisent à des résultats de préférence diamétralement opposés dans la procédure de choix continu, il est peu probable que cet effet d'amorçage soit impliqué dans la préférence. Notre étude souligne l'importance de considérer l'implication des effets directs de la drogue dans la préférence, des effets connus de la communauté scientifique, mais bien trop souvent ignorés.

Lorsque les effets directs de la drogue sont contrôlés, la préférence pour la récompense alternative est clairement démontrée, surtout lorsque la récompense en question est palatable. Nous avons cependant montré que la palatabilité de la récompense alternative n'est pas un facteur nécessaire à l'établissement d'une préférence (article en préparation). En effet, lorsque l'on s'abstrait de la composante hédonique liée au goût sucré en proposant de l'eau à la place de la saccharine à des rats en privation hydrique, les rats continuent à se détourner de la cocaïne et montrent une forte préférence pour l'eau (Figure 19). Ces résultats montrent que les rats préfèrent répondre à leur besoin physiologique, un choix

ayant un impact direct sur leur survie. Ces données peuvent nous permettre de revisiter l'hypothèse de l'addiction au sucre, sur laquelle nous reviendrons dans la prochaine partie.

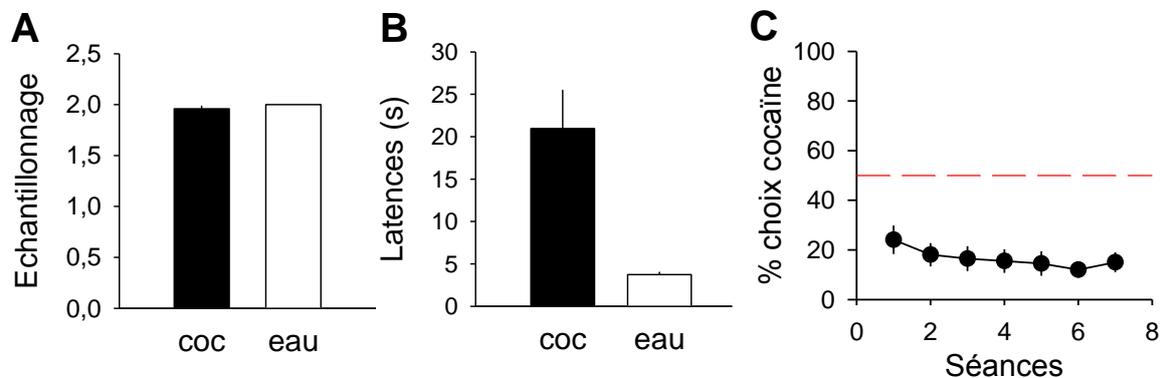


Figure 19 : Préférence pour l'eau chez des rats en privation hydrique.

Lors de la phase d'échantillonnage (A. et B.), les rats en privation hydrique sélectionnent systématiquement chaque récompense (A.) mais présentent une latence moyenne de réponse significativement plus courte pour sélectionner l'eau, par rapport à la cocaïne (B.). En accord avec cette différence de latences d'échantillonnage, (C.), les rats montrent une préférence robuste pour l'eau lors de la phase de choix; une préférence qui se maintient avec la répétition des séances.

Interprétation de la préférence

Les expériences de choix effectuées au laboratoire convergent pour montrer que la vaste majorité des rats préfère la saccharine à la cocaïne ou à l'héroïne, alors qu'une minorité d'individus persévère dans le choix de la drogue. Trois hypothèses peuvent être formulées pour interpréter les différences interindividuelles de préférence.

Selon la première hypothèse, les rats seraient en majorité résilients à l'addiction. La minorité d'individus préférant la cocaïne ou l'héroïne (environ 15% de la population) serait quant à elle vulnérable à l'addiction. Ainsi, dans le modèle d'auto-administration simple, dans lequel les animaux n'ont aucun choix, les rats résilients s'auto-administreraient la drogue par défaut d'options alternatives valables et non par compulsion. Cette interprétation est en accord avec une célèbre étude épidémiologique humaine, effectuée sur les soldats vétérans du Vietnam (Robins et al., 1974; Robins et al., 2010). Cette étude démontre que 90% des vétérans ayant eu une consommation forte et chronique d'héroïne durant la guerre (parfois au point de développer une dépendance physique), sont parvenus à contrôler voire à stopper leur usage de retour au pays. Pendant la guerre, l'héroïne était facilement accessible et leur permettait de tenir bon et de faire face à l'adversité. Les soldats consommaient ainsi la drogue comme échappatoire et par défaut d'activités alternatives et non parce qu'ils

avaient perdu le contrôle de leur usage. Après la guerre, leur consommation a cessé avec le retour à une vie normale, démontrant ainsi leur résilience à l'addiction. Cette résilience à l'addiction aux drogues ne se limite pas au cas particulier des opiacés lors de la guerre du Vietnam puisque des rapports épidémiologiques à large échelle montrent que sur la totalité des consommateurs de drogues, seule une proportion d'individus développe une addiction (Anthony et al., 1994; Anthony, 2002a; NSDUH, 2004; ONUDC, 2007).

Certaines conceptions de l'addiction considèrent que la prise de drogue reste un choix volontaire pouvant être contrôlé et inhibé si l'individu dépendant fait face à des contraintes suffisantes ou s'il rencontre de nouvelles opportunités (Heyman, 2009b; Henden et al., 2013; Heyman, 2013)(Cf Introduction, Partie I.1.B). Dans ce cadre théorique, nous pouvons faire l'hypothèse que les rats présentent un usage pathologique de drogue, mais sont en majorité capables de s'en détourner et de s'abstenir, si une alternative récompensante leur est proposée (Carroll et al., 1989; Carroll and Lac, 1993; Ahmed, 2005; Lesage, 2009). Cette interprétation est en adéquation avec l'efficacité des thérapies de l'addiction dites de « gestion par contingence de renforcement » (en anglais, « contingency management »). Cette méthode comportementale récompense l'abstinence en proposant des alternatives à la drogue sous la forme de bons d'achats (Higgins, 1997; Higgins et al., 2002; Higgins et al., 2004; Lussier et al., 2006; Olmstead and Petry, 2009; Secades-Villa et al., 2011). Plus concrètement, l'individu reçoit un prix ou un bon d'achat échangeable contre des biens de consommation, à chaque fois qu'il prouve son abstinence avec un test de dépistage urinaire négatif. Cette méthode s'est avérée être l'une des plus efficaces pour prévenir la rechute sur le long terme (Dutra et al., 2008). Cependant, comme pour de nombreuses autres thérapies, certains individus résistent au traitement et finissent par rechuter. Ainsi, dans notre modèle de choix, la minorité de rats préférant la drogue peut correspondre à cette population d'individus plus vulnérables, car insensibles au traitement.

La 3ème hypothèse précédemment formulée pour interpréter la préférence pour le goût sucré est l'hypothèse de l'addiction au sucre (Lenoir et al., 2007b) ; une addiction dont l'existence est de plus en plus considérée par la communauté scientifique (Avena et al., 2008; Corwin and Grigson, 2009; Benton, 2010; Volkow et al., 2012). Selon cette hypothèse, la préférence pour la saccharine reflèterait un besoin pathologique de sucre résultant d'une stimulation supranormale et d'un dérèglement homéostatique des circuits de la récompense (cf introduction III.2.D). L'existence d'une addiction au sucre est suggérée par un nombre croissant d'études qui rapportent des similarités comportementales et neurobiologiques entre certains désordres alimentaires et l'addiction aux drogues d'abus. Les données de la littérature montrent par exemple que, bien que le sucre soit moins toxique, il peut être l'objet

d'un désir aussi intense que les drogues d'abus (Hill, 2007; Goldstein et al., 2010; Hofmann et al., 2012), et partageant les mêmes substrats neurobiologiques (Nair et al., 2009; Tang et al., 2012) (voir revue). Mais bien que le désir de sucre soit puissant et récurrent au sein de la population, il n'est pas forcément irrésistible et pathologique. De plus, si la préférence pour la saccharine dans notre procédure reflétait une réelle addiction au sucre, 85% des rats seraient touchés. Ce chiffre est bien trop élevé pour correspondre à la prévalence de l'addiction à la nourriture précédemment rapportée dans la littérature (Gearhardt et al., 2009). Cette proportion est également aberrante par rapport à la prévalence des addictions aux drogues d'abus, puisqu'elle ferait de la saccharine, la substance la plus addictive connue, loin devant le tabac et l'héroïne (Anthony et al., 1994; Anthony, 2002a).

La préférence pour la récompense alternative peut refléter un besoin physiologique plutôt qu'un besoin pathologique. Par exemple, une préférence robuste pour l'eau est observée dans des conditions de privation hydrique. Le choix de l'eau en état de soif intense peut en effet être très renforçant car ce comportement permet l'assouvissement d'un besoin primaire, essentiel à la survie (Rolls et al., 1972; Kendler, 2008; Minamimoto et al., 2012). Dans le cas d'un choix entre la saccharine et la drogue, la préférence pour la saccharine ne peut cependant pas découler d'un besoin physiologique en tant que tel. En effet, la saccharine n'est pas calorique et les rats ne sont pas en privation alimentaire. La saccharine a cependant un goût sucré qui est quant à lui prédictif d'un apport calorique (Touzani et al., 2010; Sclafani et al., 2011; Beeler et al., 2012). Or, un attrait inné et puissant pour le goût sucré a pu être façonné au cours de l'évolution, les aliments sucrés étant riches en apport énergétique, et donc, favorable à la survie. Notre méta-analyse de la littérature montre par exemple que la motivation pour le goût sucré est puissante et sous-tendue par des mécanismes neuronaux multiples et robustes, qui résistent à la plupart des interventions génétiques, pharmacologiques et neurobiologiques (revue). La préférence pour l'eau sucrée pourrait ainsi découler d'une sélection naturelle ayant favorisé la recherche et la consommation d'aliments au goût sucré, le goût sucré étant prédictif d'un apport calorique directement associé à la survie de l'animal. Pour tester cette hypothèse, il serait intéressant d'éteindre le signal calorique de la saccharine en permettant aux rats de consommer cette récompense alors qu'ils sont en privation alimentaire (Beeler et al., 2012). Les rats apprendraient ainsi qu'en dépit de son goût sucré, la saccharine n'apporte aucune calorie et ne réduit pas leur faim. Il faudrait ensuite donner aux rats un accès *ad libitum* à la nourriture, de manière à tester leur préférence, alors qu'ils ne sont plus en privation alimentaire. Une diminution de la préférence pour la saccharine après un tel apprentissage tendrait à valider l'hypothèse du signal calorique associé au goût sucré.

Quelle que soit l'origine du pouvoir renforçant de la saccharine, le modèle de choix par essais discrets établi dans notre laboratoire met en évidence des différences interindividuelles de sensibilité au pouvoir renforçant des drogues et peut ainsi constituer un test pertinent pour identifier des individus vulnérables à l'addiction (Lenoir et al., 2013a). En comparant les sous-populations de rats résilients et de rats vulnérables à l'addiction, de grandes avancées pourraient être faites dans la compréhension de l'étiologie et de la neurobiologie de l'addiction. De plus, comme suggéré précédemment, ce modèle ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques précliniques. Des composés pharmacologiques permettant de détourner les rats vulnérables du choix de la drogue peuvent en effet avoir un potentiel thérapeutique intéressant pour traiter la dépendance. Enfin, ce modèle est intéressant car il permet d'évaluer et de classer objectivement le potentiel d'abus de différentes drogues, indépendamment de leurs effets pharmacologiques directs. En mesurant la fréquence d'individus préférant la drogue, en fonction de la drogue administrée, il est possible d'établir une hiérarchie du potentiel addictif des différentes drogues. Par exemple, il a été montré qu'après un accès prolongé à la drogue et une escalade de la consommation, la proportion d'individus préférant l'héroïne augmente (Negus, 2006; Negus and Rice, 2009; Lenoir et al., 2013c), alors que la proportion d'individus préférant la cocaïne n'est pas affectée (Lenoir et al., 2007b; Banks and Negus, 2010). Ces données suggèrent que pour le rat, l'héroïne a un potentiel addictif supérieur à la cocaïne, un résultat en accord avec les données épidémiologiques humaines (Anthony et al., 1994; Anthony, 2002a; NSDUH, 2004). Il serait intéressant d'étendre l'utilisation de cette procédure de choix à d'autres drogues abus, afin de poursuivre l'établissement de cette échelle de hiérarchie.

Malgré ces perspectives enthousiasmantes, il est important de noter que les différences interindividuelles de préférence que nous mettons en évidence sont obtenues avec une procédure de choix particulière. Or, cette procédure ne reproduit pas forcément de manière optimale la situation de choix à laquelle l'humain dépendant fait face, et nous avons précédemment vu que la préférence du rat peut considérablement différer selon la structure de choix employée. Ainsi, il conviendrait de déterminer quelle procédure est la plus pertinente et adaptée pour étudier l'addiction.

La procédure de choix continu semble à priori particulièrement pertinente pour modéliser l'addiction. En effet, cette procédure permet au rat d'allouer ses choix sans contrainte temporelle, et d'atteindre son niveau d'intoxication optimal (Ahmed and Koob, 2005). Il est ainsi possible de reproduire chez l'animal, qu'il s'agisse du rongeur ou du primate, les schémas de consommation observés chez l'humain dépendant (Siegel, 1984; Gawin, 1989; Haney and Spealman, 2008; Kendler, 2008). Lors d'un accès illimité à la cocaïne chez le rongeur et le primate, la prise de drogue est frénétique et erratique, avec une succession de phases de consommation aigue, suivies de périodes d'abstinence plus ou moins durables (Deneau et al., 1969; Johanson et al., 1976; Bozarth and Wise, 1985). La consommation d'héroïne, et plus généralement d'opiacés, est quant à elle beaucoup plus stable, avec des prises de drogues régulières et espacées dans le temps (Deneau et al., 1969; Bozarth and Wise, 1985; Chen et al., 2006), en accord avec les rares études cliniques réalisées chez l'homme (Wikler, 1952; Haney and Spealman, 2008). Le second intérêt apparent de la procédure de choix continu concerne la cocaïne. En effet, avec cette procédure, nous démontrons chez le rat un choix exclusif de la cocaïne aux dépens d'une activité alternative préférable ; un comportement à l'image de l'usage compulsif de drogue, caractéristique de l'addiction (Hyman, 2007; Heyman, 2009b; Henden, 2013). L'auto-administration de drogue est maintenue, alors que des conditions optimales sont réunies pour permettre au rat d'associer la prise de cocaïne avec la suppression de l'activité alternative préférée. Même des rats en privation alimentaire continuent à s'auto-administrer la cocaïne avant un accès au saccharose, en dépit d'une perte calorique potentiellement dangereuse. Ces résultats démontrent que le rat est totalement incapable de considérer l'interférence des effets directs de la cocaïne sur son propre comportement alimentaire. Cette incapacité pourrait expliquer pourquoi, dans les expériences pionnières d'auto-administration avec un accès illimité à la cocaïne, les rats s'auto-administraient la drogue jusqu'à la mort, qui survenait en quelques jours seulement (Bozarth and Wise, 1985). Ce profil de consommation autodestructeur s'apparente particulièrement bien au comportement de prise de drogue des individus dépendants (Nutt et al., 2007; Henden, 2013; Heyman, 2013). La procédure de choix continu apparaît ainsi à première vue comme un bon modèle d'addiction.

Ce choix exclusif de la drogue aux dépens des activités alternatives, et malgré les conséquences négatives, n'est cependant pas observé avec l'héroïne (Bozarth and Wise, 1985; Chen et al., 2006), sans doute parce que l'héroïne n'interfère pas avec le comportement alimentaire. L'héroïne est pourtant considérée comme l'une des drogues les

plus addictives et dangereuses pour l'homme (Anthony et al., 1994; Anthony, 2002a; NSDUH, 2004; Nutt et al., 2007). Ce comportement « exclusif » ne doit donc pas être considéré comme un marqueur de l'addiction. De plus, l'usage exclusif et autodestructeur de drogue chez l'homme n'a pas la même origine que le comportement observé chez le rat. L'individu dépendant a conscience et connaissance des conséquences négatives de la drogue (APA, 2013). Aucune étude clinique n'indique que l'usage compulsif de drogues se développerait au détriment d'autres comportements, simplement parce que ces comportements sont supprimés par les effets pharmacologiques de la drogue. Il s'agit pourtant de la situation dans laquelle le rat se retrouve, lorsqu'il s'auto-administre de la cocaïne dans la procédure de choix continu. Dans une telle situation, le choix de la cocaïne n'est en réalité plus un choix. Bien qu'une récompense alternative soit physiquement présente (la saccharine), elle devient physiologiquement inaccessible à l'animal intoxiqué, puisque ce dernier est sous le joug des effets anorexigènes de la drogue (Heffner et al., 1977; Rapoza and Woolverton, 1991; Cooper and van der Hoek, 1993). Ainsi dans ces conditions, dès lors que le rat reçoit sa première injection, il se comporte comme s'il n'avait pas d'autre alternative, à l'image des procédures d'auto-administration classiques. Cette situation perdure car le rat est totalement inconscient de l'interférence des effets directs de la drogue, sur son propre choix. La procédure de choix continu n'est donc pas du tout adaptée pour étudier le choix de la cocaïne chez le rat puisqu'elle conduit à une situation d'absence complète de choix. Dans le cas de l'héroïne, la situation reste problématique puisque les effets directs de la drogue favorisent le choix de la récompense alternative (Kelley et al., 2002; Peciña and Smith, 2010); ce qui est en contradiction directe avec son potentiel addictif élevé (Anthony et al., 1994; Anthony, 2002a; NSDUH, 2004).

Le défaut majeur de la procédure de choix continu résulte de l'interaction sous-estimée entre une structure de choix, qui permet aux effets directs de la drogue d'interférer avec la récompense alternative, et l'incapacité des rats à considérer les conséquences de cette interférence sur leur propre choix. Cette incapacité est probablement constitutive et liée à une limite cognitive, inhérente à l'espèce. En effet, le rat est en quelque sorte « bloqué » dans le temps présent; il n'obéit qu'à ses pulsions immédiates, et n'est pas en mesure de prévoir les conséquences de la drogue sur la récompense alternative, même si le délai est minime (Roberts, 2002) (voir introduction III.4.B). L'utilisation du primate pourrait être plus appropriée puisque les singes ont des capacités cognitives plus développées que les rats, et seraient plus à même de prévoir un événement futur (Boesch and Boesch, 1984; Osvath and Osvath, 2008; Osvath, 2009; Paxton and Hampton, 2009). Cependant, pour considérer l'interférence des effets pharmacologiques de la drogue sur son propre choix, l'individu doit être en mesure d'anticiper son état motivationnel et interne futur. Par exemple, les humains

peuvent choisir de ne pas boire trop d'alcool le midi parce qu'ils prévoient que leur état d'ébriété futur risque d'interférer avec leur travail, ou avec la conduite de leur véhicule. Selon l'hypothèse de Bischof-Köhler, cette capacité serait propre à l'être humain (Suddendorf and Corballis, 1997). Bien que quelques études prétendent invalider l'hypothèse de Bischof-Köhler chez le primate ou chez le geai (Naqshbandi and Roberts, 2006; Correia et al., 2007; Raby et al., 2007; Osvath and Osvath, 2008; Paxton and Hampton, 2009), leur interprétation reste ambiguë et sujette à de vifs débats (voir introduction III.4.B) (Clayton et al., 2008; Suddendorf and Corballis, 2008; Suddendorf and Corballis, 2010). De plus, il est important de noter que lors d'un accès illimité à la cocaïne, les singes se comportent comme les rats, en s'auto-administrant la drogue jusqu'à ce que la mort survienne, d'épuisement et de dénutrition (Deneau et al., 1969; Johanson et al., 1976). Ces données suggèrent que comme les rats, les singes sont incapables de tenir compte de l'interférence des effets de la drogue sur leur propre comportement. Si l'on parvenait à démontrer le contraire, alors l'utilisation de la procédure de choix continu resterait pertinente chez le primate. En attendant, une autre possibilité pour correctement utiliser la procédure de choix continu serait de changer la nature de l'activité alternative, de sorte à supprimer toute interaction possible avec les effets directs de la drogue. Il serait par exemple intéressant d'étudier une situation de choix entre la drogue et l'activité physique ou l'interaction sociale ou sexuelle. Dans la pratique, une telle situation de choix est cependant plus difficile à mettre en place.

Pour le moment, il est donc préférable d'utiliser la procédure de choix par essais discrets couramment employée dans notre laboratoire depuis plusieurs années. Les IIE permettent en effet un contrôle complet des effets directs de la drogue au moment du choix. La préférence reflète ainsi la véritable valeur relative de chaque option, indépendamment de toute influence pharmacologique liée à l'auto-administration de drogue. Cette procédure est pertinente car elle implique un choix exclusif ; le choix de la drogue exclue la possibilité de consommer la saccharine, et inversement. Par ailleurs, le rat possède toutes les capacités cognitives requises pour tenir compte du coût d'opportunité ainsi généré. Enfin, l'usage d'une drogue au détriment d'une autre activité récompensante, et en dépit d'un enjeu élevé, rappelle très clairement une des caractéristiques majeures de l'addiction. En nous permettant d'identifier des individus résilients et vulnérables à l'addiction de manière simple et rapide sur la base des scores de préférence individuelle (Lenoir et al., 2013a), cette procédure de choix peut nous permettre de faire de grandes avancées dans l'étude de la physiopathologie de l'addiction (voir précédemment).

Mais les IIE qui font la force de cette procédure en font également son principal défaut. L'introduction d'IIE entre chaque essai crée une situation de choix artificielle dans laquelle

l'animal n'est pas en mesure de contrôler son taux de renforcement, et ne peut donc pas atteindre son niveau optimal d'intoxication (Ahmed and Koob, 2005). Cette contrainte est peu problématique concernant l'héroïne puisque les IIE interfèrent peu avec son schéma de consommation. Chez l'homme comme chez l'animal, les injections de drogues sont en effet régulières et espacées dans le temps (Bozarth and Wise, 1985; Haney and Spealman, 2008). Les IIE peuvent cependant poser problème concernant la cocaïne, puisqu'ils empêchent le cumul des doses généralement retrouvé en début de séance dans les procédures d'auto-administration chez l'animal (Ahmed and Koob, 2005). De plus, la cocaïne se consomme chez l'humain dépendant de manière frénétique et erratique (par « binge ») avec des périodes de consommation aigue plus ou moins longues (Siegel, 1984; Gawin, 1989). Ainsi, si elles n'induisent pas un niveau d'intoxication suffisant, des injections isolées de cocaïne peuvent être moins récompensantes qu'une série d'injections consécutives. Les études de choix chez l'humain dépendant montrent par exemple que la préférence pour la drogue augmente si les individus sont déjà intoxiqués avant la séance de choix (Walsh et al., 2001; Donny et al., 2003; Donny et al., 2004a). Il est ainsi possible qu'en empêchant le cumul des doses, les IIE conduisent à une réduction du pouvoir renforçant de la cocaïne, et expliquent en partie la préférence pour la saccharine. Par ailleurs, cette limitation de la procédure de choix par essais discrets pourrait expliquer pourquoi l'escalade de la consommation de cocaïne n'augmente pas la préférence pour celle-ci, alors qu'elle augmente son pouvoir renforçant (Ahmed, 2012). Un modèle précédemment développé et inspiré de la théorie allostatique de l'addiction, suggère en effet que l'escalade de la consommation serait liée à une augmentation anormale du seuil d'intoxication optimal (Ahmed and Koob, 2005). Ce seuil ne pouvant jamais être atteint à cause des IIE, un tel déséquilibre allostatique n'aurait aucun impact sur la préférence dans notre procédure.

Pour contourner la limitation des IIE, il serait intéressant de développer une procédure de choix hybride qui permettrait d'étudier la préférence entre deux périodes d'accès continu aux récompenses, selon une structure de choix par essais discrets. Au lieu de choisir entre une injection isolée de cocaïne ou un accès isolé à la boisson sucrée, le rat choisirait entre une série d'injections de cocaïne (un « binge ») et une série d'accès à la saccharine. Les IIE entre chaque période d'accès permettraient à l'animal de ne plus être intoxiqué au moment du choix, évitant ainsi toute interférence potentielle des effets directs de la drogue. Une telle procédure permettrait de reproduire plus précisément la structure de choix rencontrée par l'humain dépendant. En effet, même si l'individu peut s'intoxiquer en continue lors des phases de consommation aigue, des contraintes de temps existent et l'individu doit également traverser des périodes d'abstinence. Il est par exemple nécessaire d'avoir de l'argent et de se procurer la drogue lorsque les stocks sont épuisés. L'individu se retrouve

alors dans une situation de choix « discrets », dans laquelle il peut évaluer les coûts et bénéfiques de la drogue sans être intoxiqué.

Pour aller plus loin dans l'étude du choix de la drogue, il serait également intéressant de poursuivre les recherches menées chez le primate. En effet, une limite à l'emploi du modèle rongeur est liée à l'insensibilité du rat à la dose de drogue administrée, qu'il s'agisse de cocaïne ou d'héroïne (Lenoir et al., 2007b; Lenoir et al., 2013c). Cette insensibilité reproduit mal les données cliniques obtenues chez l'humain dépendant, qui indiquent que le choix de la drogue augmente avec la dose (Comer et al., 1998; Donny et al., 2003; Donny et al., 2004a). De plus, la préférence prépondérante pour la saccharine que nous mettons en évidence chez le rat, laisse peu de latitude pour tester le potentiel thérapeutique de composés pharmacologiques. La préférence pour la drogue est à la base trop faible pour permettre la mise en évidence d'une réduction supplémentaire (effet planché). D'un point de vue théorique, il serait bien-sûr plus pertinent de se focaliser sur la minorité de rats préférant la drogue pour tester de nouveaux traitements. Dans la pratique, leur effectif est cependant trop faible pour mener en routine, ce type d'analyses pharmacologiques. De ce point de vue, le modèle du primate semble plus approprié que le modèle rongeur. En effet, dans les expériences de choix par essais discrets conduites chez le primate, la préférence pour la drogue augmente avec la dose, (Woolverton and Balster, 1979; Nader and Woolverton, 1991, 1992a; Woolverton et al., 1997; Woolverton and Anderson, 2006) en accord avec les données de choix obtenues chez l'homme. Cependant, la sensibilité du primate à la dose de drogue administrée peut résulter du contrôle incomplet des effets directs de la drogue, dans les procédures de choix utilisées. En effet, bien que ces études emploient des procédures de choix par essais discrets, la durée des IIE n'est pas ajustée lorsque la dose est modifiée. Pour poursuivre les recherches, il est donc aujourd'hui essentiel (1) de tenir compte de l'interférence potentielle des effets directs de la drogue sur le choix de l'individu et (2) d'ajuster la durée de l'IIE à la dose de drogue administrée afin d'éviter cette interférence, lorsque la dose augmente. Si la sensibilité des singes au pouvoir renforçant de la drogue était maintenue dans ces conditions, le modèle primate constituerait un modèle de « premier choix » pour tester en routine de nouveaux traitements, visant à détourner les individus de la drogue en favorisant le choix d'une activité alternative plus bénéfique à long terme.

Pour conclure ce manuscrit, nos travaux de recherche lors de cette thèse nous ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de prise de décision sous-tendant le choix de la drogue, chez le rat. Nous avons spécifié la stratégie de prise de décision employée par le rat, dans notre procédure de choix par essais discrets. Par ailleurs, nos recherches soulignent l'importance de considérer l'influence potentielle des effets directs

de la drogue sur le choix de l'individu, et permettent d'expliquer un bon nombre de contradictions de la littérature, tant chez le rongeur, que chez le primate. Enfin, ces résultats nous permettent de progresser dans l'amélioration de nos modèles animaux d'addiction. Nous montrons que la procédure de choix continu n'est pas adaptée pour modéliser le choix de la drogue chez l'individu dépendant. Malgré quelques limitations qu'il nous conviendra de surmonter, notre procédure de choix par essais discrets offre une bonne approche pour identifier les substrats psychologiques et neurobiologiques de la résilience et de la vulnérabilité à l'addiction aux drogues d'abus.

Bibliographie

- Adams CD (1982) Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 34:77-98.
- Adams CD, Dickinson A (1981) Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 33:109-121.
- Ahmed SH (2005) Imbalance between drug and non-drug reward availability: a major risk factor for addiction. *Eur J Pharmacol* 526:9-20.
- Ahmed SH (2008) The origin of addictions by means of unnatural decision. *Behavioral and Brain Sciences* 31:in press.
- Ahmed SH (2010) Validation crisis in animal models of drug addiction: beyond non-disordered drug use toward drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 35:172-184.
- Ahmed SH (2012a) Une brève histoire des modèles animaux de l'addiction. In: *Biofutur*, pp 36-38: Lavoisier.
- Ahmed SH (2012b) Sucres, addiction et obésité. *Obésité* 7:3-9.
- Ahmed SH (2012c) The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience* 211:107-125.
- 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)* 146:303-312.
- Ahmed SH, Koob GF (2005) Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology (Berl)* 180:473-490.
- Ahmed SH, Cador M (2006) Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology* 31:563-571.
- Ahmed SH, Walker JR, Koob GF (2000) Persistent increase in the motivation to take heroin in rats with a history of drug escalation. *Neuropsychopharmacology* 22:413-421.
- Ahmed SH, Lenoir M, Guillem K (2013) Neurobiology of addiction versus drug use driven by lack of choice. *Current opinion in neurobiology* 23:581-587.
- Aigner TG, Balster RL (1978) Choice behavior in rhesus monkeys: cocaine versus food. *Science* 201:534-535.
- Ainslie G (1975) Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychological bulletin* 82:463-496.
- Ainslie G (2010) The Core Process in Addictions and Other Impulses: Hyperbolic Discounting versus Conditioning and Cognitive Framing. In: *What Is Addiction?* (Ross D, Kincaid H, Spurrett D, Collins P, eds), pp 211-245.
- Airavaara M, Pickens CL, Stern AL, Wihbey KA, Harvey BK, Bossert JM, Liu QR, Hoffer BJ, Shaham Y (2011) Endogenous GDNF in ventral tegmental area and nucleus accumbens does not play a role in the incubation of heroin craving. *Addict Biol* 16:261-272.
- Alderson HL, Robbins TW, Everitt BJ (2000) Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement: acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 153:120-133.
- Alexander BK, Hadaway PF (1982) Opiate addiction: the case for an adaptive orientation. *Psychol Bull* 92:367-381.

- Alexander BK, Coombs RB, Hadaway PF (1978) The effect of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 58:175-179.
- Allen RM, Dykstra LA, Carelli RM (2007) Continuous exposure to the competitive N-methyl-D: -aspartate receptor antagonist, LY235959, facilitates escalation of cocaine consumption in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl)* 191:341-351.
- Anthony JC (2002a) Epidemiology of drug dependence. In: *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*, pp 1557-1573: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Anthony JC (2002b) Epidemiology of drug dependence. In: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress* (Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds), pp 1557-1573. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- 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* 2:244-268.
- APA (2000) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV-TR*, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- APA (2013) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*, 5th Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arroyo M, Markou A, Robbins TW, Everitt BJ (1998) Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 140:331-344.
- Augier E, Vouillac C, Ahmed SH (2012) Diazepam promotes choice of abstinence in cocaine self-administering rats. *Addict Biol* 17:378-391.
- Aujla H, Martin-Fardon R, Weiss F (2008) Rats with extended access to cocaine exhibit increased stress reactivity and sensitivity to the anxiolytic-like effects of the mGluR 2/3 agonist LY379268 during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 33:1818-1826.
- Avena NM, Rada P, Hoebel BG (2008) Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev* 32:20-39.
- Babb SJ, Crystal JD (2006) Episodic-like memory in the rat. *Current biology : CB* 16:1317-1321.
- Badiani A, Belin D, Epstein D, Calu D, Shaham Y (2011) Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nature reviews Neuroscience* 12:685-700.
- Balopole DC, Hansult CD, Dorph D (1979) Effect of cocaine on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 64:121-122.
- Balter M (2013) Animal cognition. Can animals envision the future? Scientists spar over new data. *Science* 340:909.
- Banks ML, Negus SS (2010) Effects of extended cocaine access and cocaine withdrawal on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 35:493-504.
- Banks ML, Negus SS (2012) Preclinical Determinants of Drug Choice under Concurrent Schedules of Drug Self-Administration. *Advances in pharmacological sciences* 2012:281768.
- Banks ML, Blough BE, Negus SS (2011) Effects of monoamine releasers with varying selectivity for releasing dopamine/norepinephrine versus serotonin on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 22:824-836.
- Banks ML, Blough BE, Negus SS (2013a) Effects of 14-day treatment with the schedule III anorectic phendimetrazine on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 131:204-213.

- Banks ML, Blough BE, Stevens Negus S (2013b) Interaction between behavioral and pharmacological treatment strategies to decrease cocaine choice in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 38:395-404.
- Banks ML, Blough BE, Negus SS (2013c) Interaction between behavioral and pharmacological treatment strategies to decrease cocaine choice in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 38:395-404.
- Banks ML, Sprague JE, Czoty PW, Nader MA (2008a) Effects of ambient temperature on the relative reinforcing strength of MDMA using a choice procedure in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 196:63-70.
- Banks ML, Gould RW, Czoty PW, Nader MA (2008b) Relationship between response rates and measures of reinforcing strength using a choice procedure in monkeys. *Behav Pharmacol* 19:365-369.
- Banks ML, Blough BE, Fennell TR, Snyder RW, Negus SS (2013d) Effects of Phendimetrazine Treatment on Cocaine vs Food Choice and Extended-Access Cocaine Consumption in Rhesus Monkeys. *Neuropsychopharmacology*.
- Banks ML, Blough BE, Fennell TR, Snyder RW, Negus SS (2013e) Effects of phendimetrazine treatment on cocaine vs food choice and extended-access cocaine consumption in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 38:2698-2707.
- Bardo MT, Rowlett JK, Harris MJ (1995a) Conditioned place preference using opiate and stimulant drugs: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 19:39-51.
- Bardo MT, Klebaur JE, Valone JM, Deaton C (2001) Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 155:278-284.
- Bardo MT, Bowling SL, Rowlett JK, Manderscheid P, Buxton ST, Dwoskin LP (1995b) Environmental enrichment attenuates locomotor sensitization, but not in vitro dopamine release, induced by amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 51:397-405.
- Barnea-Ygael N, Yadid G, Yaka R, Ben-Shahar O, Zangen A (2012) Cue-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat "conflict model": effect of prolonged home-cage confinement. *Psychopharmacology (Berl)* 219:875-883.
- Bechara A, Damasio H (2002) Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40:1675-1689.
- Bechara A, Martin EM (2004) Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology* 18:152-162.
- Bechara A, Dolan S, Hinds A (2002) Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 40:1690-1705.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (1997) Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275:1293-1295.
- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE (2001) Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39:376-389.
- Beckmann JS, Gipson CD, Marusich JA, Bardo MT (2012) Escalation of cocaine intake with extended access in rats: dysregulated addiction or regulated acquisition? *Psychopharmacology (Berl)* 222:257-267.
- Beeler JA, McCutcheon JE, Cao ZF, Murakami M, Alexander E, Roitman MF, Zhuang X (2012) Taste uncoupled from nutrition fails to sustain the reinforcing properties of food. *Eur J Neurosci* 36:2533-2546.

- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2008) High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320:1352-1355.
- Belin D, Berson N, Balado E, Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2011) High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology* 36:569-579.
- Bell SM, Macenski MJ, Silverman PB, Meisch RA (1993) Water deprivation-induced oral self-administration of cocaine in the Lewis rat: evidence for locomotor effects but not reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav* 45:749-754.
- Bell SM, Silverman PB, Lemaire GA, Meisch RA (1995) The failure of cocaine to serve as an orally self-administered reinforcer in Lewis rats. *Behav Pharmacol* 6:366-374.
- Belzung C, Lemoine M (2011) Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biology of mood & anxiety disorders* 1:9.
- Ben-Shahar O, Posthumus EJ, Waldroup SA, Ettenberg A (2008) Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:863-869.
- Benton D (2010) The plausibility of sugar addiction and its role in obesity and eating disorders. *Clinical nutrition* 29:288-303.
- Bernheim A, Halfon O, Boutrel B (2013) Controversies about the enhanced vulnerability of the adolescent brain to develop addiction. *Frontiers in pharmacology* 4:118.
- Berridge KC (2000) Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24:173-198.
- Berridge KC, Kringelbach ML (2013) Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current opinion in neurobiology* 23:294-303.
- Bezard E, Dovero S, Belin D, Duconger S, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Piazza PV, Gross CE, Jaber M (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* 23:10999-11007.
- Boesch C, Boesch H (1984) Mental map in wild chimpanzees: An analysis of hammer transports for nut cracking. *Primates* 25:160-170.
- Bosc E, Fatseas M, Alexandre JM, Auriacombe M (2012) [Similarities and differences between pathological gambling and substance dependence: A clarification]. *L'Encephale* 38:433-439.
- Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, Shaham Y (2013) The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology (Berl)* 229:453-476.
- Bowler JL, Bowler MC, James LR (2011) The cognitive underpinnings of addiction. *Substance use & misuse* 46:1060-1071.
- Bozarth MA, Wise RA (1985) Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 254:81-83.
- Broos N, Diergaarde L, Schoffelmeer AN, Pattij T, De Vries TJ (2012) Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology* 37:1377-1386.
- Brown G, Stephens DN (2002) Effects of cocaine on responding for ethanol or sucrose under a progressive ratio schedule. *Behav Pharmacol* 13:157-162.
- Buckner RL, Carroll DC (2007) Self-projection and the brain. *Trends in cognitive sciences* 11:49-57.
- Camchong J, MacDonald AW, 3rd, Nelson B, Bell C, Mueller BA, Specker S, Lim KO (2011) Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biol Psychiatry* 69:1117-1123.

- Campbell ND (2007) Discovering addiction: the science and politics of substance abuse research.
- Cantin L, Lenoir M, Augier E, Vanhille N, Dubreucq S, Serre F, Vouillac C, Ahmed SH (2010) Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS One* 5:e11592.
- Carr JAR, Wilkie DM (1997) Ordinal, phase, and interval timing. In: *Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses* (Bradshaw CM, Szabadi E, eds): North holland, Elsevier.
- Carroll ME, Meisch RA (1980) Oral phencyclidine (PCP) self-administration in rhesus monkeys: effects of feeding conditions. *J Pharmacol Exp Ther* 214:339-346.
- Carroll ME, Lac ST (1993) Autoshaping i.v. cocaine self-administration in rats: effects of nondrug alternative reinforcers on acquisition. *Psychopharmacology (Berl)* 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 (Berl)* 97:23-29.
- Carroll ME, Batulis DK, Landry KL, Morgan AD (2005) Sex differences in the escalation of oral phencyclidine (PCP) self-administration under FR and PR schedules in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 180:414-426.
- Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS (2006) The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 444:288-294.
- Charnov EL (1976) Optimal foraging, the marginal value theorem. *Theoretical population biology* 9:129-136.
- Chauvet C, Lardeux V, Goldberg SR, Jaber M, Solinas M (2009) Environmental enrichment reduces cocaine seeking and reinstatement induced by cues and stress but not by cocaine. *Neuropsychopharmacology* 34:2767-2778.
- Chen BT, Yau HJ, Hatch C, Kusumoto-Yoshida I, Cho SL, Hopf FW, Bonci A (2013) Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature* 496:359-362.
- Chen SA, O'Dell LE, Hofer ME, Greenwell TN, Zorrilla EP, Koob GF (2006) Unlimited access to heroin self-administration: independent motivational markers of opiate dependence. *Neuropsychopharmacology* 31:2692-2707.
- Clayton NS, Dickinson A (1998) Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395:272-274.
- Clayton NS, Correia SPC, Raby CR, Alexis DM, Emery NJ, Dickinson A (2008) Response to Suddendorf & Corballis (2008): in defence of animal foresight. *Animal behaviour* 76:e9-e11.
- Coffey SF, Gudleski GD, Saladin ME, Brady KT (2003) Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 11:18-25.
- Collins RJ, Weeks JR, Cooper MM, Good PI, Russell RR (1984) Prediction of abuse liability of drugs using IV self-administration by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 82:6-13.
- Colpaert FC, Niemegeers CJ, Janssen PA (1978) Discriminative stimulus properties of cocaine and d-amphetamine, and antagonism by haloperidol: a comparative study. *Neuropharmacology* 17:937-942.
- Colwill RM (1993) An associative analysis of instrumental learning. *Current Directions in Psychological Science*:111-116.
- Comer SD, Collins ED, Wilson ST, Donovan MR, Foltin RW, Fischman MW (1998) Effects of an alternative reinforcer on intravenous heroin self-administration by humans. *European Journal of Pharmacology* 345:13-26.

- Cooper A, Barnea-Ygael N, Levy D, Shaham Y, Zangen A (2007) A conflict rat model of cue-induced relapse to cocaine seeking. *Psychopharmacology (Berl)* 194:117-125.
- Cooper SJ (1982) Palatability-induced drinking after administration of morphine, naltrexone and diazepam in the non-deprived rat. *Subst Alcohol Actions Misuse* 3:259-266.
- Cooper SJ, van der Hoek GA (1993) Cocaine: a microstructural analysis of its effects on feeding and associated behaviour in the rat. *Brain Res* 608:45-51.
- Cooper SJ, Rusk IN, Barber DJ (1989) Sucrose sham-feeding in the rat after administration of the selective dopamine D2 receptor agonist N-0437, d-amphetamine or cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 32:447-452.
- Cooper SJ, Jackson A, Morgan R, Carter R (1985) Evidence for opiate receptor involvement in the consumption of a high palatability diet in nondeprived rats. *Neuropeptides* 5:345-348.
- Corballis MC (2013a) Wandering Tales: Evolutionary origins of mental time travel and language. *Frontiers in psychology* 4.
- Corballis MC (2013b) Mental time travel: a case for evolutionary continuity. *Trends Cogn Sci* 17:5-6.
- Corbit LH, Chieng BC, Balleine BW (2014) Effects of repeated cocaine exposure on habit learning and reversal by N-acetylcysteine. *Neuropsychopharmacology* 39:1893-1901.
- Correia SP, Dickinson A, Clayton NS (2007) Western scrub-jays anticipate future needs independently of their current motivational state. *Current biology : CB* 17:856-861.
- Corwin RL, Grigson PS (2009) Symposium overview--Food addiction: fact or fiction? *The Journal of nutrition* 139:617-619.
- Crystal JD (2012) Prospective cognition in rats. *Learning and motivation* 43:181-191.
- Czoty PW, Nader MA (2012) Individual differences in the effects of environmental stimuli on cocaine choice in socially housed male cynomolgus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 224:69-79.
- Czoty PW, Nader MA (2013) Effects of dopamine D2/D3 receptor ligands on food-cocaine choice in socially housed male cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 344:329-338.
- Czoty PW, McCabe C, Nader MA (2005a) Effects of the 5-HT(1A) agonist (+/-)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on cocaine choice in cynomolgus monkeys. *Behav Pharmacol* 16:187-191.
- Czoty PW, McCabe C, Nader MA (2005b) Assessment of the relative reinforcing strength of cocaine in socially housed monkeys using a choice procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 312:96-102.
- Daan S, Koene P (1981) On the timing of foraging flights by oystercatchers, *haematopus ostralegus*, on tidal mudflats. *Netherlands Journal of Sea Research* 15:1-22.
- DASIS (2005) The DASIS Report: Polydrug Admissions. In. Arlington, Virginia: Office of Applied Studies, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA).
- de Visser L, Homberg JR, Mitsogiannis M, Zeeb FD, Rivalan M, Fitoussi A, Galhardo V, van den Bos R, Winstanley CA, Dellsu-Hagedorn F (2011) Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Frontiers in neuroscience* 5:109.
- de Wit H (1996) Priming effects with drugs and other reinforcers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 4:5.
- de Wit H (2009) Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol* 14:22-31.
- de Wit H, Stewart J (1981) Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 75:134-143.

- de Wit H, Stewart J (1983a) Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology* 79:29-31.
- de Wit H, Stewart J (1983b) Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 79:29-31.
- Degenhardt L, Bohnert KM, Anthony JC (2008) Assessment of cocaine and other drug dependence in the general population: "gated" versus "ungated" approaches. *Drug Alcohol Depend* 93:227-232.
- Deneau G, Yanagita T, Seevers MH (1969) Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia* 16:30-48.
- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV (2004) Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 305:1014-1017.
- Dezfouli A, Balleine BW (2013) Actions, action sequences and habits: evidence that goal-directed and habitual action control are hierarchically organized. *PLoS computational biology* 9:e1003364.
- Di Chiara G (1999) Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European journal of pharmacology* 375:13-30.
- Di Chiara G, Bassareo V (2007) Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Current opinion in pharmacology* 7:69-76.
- Di Ciano P (2008) Drug seeking under a second-order schedule of reinforcement depends on dopamine D3 receptors in the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 122:129-139.
- Diana M (2011) The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Frontiers in psychiatry* 2.
- Dickinson A (1994) instrumental conditioning. In: *Animal learning and cognition*: Academic press.
- Dickinson A, Balleine BW (1994) Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning and Behavior* 22:1-18.
- Dickinson A, Nicholas D, Adams CD (1983) The effect of the instrumental training contingency on susceptibility to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 35:35-51.
- DiLeone RJ, Taylor JR, Picciotto MR (2012) The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nat Neurosci* 15:1330-1335.
- Doherty J, Ogbomwan Y, Williams B, Frantz K (2009) Age-dependent morphine intake and cue-induced reinstatement, but not escalation in intake, by adolescent and adult male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 92:164-172.
- Dolan RJ, Dayan P (2013) Goals and habits in the brain. *Neuron* 80:312-325.
- Donny E, Bigelow G, Walsh S (2004a) Assessing the initiation of cocaine self-administration in humans during abstinence: effects of dose, alternative reinforcement, and priming. *Psychopharmacology* 172:316-323.
- Donny EC, Bigelow GE, Walsh SL (2003) Choosing to take cocaine in the human laboratory: effects of cocaine dose, inter-choice interval, and magnitude of alternative reinforcement. *Drug and Alcohol Dependence* 69:289-301.
- Donny EC, Bigelow GE, Walsh SL (2004b) Assessing the initiation of cocaine self-administration in humans during abstinence: effects of dose, alternative reinforcement, and priming. *Psychopharmacology (Berl)* 172:316-323.
- Doyle TG, Berridge KC, Gosnell BA (1993) Morphine enhances hedonic taste palatability in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 46:745-749.
- Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW (2008) A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *The American journal of psychiatry* 165:179-187.

- Eacott MJ, Easton A (2012) Remembering the past and thinking about the future: Is it really about time? *Learning and motivation* 43:200-208.
- Elsmore TF, Fletcher GV, Conrad DG, Sodetz FJ (1980) Reduction of heroin intake in baboons by an economic constraint. *Pharmacol Biochem Behav* 13:729-731.
- Emery NJ, Clayton NS (2001) Effects of experience and social context on prospective caching strategies by scrub jays. *Nature* 414:443-446.
- Epstein DH, Preston KL (2003) The reinstatement model and relapse prevention: a clinical perspective. *Psychopharmacology (Berl)* 168:31-41.
- Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW (2010) Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biol Psychiatry* 68:770-773.
- Esposito RU, Perry W, Kornetsky C (1980) Effects of d-amphetamine and naloxone on brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)* 69:187-191.
- Ettenberg A, Geist TD (1991) Animal model for investigating the anxiogenic effects of self-administered cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 103:455-461.
- Evans SM, Nasser J, Comer SD, Foltin RW (2003) Smoked heroin in rhesus monkeys: effects of heroin extinction and fluid availability on measures of heroin seeking. *Pharmacol Biochem Behav* 74:723-737.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481-1489.
- Fatseas M, Debrabant R, Auriacombe M (2012) The diagnostic accuracy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with substance use disorders. *Current opinion in psychiatry* 25:219-225.
- Fatseas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M (2010) Relationship between anxiety disorders and opiate dependence--a systematic review of the literature: implications for diagnosis and treatment. *J Subst Abuse Treat* 38:220-230.
- Feldmann G (2011) Addiction, un mot nouveau ? In: *Les addictions* (Colin A, ed), pp 5-9.
- Fernandez L, Sztulman H (1997) Approche du concept d'addiction en psychopathologie. *Annales Médico-Psychologiques* 155:255-265.
- Ferrario CR, Gorny G, Crombag HS, Li Y, Kolb B, Robinson TE (2005) Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol Psychiatry* 58:751-759.
- Flaherty C, Checke S (1982) Anticipation of incentive gain. *Animal Learning & Behavior* 10:177-182.
- Flaherty CF, Rowan GA (1985) Anticipatory contrast: Within-subjects analysis. *Animal Learning & Behavior* 13:2-5.
- Flaherty CF, Rowan GA (1986) Successive, simultaneous, and anticipatory contrast in the consumption of saccharin solutions. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 12:381-393.
- Flaherty CF, Grigson PS (1988) From contrast to reinforcement: role of response contingency in anticipatory contrast. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 14:165-176.
- Flaherty CF, Mitchell C (1999) Absolute and relative rewarding properties of fructose, glucose, and saccharin mixtures as reflected in anticipatory contrast. *Physiol Behav* 66:841-853.
- Flaherty CF, Turovsky J, Krauss KL (1994) Relative hedonic value modulates anticipatory contrast. *Physiol Behav* 55:1047-1054.
- Flaherty CF, Grigson PS, Checke S, Hnat KC (1991) Deprivation state and temporal horizons in anticipatory contrast. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 17:503.

- Flaherty CF, Coppotelli C, Grigson PS, Mitchell C, Flaherty JE (1995) Investigation of the devaluation interpretation of anticipatory negative contrast. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 21:229-247.
- Foddy B, Savulescu J (2006) Addiction and autonomy: can addicted people consent to the prescription of their drug of addiction? *Bioethics* 20:1-15.
- Foltin RW (1999) Food and cocaine self-administration by baboons: effects of alternatives. *J Exp Anal Behav* 72:215-234.
- Freidin E, Aw J, Kacelnik A (2009) Sequential and simultaneous choices: testing the diet selection and sequential choice models. *Behavioural processes* 80:218-223.
- Gancarz AM, Kausch MA, Lloyd DR, Richards JB (2012) Between-session progressive ratio performance in rats responding for cocaine and water reinforcers. *Psychopharmacology (Berl)* 222:215-223.
- Gasior M, Paronis CA, Bergman J (2004) Modification by dopaminergic drugs of choice behavior under concurrent schedules of intravenous saline and food delivery in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 308:249-259.
- Gasior M, Bergman J, Kallman MJ, Paronis CA (2005) Evaluation of the reinforcing effects of monoamine reuptake inhibitors under a concurrent schedule of food and i.v. drug delivery in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30:758-764.
- Gawin FH (1989) Cocaine abuse and addiction. *The Journal of family practice* 29:193-197.
- Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD (2009) Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite* 52:430-436.
- Gearhardt AN, White MA, Potenza MN (2011a) Binge eating disorder and food addiction. *Current drug abuse reviews* 4:201-207.
- Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD (2011b) Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry* 68:808-816.
- Gerber GJ, Wise RA (1989) Pharmacological regulation of intravenous cocaine and heroin self-administration in rats: a variable dose paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 32:527-531.
- Geyer MA, Markou A (1995) Animal models of psychiatric disorders. In: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, 4th Edition (Bloom FE, Kupfer DJ, eds): Lippincott Williams & Wilkins.
- Gipson CD, Beckmann JS, El-Maraghi S, Marusich JA, Bardo MT (2011) Effect of environmental enrichment on escalation of cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 214:557-566.
- Glass MJ, Billington CJ, Levine AS (1999) Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? *Neuropeptides* 33:360-368.
- Gold JI, Shadlen MN (2007) The neural basis of decision making. *Annual review of neuroscience* 30:535-574.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2011) Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews Neuroscience* 12:652-669.
- Goldstein RZ, Woicik PA, Moeller SJ, Telang F, Jayne M, Wong C, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND (2010) Liking and wanting of drug and non-drug rewards in active cocaine users: the STRAP-R questionnaire. *J Psychopharmacol* 24:257-266.
- Gonzalez R, Bechara A, Martin EM (2007) Executive functions among individuals with methamphetamine or alcohol as drugs of choice: Preliminary observations. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 29:155-159.
- Grant S, Contoreggi C, London ED (2000) Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia* 38:1180-1187.

- Hajnal A, Smith GP, Norgren R (2004) Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 286:R31-37.
- Haney M, Spealman R (2008) Controversies in translational research: drug self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 199:403-419.
- Hao Y, Martin-Fardon R, Weiss F (2010) Behavioral and functional evidence of metabotropic glutamate receptor 2/3 and metabotropic glutamate receptor 5 dysregulation in cocaine-escalated rats: factor in the transition to dependence. *Biol Psychiatry* 68:240-248.
- Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF (2013) DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *The American journal of psychiatry* 170:834-851.
- Heffner TG, Zigmond MJ, Stricker EM (1977) Effects of dopaminergic agonists and antagonists of feeding in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 201:386-399.
- Heil SH, Johnson MW, Higgins ST, Bickel WK (2006) Delay discounting in currently using and currently abstinent cocaine-dependent outpatients and non-drug-using matched controls. *Addict Behav* 31:1290-1294.
- Henden E (2013) Heroin addiction and voluntary choice: the case of informed consent. *Bioethics* 27:395-401.
- Henden E, Melberg HO, Rogeberg OJ (2013) Addiction: choice or compulsion? *Frontiers in psychiatry* 4:77.
- Heyman GM (2009) *Addiction: a disorder of choice*. Cambridge: Harvard University Press.
- Heyman GM (2013) Addiction and choice: theory and new data. *Frontiers in psychiatry* 4:31.
- Higgins J, Ruddle S (1991) Waiting for a better alternative. *Health Serv J* 101:18-19.
- Higgins ST (1997) The influence of alternative reinforcers on cocaine use and abuse: a brief review. *Pharmacol Biochem Behav* 57:419-427.
- Higgins ST, Bickel WK, Hughes JR (1994) Influence of an alternative reinforcer on human cocaine self-administration. *Life Sci* 55:179-187.
- Higgins ST, Alessi SM, Dantona RL (2002) Voucher-based incentives. A substance abuse treatment innovation. *Addict Behav* 27:887-910.
- Higgins ST, Heil SH, Solomon LJ, Bernstein IM, Lussier JP, Abel RL, Lynch ME, Badger GJ (2004) A pilot study on voucher-based incentives to promote abstinence from cigarette smoking during pregnancy and postpartum. *Nicotine Tob Res* 6:1015-1020.
- Hill AJ (2007) The psychology of food craving. *Proc Nutr Soc* 66:277-285.
- Hitzemann R (2000) Animal models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 24:149-158.
- Hodos W (1961) Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science* 134:943-944.
- Hoffman DC (1989) The use of place conditioning in studying the neuropharmacology of drug reinforcement. *Brain research bulletin* 23:373-387.
- Hofmann W, Baumeister RF, Förster G, Vohs KD (2012) Everyday temptations: an experience sampling study of desire, conflict, and self-control. *Journal of personality and social psychology* 102:1318.
- Hone-Blanchet A, Fecteau S (2014) Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: Analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology* 85:81-90.
- Hursh SR (1984) Behavioral economics. *J Exp Anal Behav* 42:435-452.
- Hut RA, Van der Zee EA (2011) The cholinergic system, circadian rhythmicity, and time memory. *Behav Brain Res* 221:466-480.

- Hyman SE (2005) Addiction: a disease of learning and memory. *The American journal of psychiatry* 162:1414-1422.
- Hyman SE (2007) The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. *The American journal of bioethics : AJOB* 7:8-11.
- Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews Neuroscience* 2:695-703.
- Iglauer C, Woods JH (1974) Concurrent performances: reinforcement by different doses of intravenous cocaine in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav* 22:179-196.
- Jaffe JH, Cascella NG, Kumor KM, Sherer MA (1989) Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology* 97:59-64.
- 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)* 146:373-390.
- Jin X, Semenova S, Yang L, Ardecky R, Sheffler DJ, Dahl R, Conn PJ, Cosford ND, Markou A (2010) The mGluR2 positive allosteric modulator BINA decreases cocaine self-administration and cue-induced cocaine-seeking and counteracts cocaine-induced enhancement of brain reward function in rats. *Neuropsychopharmacology* 35:2021-2036.
- Johanson CE, Schuster CR (1975) A choice procedure for drug reinforcers: cocaine and methylphenidate in the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 193:676-688.
- Johanson CE, Balster RL (1978) A summary of the results of a drug self-administration study using substitution procedures in rhesus monkeys. *Bulletin on narcotics* 30:43-54.
- Johanson CE, Balster RL, Bonese K (1976) Self-administration of psychomotor stimulant drugs: the effects of unlimited access. *Pharmacol Biochem Behav* 4:45-51.
- Johnson A, Redish AD (2007) Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *J Neurosci* 27:12176-12189.
- Johnson PM, Kenny PJ (2010) Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci* 13:635-641.
- Jonkman S, Pelloux Y, Everitt BJ (2012) Drug intake is sufficient, but conditioning is not necessary for the emergence of compulsive cocaine seeking after extended self-administration. *Neuropsychopharmacology* 37:1612-1619.
- Kalivas PW (2009) The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature reviews Neuroscience* 10:561-572.
- Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American journal of psychiatry* 162:1403-1413.
- Katz J (1990) Models of relative reinforcing efficacy of drugs and their predictive utility. *Behavioural pharmacology* 1:283-302.
- Kearns DN, Gomez-Serrano MA, Tunstall BJ (2011) A review of preclinical research demonstrating that drug and non-drug reinforcers differentially affect behavior. *Current drug abuse reviews* 4:261-269.
- Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, Steininger TL, Will MJ, Zhang M (2002) Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & Behavior* 76:365-377.
- Kendler KS (2008) Comment: Disorders of agency in psychiatric syndromes. In: *Philosophical issues in psychiatry; Explanation, Phenomenology, and Nosology* (Kendler KS, Parnas J, eds), pp 312-324. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA (2000) Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 57:261-269.

- Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC (2003) Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *The American journal of psychiatry* 160:687-695.
- Kerstetter KA, Ballis MA, Duffin-Lutgen S, Carr AE, Behrens AM, Kippin TE (2012) Sex differences in selecting between food and cocaine reinforcement are mediated by estrogen. *Neuropsychopharmacology* 37:2605-2614.
- Kippin TE, Fuchs RA, See RE (2006) Contributions of prolonged contingent and noncontingent cocaine exposure to enhanced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 187:60-67.
- Kirby KN, Petry NM (2004) Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction* 99:461-471.
- Knackstedt LA, Kalivas PW (2007) Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 322:1103-1109.
- Koffarnus MN, Woods JH (2013) Individual differences in discount rate are associated with demand for self-administered cocaine, but not sucrose. *Addict Biol* 18:8-18.
- Koob GF, Le Moal M (1997) Drug Abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation. *Science* 278:52-58.
- Koob GF, Le Moal M (2006) *Neurobiology of addiction*: Academic Press; Elsevier Inc.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35:217-238.
- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS (2005) Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 8:1450-1457.
- Kringelbach ML, Berridge KC (2010) *Pleasure of the brain*: Oxford university press.
- Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW (1991) The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 14:299-302.
- Lattal KA, Gleeson S (1990) Response acquisition with delayed reinforcement. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 16:27-39.
- Le Sage MG (2009) Toward a nonhuman model of contingency management: effects of reinforcing abstinence from nicotine self-administration in rats with an alternative nondrug reinforcer. *Psychopharmacology (Berl)* 203:13-22.
- Lea SEG (1982) The mechanisms of optimality in foraging. In: *Quantitative analyses of behavior* (M. L. Commons JEM, J. A. Nevin, & H. Rachlin (Eds.), ed), pp 169–188 Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lenoir M, Ahmed SH (2007) Heroin-induced reinstatement is specific to compulsive heroin use and dissociable from heroin reward and sensitization. *Neuropsychopharmacology* 32:616-624.
- Lenoir M, Ahmed SH (2008) Supply of a nondrug substitute reduces escalated heroin consumption. *Neuropsychopharmacology* 33:2272-2282.
- Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH (2007a) Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* 2:e698.
- Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH (2007b) Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* 2:e698.
- Lenoir M, Guillem K, Koob GF, Ahmed SH (2012) Drug specificity in extended access cocaine and heroin self-administration. *Addict Biol* 17:964-976.
- Lenoir M, Augier E, Vouillac C, Ahmed SH (2013a) A choice-based screening method for compulsive drug users in rats. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley [et al] Chapter 9:Unit 9 44.*

- Lenoir M, Augier E, Vouillac C, Ahmed SH (2013b) A choice-based screening method for compulsive drug users in rats. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9:Unit9 44.
- Lenoir M, Cantin L, Vanhille N, Serre F, Ahmed SH (2013c) Extended Heroin Access Increases Heroin Choices Over a Potent Nondrug Alternative. *Neuropsychopharmacology*.
- Lenoir M, Cantin L, Vanhille N, Serre F, Ahmed SH (2013d) Extended heroin access increases heroin choices over a potent nondrug alternative. *Neuropsychopharmacology* 38:1209-1220.
- Lesage MG (2009) Toward a nonhuman model of contingency management: effects of reinforcing abstinence from nicotine self-administration in rats with an alternative nondrug reinforcer. *Psychopharmacology (Berl)* 203:13-22.
- Leshner AI (1997) Addiction Is a Brain Disease, and It Matters. *Science* 278:45-47.
- Leventhal L, Kirkham TC, Cole JL, Bodnar RJ (1995) Selective actions of central μ and κ opioid antagonists upon sucrose intake in sham-fed rats. *Brain Research* 685:205-210.
- Llewellyn ME, Iglauer C, Woods JH (1976) Relative reinforcer magnitude under a nonindependent concurrent schedule of cocaine reinforcement in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav* 25:81-91.
- Lucantonio F, Stalnaker TA, Shaham Y, Niv Y, Schoenbaum G (2012) The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nat Neurosci* 15:358-366.
- Lucas GA, Gawley DJ, Timberlake W (1988) Anticipatory contrast as a measure of time horizons in the rat: Some methodological determinants. *Animal Learning & Behavior* 16:377-382.
- Luscher C, Malenka RC (2011) Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron* 69:650-663.
- Lussier JP, Heil SH, Mongeon JA, Badger GJ, Higgins ST (2006) A meta-analysis of voucher-based reinforcement therapy for substance use disorders. *Addiction* 101:192-203.
- Lynch WC (1986) Opiate blockade inhibits saccharin intake and blocks normal preference acquisition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 24:833-836.
- Lynch WJ, Sughondhabirom A, Pittman B, Gueorguieva R, Kalayasiri R, Joshua D, Morgan P, Coric V, Malison RT (2006) A paradigm to investigate the regulation of cocaine self-administration in human cocaine users: a randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)* 185:306-314.
- Madayag A, Kau KS, Lobner D, Mantsch JR, Wisniewski S, Baker DA (2010) Drug-induced plasticity contributing to heightened relapse susceptibility: neurochemical changes and augmented reinstatement in high-intake rats. *J Neurosci* 30:210-217.
- Madden GJ, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK (1997) Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharmacol* 5:256-262.
- Madsen HB, Ahmed SH (2014) Drug versus sweet reward: greater attraction to and preference for sweet versus drug cues. *Addict Biol*.
- Mahoney Iii JJ, Kalechstein AD, De La Garza Ii R, Newton TF (2007) A qualitative and quantitative review of cocaine-induced craving: The phenomenon of priming. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31:593-599.
- Mantsch JR, Yuferov V, Mathieu-Kia AM, Ho A, Kreek MJ (2004) Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 175:26-36.
- Mantsch JR, Baker DA, Francis DM, Katz ES, Hoks MA, Serge JP (2008) Stressor- and corticotropin releasing factor-induced reinstatement and active stress-related

- behavioral responses are augmented following long-access cocaine self-administration by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 195:591-603.
- Markou A, Arroyo M, Everitt BJ (1999) Effects of contingent and non-contingent cocaine on drug-seeking behavior measured using a second-order schedule of cocaine reinforcement in rats. *Neuropsychopharmacology* 20:542-555.
- Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF (1993) Animal models of drug craving. *Psychopharmacology (Berl)* 112:163-182.
- Martin CS, Chung T, Langenbucher JW (2008) How should we revise diagnostic criteria for substance use disorders in the DSM-V? *J Abnorm Psychol* 117:561-575.
- McFarland K, Kalivas PW (2001) The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 21:8655-8663.
- McKenzie M, Tulskey JP, Long HL, Chesney M, Moss A (1999) Tracking and follow-up of marginalized populations: a review. *Journal of health care for the poor and underserved* 10:409-429.
- Meisch RA (2001) Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol* 24:117-128.
- Melendez RI, Middaugh LD, Kalivas PW (2006) Development of an alcohol deprivation and escalation effect in C57BL/6J mice. *Alcoholism, clinical and experimental research* 30:2017-2025.
- Mello NK, Mendelson JH (1964) Operant Performance by Rats for Alcohol Reinforcement. A Comparison of Alcohol-Preferring and Nonpreferring Animals. *Quarterly journal of studies on alcohol* 25:226-234.
- Mendez IA, Simon NW, Hart N, Mitchell MR, Nation JR, Wellman PJ, Setlow B (2010) Self-administered cocaine causes long-lasting increases in impulsive choice in a delay discounting task. *Behav Neurosci* 124:470-477.
- Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55:973-979.
- Meyer RE (1996) The disease called addiction: emerging evidence in a 200-year debate. *Lancet* 347:162-166.
- Mihindou C, Vouillac C, Koob GF, Ahmed SH (2011) Preclinical validation of a novel cocaine exposure therapy for relapse prevention. *Biol Psychiatry* 70:593-598.
- Miles FJ, Everitt BJ, Dickinson A (2003) Oral cocaine seeking by rats: action or habit? *Behav Neurosci* 117:927-938.
- Minamimoto T, Yamada H, Hori Y, Suhara T (2012) Hydration level is an internal variable for computing motivation to obtain water rewards in monkeys. *Experimental brain research* 218:609-618.
- Morgan AD, Campbell UC, Fons RD, Carroll ME (2002) Effects of agmatine on the escalation of intravenous cocaine and fentanyl self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 72:873-880.
- Myers RD, Carey R (1961) Preference factors in experimental alcoholism. *Science* 134:469-470.
- Nader MA, Woolverton WL (1991) Effects of increasing the magnitude of an alternative reinforcer on drug choice in a discrete-trials choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 105:169-174.
- Nader MA, Woolverton WL (1992a) Effects of increasing response requirement on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 108:295-300.
- Nader MA, Woolverton WL (1992b) Choice between cocaine and food by rhesus monkeys: effects of conditions of food availability. *Behav Pharmacol* 3:635-638.

- Nair SG, Adams-Deutsch T, Epstein DH, Shaham Y (2009) The neuropharmacology of relapse to food seeking: methodology, main findings, and comparison with relapse to drug seeking. *Prog Neurobiol* 89:18-45.
- Naqshbandi M, Roberts WA (2006) Anticipation of future events in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*) and rats (*Rattus norvegicus*): Tests of the Bischof-Kohler hypothesis. *Journal of comparative psychology* 120:345-357.
- Naqshbandi M, Feeney MC, McKenzie TL, Roberts WA (2007) Testing for episodic-like memory in rats in the absence of time of day cues: replication of Babb and Crystal. *Behavioural processes* 74:217-225.
- Negus SS (2003) Rapid assessment of choice between cocaine and food in rhesus monkeys: effects of environmental manipulations and treatment with d-amphetamine and flupenthixol. *Neuropsychopharmacology* 28:919-931.
- Negus SS (2004) Effects of the kappa opioid agonist U50,488 and the kappa opioid antagonist nor-binaltorphimine on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 176:204-213.
- Negus SS (2005a) Interactions between the reinforcing effects of cocaine and heroin in a drug-vs-food choice procedure in rhesus monkeys: a dose-addition analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 180:115-124.
- Negus SS (2005b) Effects of punishment on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 181:244-252.
- Negus SS (2006) Choice between heroin and food in nondependent and heroin-dependent rhesus monkeys: effects of naloxone, buprenorphine, and methadone. *J Pharmacol Exp Ther* 317:711-723.
- Negus SS, Mello NK (2004) Effects of chronic methadone treatment on cocaine- and food-maintained responding under second-order, progressive-ratio and concurrent-choice schedules in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 74:297-309.
- Negus SS, Rice KC (2009) Mechanisms of withdrawal-associated increases in heroin self-administration: pharmacologic modulation of heroin vs food choice in heroin-dependent rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 34:899-911.
- Nelson A, Killcross S (2006) Amphetamine exposure enhances habit formation. *J Neurosci* 26:3805-3812.
- Nesse RM, Williams GC (1998) Evolution and the origins of disease. *SCIENTIFIC AMERICAN-AMERICAN EDITION*- 279:58-65.
- Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8:1445-1449.
- Nestler EJ, Hyman SE (2010) Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 13:1161-1169.
- Nichols JR, Headlee CP, Coppóck HW (1956) Drug addiction I. Addiction by escape training. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 45:788-791.
- Nordquist RE, Voorn P, de Mooij-van Malsen JG, Joosten RN, Pennartz CM, Vanderschuren LJ (2007) Augmented reinforcer value and accelerated habit formation after repeated amphetamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 17:532-540.
- Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS (2006) Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol Behav* 89:531-535.
- NSDUH (2004) Results from the 2003 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. In. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- NSDUH (2013) Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. In. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C (2007) Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369:1047-1053.
- O'Brien C (2011) Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 106:866-867.
- O'Brien CP, McLellan AT (1996) Myths about the treatment of addiction. *Lancet* 347:237-240.
- O'Brien CP, Volkow N, Li TK (2006) What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *The American journal of psychiatry* 163:764-765.
- O'Dell LE, Roberts AJ, Smith RT, Koob GF (2004) Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. *Alcoholism, clinical and experimental research* 28:1676-1682.
- Oleson EB, Roberts DC (2009) Behavioral economic assessment of price and cocaine consumption following self-administration histories that produce escalation of either final ratios or intake. *Neuropsychopharmacology* 34:796-804.
- Olmstead TA, Petry NM (2009) The cost-effectiveness of prize-based and voucher-based contingency management in a population of cocaine- or opioid-dependent outpatients. *Drug and Alcohol Dependence* 102:108-115.
- ONUDD (2007) Rapport mondial sur les drogues 2007. In. Vienne: Office des Nations Unies contre la drogue et le crime.
- Orio L, Edwards S, George O, Parsons LH, Koob GF (2009) A role for the endocannabinoid system in the increased motivation for cocaine in extended-access conditions. *J Neurosci* 29:4846-4857.
- Orthen-Gambill N (1985) Sucrose intake unaffected by fenfluramine but suppressed by amphetamine administration. *Psychopharmacology (Berl)* 87:25-29.
- Ostlund SB, Balleine BW (2008) On habits and addiction: An associative analysis of compulsive drug seeking. *Drug discovery today Disease models* 5:235-245.
- Osvath M (2009) Spontaneous planning for future stone throwing by a male chimpanzee. *Current biology : CB* 19:R190-191.
- Osvath M, Osvath H (2008) Chimpanzee (*Pan troglodytes*) and orangutan (*Pongo abelii*) forethought: self-control and pre-experience in the face of future tool use. *Animal cognition* 11:661-674.
- Overton DA (1991) A historical perspective on drug discrimination. *NIDA Res Monogr*:5-24.
- Panlilio LV, Goldberg SR (2007) Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction* 102:1863-1870.
- Parker LA, Maier S, Rennie M, Crebolder J (1992) Morphine- and naltrexone-induced modification of palatability: analysis by the taste reactivity test. *Behav Neurosci* 106:999-1010.
- Paronis CA, Gasiot M, Bergman J (2002) Effects of cocaine under concurrent fixed ratio schedules of food and IV drug availability: a novel choice procedure in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 163:283-291.
- Paterson NE, Markou A (2003) Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport* 14:2229-2232.
- Paulus MP (2007) Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science* 318:602-606.
- Paxton R, Hampton RR (2009) Tests of planning and the Bischof-Kohler hypothesis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioural processes* 80:238-246.
- Pecina S, Smith KS, Berridge KC (2006) Hedonic hot spots in the brain. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 12:500-511.
- Peciña S (2008) Opioid reward 'liking' and 'wanting' in the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior* 94:675-680.

- Peciña S, Berridge KC (2005) Hedonic Hot Spot in Nucleus Accumbens Shell: Where Do μ -Opioids Cause Increased Hedonic Impact of Sweetness? *The Journal of Neuroscience* 25:11777-11786.
- Peciña S, Smith KS (2010) Hedonic and motivational roles of opioids in food reward: Implications for overeating disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 97:34-46.
- Pelloux Y, Everitt BJ, Dickinson A (2007) Compulsive drug seeking by rats under punishment: effects of drug taking history. *Psychopharmacology (Berl)* 194:127-137.
- Perry AN, Westenbroek C, Becker JB (2013) The development of a preference for cocaine over food identifies individual rats with addiction-like behaviors. *PLoS One* 8:e79465.
- Perry JL, Nelson SE, Carroll ME (2008) Impulsive choice as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in male and female rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 16:165-177.
- Petry NM, Bickel WK, Arnett M (1998) Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction* 93:729-738.
- Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2013) A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 229:387-413.
- Pickard H (2012a) The purpose in chronic addiction. *AJOB Neuroscience* 3:40-49.
- Pickard H (2012b) The Purpose in Chronic Addiction. *AJOB neuroscience* 3:40-49.
- Pickens R, Harris WC (1968) Self-administration of d-amphetamine by rats. *Psychopharmacologia* 12:158-163.
- Pierce RC, Wolf ME (2013) Psychostimulant-induced neuroadaptations in nucleus accumbens AMPA receptor transmission. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 3:a012021.
- Raby CR, Clayton NS (2009) Prospective cognition in animals. *Behavioural processes* 80:314-324.
- Raby CR, Alexis DM, Dickinson A, Clayton NS (2007) Planning for the future by western scrub-jays. *Nature* 445:919-921.
- Rachlin H (2000) *The science of self-control*, Harvard university press Edition.
- Rangel A, Hare T (2010) Neural computations associated with goal-directed choice. *Current opinion in neurobiology* 20:262-270.
- Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature reviews Neuroscience* 9:545-556.
- Rapoza D, Woolverton WL (1991) Attenuation of the effects of cocaine on milk consumption in rats by dopamine antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 40:133-137.
- Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N (2008) Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 22:659-661.
- Reboussin BA, Anthony JC (2006) Is there epidemiological evidence to support the idea that a cocaine dependence syndrome emerges soon after onset of cocaine use? *Neuropsychopharmacology* 31:2055-2064.
- Redish AD (2004) Addiction as a computational process gone awry. *Science* 306:1944-1947.
- Redish AD, Jensen S, Johnson A (2008) A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *The Behavioral and brain sciences* 31:415-437; discussion 437-487.
- Rescorla RA (1987) A Pavlovian analysis of goal-directed behavior. *American Psychologist* 42:119.
- Reynolds EK, Collado-Rodriguez A, Macpherson L, Lejuez C (2013) Impulsivity, disinhibition, and risk taking in addiction In: *Principles of addiction; Comprehensive*

- addictive behaviors and disorders (Miller PM, ed), pp 203-212: Academic Press, Elsevier.
- Richard JM, Castro DC, Difeliceantonio AG, Robinson MJ, Berridge KC (2013) Mapping brain circuits of reward and motivation: in the footsteps of Ann Kelley. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1919-1931.
- 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.
- Rideout HJ, Parker LA (1996) Morphine enhancement of sucrose palatability: analysis by the taste reactivity test. *Pharmacol Biochem Behav* 53:731-734.
- Robbins TW, Everitt BJ (1999) Drug addiction: bad habits add up. *Nature* 398:567-570.
- Roberts DC, Morgan D, Liu Y (2007) How to make a rat addicted to cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:1614-1624.
- Roberts WA (2002) Are animals stuck in time? *Psychological bulletin* 128:473-489.
- Roberts WA (2012) Evidence for future cognition in animals. *Learning and motivation* 43:169-180.
- Roberts WA, Feeney MC, Macpherson K, Petter M, McMillan N, Musolino E (2008) Episodic-like memory in rats: is it based on when or how long ago? *Science* 320:113-115.
- Robins LN, Davis DH, Goodwin DW (1974) Drug use by U.S. Army enlisted men in Vietnam: a follow-up on their return home. *American journal of epidemiology* 99:235-249.
- Robins LN, Helzer JE, Hesselbrock M, Wish E (2010) Vietnam veterans three years after Vietnam: how our study changed our view of heroin. *Am J Addict* 19:203-211.
- Robinson TE, Berridge KC (2003) Addiction. *Annual review of psychology* 54:25-53.
- Robinson TE, Kolb B (2004) Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1:33-46.
- Robinson TE, Berridge KC (2008) Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3137-3146.
- Roesch MR, Takahashi Y, Gugsan N, Bissonette GB, Schoenbaum G (2007) Previous cocaine exposure makes rats hypersensitive to both delay and reward magnitude. *J Neurosci* 27:245-250.
- Rogers JL, De Santis S, See RE (2008) Extended methamphetamine self-administration enhances reinstatement of drug seeking and impairs novel object recognition in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199:615-624.
- Roll JM (2013) Contextual factors in addiction. In: *Principles of addiction; comprehensive addictive behaviors and disorders* (Miller PM, ed), pp 243-248: Academic press.
- Rolls BJ, Jones BP, Fallows DJ (1972) A comparison of the motivational properties of thirst induced by intracranial angiotensin and by water deprivation. *Physiol Behav* 9:777-782.
- Rumpf HJ, Bischof G, Hapke U, Meyer C, John U (2000) Studies on natural recovery from alcohol dependence: sample selection bias by media solicitation? *Addiction* 95:765-775.
- Rush B, Davis C (1811) *An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind : with an account of the means of preventing, and of the remedies for curing them, The sixth edition with additions.* Edition. New-York: Printed for Cornelius Davis.
- Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM (2005) Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current opinion in pharmacology* 5:34-41.

- Saunders BT, Robinson TE (2010) A cocaine cue acts as an incentive stimulus in some but not others: implications for addiction. *Biol Psychiatry* 67:730-736.
- Schippers MC, Binnekade R, Schoffelmeer AN, Pattij T, De Vries TJ (2012) Unidirectional relationship between heroin self-administration and impulsive decision-making in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 219:443-452.
- Schuster CR, Johanson CE (1981) An analysis of drug-seeking behavior in animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 5:315-323.
- Schwendt M, Rocha A, See RE, Pacchioni AM, McGinty JF, Kalivas PW (2009) Extended methamphetamine self-administration in rats results in a selective reduction of dopamine transporter levels in the prefrontal cortex and dorsal striatum not accompanied by marked monoaminergic depletion. *J Pharmacol Exp Ther* 331:555-562.
- Sclafani A (2004) Oral and postoral determinants of food reward. *Physiol Behav* 81:773-779.
- Sclafani A, Touzani K, Bodnar RJ (2011) Dopamine and learned food preferences. *Physiol Behav* 104:64-68.
- Scott K (2005) Taste recognition: food for thought. *Neuron* 48:455-464.
- Secades-Villa R, Garcia-Rodriguez O, Garcia-Fernandez G, Sanchez-Hervas E, Fernandez-Hermida JR, Higgins ST (2011) Community reinforcement approach plus vouchers among cocaine-dependent outpatients: twelve-month outcomes. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 25:174-179.
- Setlow B, Mendez IA, Mitchell MR, Simon NW (2009) Effects of chronic administration of drugs of abuse on impulsive choice (delay discounting) in animal models. *Behav Pharmacol* 20:380-389.
- Shaham Y, Shalev U, Lu L, De Wit H, Stewart J (2003) The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168:3-20.
- Shalev U, Grimm JW, Shaham Y (2002) Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev* 54:1-42.
- Shapiro MS, Siller S, Kacelnik A (2008) Simultaneous and sequential choice as a function of reward delay and magnitude: normative, descriptive and process-based models tested in the European starling (*Sturnus vulgaris*). *J Exp Psychol Anim Behav Process* 34:75-93.
- Shippenberg TS, Elmer GI (1998) The neurobiology of opiate reinforcement. *Critical reviews in neurobiology* 12:267-303.
- Siegel RK (1984) Changing patterns of cocaine use: longitudinal observations, consequences, and treatment. *NIDA Res Monogr* 50:92-110.
- Sinnott-Armstrong W, Pickard H (2013) WHAT IS ADDICTION? In: *The Oxford Handbook of Philosophy and Psychiatry* (Fulford B, Gipps R, J. S, eds): Oxford University Press.
- Smith JC (2000) Microstructure of the rat's intake of food, sucrose and saccharin in 24-hour tests. *Neurosci Biobehav Rev* 24:199-212.
- Solinas M, Chauvet C, Thiriet N, El Rawas R, Jaber M (2008) Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17145-17150.
- Solinas M, Thiriet N, El Rawas R, Lardeux V, Jaber M (2009) Environmental enrichment during early stages of life reduces the behavioral, neurochemical, and molecular effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 34:1102-1111.
- Spragg SDS (1940) Morphine addiction in chimpanzees. In: *Comparative psychology monographs*.
- Spronk DB, van Wel JH, Ramaekers JG, Verkes RJ (2013) Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1838-1859.

- Stein DJ, Phillips KA, Bolton D, Fulford KW, Sadler JZ, Kendler KS (2010) What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V. *Psychological medicine* 40:1759-1765.
- Stevenson GW, Folk JE, Rice KC, Negus SS (2005) Interactions between delta and mu opioid agonists in assays of schedule-controlled responding, thermal nociception, drug self-administration, and drug versus food choice in rhesus monkeys: studies with SNC80 [(+)-4-[(alphaR)-alpha-((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide] and heroin. *J Pharmacol Exp Ther* 314:221-231.
- Stoeckel LE, Weller RE, Cook EW, 3rd, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE (2008) Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* 41:636-647.
- Suddendorf T (2013) Mental time travel: continuities and discontinuities. *Trends in cognitive sciences* 17:151-152.
- Suddendorf T, Corballis MC (1997) Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genetic, social, and general psychology monographs* 123:133-167.
- Suddendorf T, Corballis MC (2007) The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *The Behavioral and brain sciences* 30:299-313; discussion 313-251.
- Suddendorf T, Corballis MC (2008) New evidence for animal foresight? *Animal behaviour* 75:e1-e3.
- Suddendorf T, Corballis MC (2010) Behavioural evidence for mental time travel in nonhuman animals. *Behav Brain Res* 215:292-298.
- Suddendorf T, Addis DR, Corballis MC (2009) Mental time travel and the shaping of the human mind. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1317-1324.
- Sutphin G, Byrne T, Poling A (1998) Response acquisition with delayed reinforcement: a comparison of two-lever procedures. *J Exp Anal Behav* 69:17-28.
- Tang DW, Fellows LK, Small DM, Dagher A (2012) Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiol Behav* 106:317-324.
- Thiel KJ, Sanabria F, Pentkowski NS, Neisewander JL (2009) Anti-craving effects of environmental enrichment. *Int J Neuropsychopharmacol* 12:1151-1156.
- Thompson T, Schuster CR (1964) Morphine Self-Administration, Food-Reinforced, and Avoidance Behaviors in Rhesus Monkeys. *Psychopharmacologia* 5:87-94.
- Thomsen M, Barrett AC, Negus SS, Caine SB (2013) Cocaine versus food choice procedure in rats: environmental manipulations and effects of amphetamine. *J Exp Anal Behav* 99:211-233.
- Thomsen M, Fink-Jensen A, Woldbye DP, Wortwein G, Sager TN, Holm R, Pepe LM, Caine SB (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 (Berl)* 201:43-53.
- Thorpe C, Floresco S, Carr J, Wilkie D (2002) Alterations in time-place learning induced by lesions to the rat medial prefrontal cortex. *Behavioural processes* 59:87.
- Thorpe CM, Wilkie DM (2005) Interval time-place learning by rats: varying reinforcement contingencies. *Behavioural processes* 70:156-167.
- Thorpe CM, Hallett D, Wilkie DM (2007) The role of spatial and temporal information in learning interval time-place tasks. *Behavioural processes* 75:55-65.
- Timberlake W, Gawley DJ, Lucas GA (1987) Time horizons in rats foraging for food in temporally separated patches. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 13:302-309.
- Timberlake W, Gawley DJ, Lucas GA (1988) Time horizons in rats: the effect of operant control of access to future food. *J Exp Anal Behav* 50:405-417.

- Toneatto T (2013) Natural recovery. In: Principles of addiction; Comprehensive addictive behaviors and disorders (Miller PM, ed), pp 133-139.
- Touzani K, Bodnar RJ, Sclafani A (2010) Neuropharmacology of learned flavor preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 97:55-62.
- Tulving E (1984) Précis of Elements of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences* 7:223-238.
- Tulving E (1993) What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science*:67-70.
- Tunstall BJ, Kearns DN (2013) Reinstatement in a cocaine versus food choice situation: reversal of preference between drug and non-drug rewards. *Addict Biol.*
- Tunstall BJ, Riley AL, Kearns DN (2014) Drug specificity in drug versus food choice in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 22:364-372.
- Vanderschuren LJ, Everitt BJ (2004) Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* 305:1017-1019.
- Vasconcelos M, Monteiro T, Kacelnik A (2013) Context-dependent preferences in starlings: linking ecology, foraging and choice. *PLoS One* 8:e64934.
- Vasconcelos M, Monteiro T, Aw J, Kacelnik A (2010) Choice in multi-alternative environments: a trial-by-trial implementation of the sequential choice model. *Behavioural processes* 84:435-439.
- Verdejo-García A, Fernandez-Serrano MJ, Tirapu-Ustarroz J (2013) Denial and lack of awareness in substance dependence: Insights from the neuropsychology of addiction. In: Principles of addiction; Comprehensive addictive behaviors and disorders (Miller PM, ed), pp 77-86: Academic press.
- Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, Vilar-López R, Pérez-García M (2007) Strategic self-regulation, decision-making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence* 86:139-146.
- Vivian JA, Liang YJ, Higley JD, Linnoila M, Woods JH (1999) Oral self-administration of ethanol, phencyclidine, methadone, pentobarbital and quinine in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 147:113-124.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Baler R (2012) Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci* 11:1-24.
- Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Ding YS, Hitzemann R, Swanson JM, Kalivas P (2005) Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci* 25:3932-3939.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, Alexoff D, Ding YS, Wong C, Ma Y, Pradhan K (2008) Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *NeuroImage* 42:1537-1543.
- Vosburg SK, Haney M, Rubin E, Foltin RW (2010) Using a novel alternative to drug choice in a human laboratory model of a cocaine binge: a game of chance. *Drug Alcohol Depend* 110:144-150.
- Wakefield JC (1992) The concept of mental disorder. On the boundary between biological facts and social values. *Am Psychol* 47:373-388.
- Walsh SL, Geter-Douglas B, Strain EC, Bigelow GE (2001) Enadoline and butorphanol: evaluation of kappa-agonists on cocaine pharmacodynamics and cocaine self-administration in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 299:147-158.

- Walton MA, Ramanathan CS, Reischl TM (1998) Tracking substance abusers in longitudinal research: understanding follow-up contact difficulty. *American journal of community psychology* 26:233-253.
- Wang G-J, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS (2004) Similarity Between Obesity and Drug Addiction as Assessed by Neurofunctional Imaging. *Journal of Addictive Diseases* 23:39-53.
- Watson KK, Shepherd SV, Platt ML (2010) Neuroethology of pleasure. In: *Pleasures of the brain* (Kringelbach ML, Berridge KC, eds): Oxford university press.
- Wee S, Mandyam CD, Lekic DM, Koob GF (2008) Alpha 1-noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:303-311.
- Wee S, Wang Z, Woolverton WL, Pulvirenti L, Koob GF (2007) Effect of aripiprazole, a partial dopamine D2 receptor agonist, on increased rate of methamphetamine self-administration in rats with prolonged session duration. *Neuropsychopharmacology* 32:2238-2247.
- Weeks JR (1962) Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science* 138:143-144.
- Wellman P, Ho D, Cepeda-Benito A, Bellinger L, Nation J (2002) Cocaine-induced hypophagia and hyperlocomotion in rats are attenuated by prazosin. *Eur J Pharmacol* 455:117-126.
- White HR (1988) Longitudinal patterns of cocaine use among adolescents. *The American journal of drug and alcohol abuse* 14:1-15.
- Wikler A (1952) A psychodynamic study of a patient during experimental self-regulated re-addiction to morphine. *The Psychiatric quarterly* 26:270-293.
- Wilkie DM, Carr JA, Siegenthaler A, Lenger B, Liu M, Kwok M (1996) Field observations of time-place behaviour in scavenging birds. *Behavioural processes* 38:77-88.
- Willner P (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 83:1-16.
- Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DE, Robbins TW (2004) Fractionating impulsivity: contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology* 29:1331-1343.
- Wise RA (2000) Addiction becomes a brain disease. *Neuron* 26:27-33.
- Wise RA, Koob GF (2014) The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 39:254-262.
- Wise RA, Wang B, You ZB (2008) Cocaine serves as a peripheral interoceptive conditioned stimulus for central glutamate and dopamine release. *PLoS One* 3:e2846.
- Wise RA, Yokel RA, Hansson PA, Gerber GJ (1977) Concurrent intracranial self-stimulation and amphetamine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 7:459-461.
- Wolffgramm J (1991) An ethopharmacological approach to the development of drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 15:515-519.
- Wolffgramm J, Heyne A (1995) From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav Brain Res* 70:77-94.
- Wolgin DL, Hertz JM (1995) Effects of acute and chronic cocaine on milk intake, body weight, and activity in bottle- and cannula-fed rats. *Behav Pharmacol* 6:746-753.
- Wolgin DL, Jakubow JJ (2003) Tolerance to amphetamine hypophagia: a microstructural analysis of licking behavior in the rat. *Behav Neurosci* 117:95-104.
- Wood W, Neal DT (2007) A new look at habits and the habit-goal interface. *Psychological review* 114:843-863.
- Woolverton WL, Balster RL (1979) The effects of lithium on choice between cocaine and food in the rhesus monkey. *Communications in psychopharmacology* 3:309-318.

- Woolverton WL, Balster RL (1981) Effects of antipsychotic compounds in rhesus monkeys given a choice between cocaine and food. *Drug Alcohol Depend* 8:69-78.
- Woolverton WL, English JA (1997) Further analysis of choice between cocaine and food using the unit price model of behavioral economics. *Drug Alcohol Depend* 49:71-78.
- Woolverton WL, Anderson KG (2006) Effects of delay to reinforcement on the choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 186:99-106.
- Woolverton WL, Kandel D, Schuster CR (1978) Tolerance and cross-tolerance to cocaine and d-amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 205:525-535.
- Woolverton WL, English JA, Weed MR (1997) Choice between cocaine and food in a discrete-trials procedure in monkeys: a unit price analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 133:269-274.
- Xie X, Arguello AA, Reittinger AM, Wells AM, Fuchs RA (2012) Role of nicotinic acetylcholine receptors in the effects of cocaine-paired contextual stimuli on impulsive decision making in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 223:271-279.
- Yanagita T (1979) Self-administration studies on psychological dependence. *Trends in Pharmacological Sciences* 1:161-164.
- Zhang M, Kelley AE (1997) Opiate agonists microinjected into the nucleus accumbens enhance sucrose drinking in rats. *Psychopharmacology* 132:350-360.
- Zhou W, Crystal JD (2009) Evidence for remembering when events occurred in a rodent model of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9525-9529.
- Zhou W, Zhang F, Liu H, Tang S, Lai M, Zhu H, Kalivas PW (2009) Effects of training and withdrawal periods on heroin seeking induced by conditioned cue in an animal model of relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 203:677-684.
- Zuo Y, Wang X, Cui C, Luo F, Yu P, Wang X (2012) Cocaine-induced impulsive choices are accompanied by impaired delay-dependent anticipatory activity in basolateral amygdala. *Journal of cognitive neuroscience* 24:196-211.