



HAL
open science

Le choix de la cocaïne, une question de délai

Ludivine Canchy

► **To cite this version:**

Ludivine Canchy. Le choix de la cocaïne, une question de délai. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0102 . tel-03352175

HAL Id: tel-03352175

<https://theses.hal.science/tel-03352175>

Submitted on 23 Sep 2021

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 Ludivine CANCHY

LE CHOIX DE LA COCAÏNE, UNE QUESTION DE DELAI

Sous la direction de Serge AHMED

Soutenue le 22 septembre 2020

Membres du Jury :

M. SOLINAS, Marcello <i>Directeur de recherche à l'université de Poitiers</i>	Président du jury et rapporteur
M. CARNICELLA, Sébastien <i>Chargé de recherche à l'université de Grenoble</i>	Rapporteur
Mme. SERRE, Fuschia <i>Ingénieure de recherche à l'université de Bordeaux</i>	Examinatrice
Mme. LENOIR, Magalie <i>Chargée de recherche à l'université de Bordeaux</i>	Membre invitée
M. AHMED, Serge <i>Directeur de recherche à l'université de Bordeaux</i>	Directeur de thèse

« Ce sont nos choix qui montrent ce que nous sommes vraiment, beaucoup plus que nos aptitudes. »

Harry Potter et la Chambre des secrets (1998), J. K. Rowling

A mon grand-père,

Remerciements

Je suis de ceux qui estiment que les actes sont beaucoup plus parlants que des mots. Les mots manquent la plupart du temps de spontanéité et de sincérité et finissent alors par perdre leur sens. Pour autant, aujourd'hui, je vais déroger à ma règle pour faire part de mes remerciements les plus sincères à des personnes, sans qui, cette thèse n'aurait pu aboutir. Sachez savourer cet instant qui ne saurait se reproduire de sitôt mais qui, je l'espère, aura le mérite de vous témoigner l'immensité de la reconnaissance que j'éprouve à l'égard de chacun d'entre vous.

Tout d'abord, merci au Dr Marcello Solinas, au Dr Sébastien Carnicella et au Dr Fuschia Serre qui, en tant que membres du jury, ont accepté d'évaluer mon travail. Je suis honorée de l'intérêt que vous avez manifesté pour mon sujet de thèse et vous remercie pour votre expertise ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré. Enfin, merci au Dr Magalie Lenoir d'avoir accepté d'être membre invité de ce jury. C'est un privilège de pouvoir compter parmi les membres du jury des personnes travaillant ou ayant travaillé sur la thématique du choix dont les commentaires seront, sans l'ombre d'un doute, très enrichissants.

J'ai une pensée toute particulière pour Sébastien Carnicella avec qui j'ai fait mes premiers pas en recherche. Je suis très heureuse que tu fasses partie de ce jury de thèse et que tu vois l'évolution de mon parcours. Un mois paraît bien peu, pourtant, ce mois de juin 2015 aura conditionné beaucoup de choses dans mon avenir professionnel. Je te remercie pour ta bienveillance et pour m'avoir initiée à la recherche sur les addictions qui reste un thème qui me passionne toujours autant.

Merci au Dr Erwan Bezar, directeur de l'Institut des Maladies Neurodégénératives (IMN, UMR 5293) de m'avoir accueillie au sein de son unité de recherche. Je remercie également le personnel d'Imétronic que j'ai régulièrement sollicité durant ma thèse.

Merci à mon directeur de thèse, Serge Ahmed, de m'avoir offert l'opportunité de participer à ce beau projet scientifique et de m'avoir permis d'appréhender le monde de la recherche dans toute sa complexité et sans fard. Je vous remercie de m'avoir transmis votre savoir mais également de m'avoir enseigné une démarche scientifique pleine de rigueur mais laissant place, quand il le faut, à la créativité. Même si mon chemin s'éloigne de celui de la recherche, cette expérience aura été un tournant décisif dans ma carrière et dans ma vie. Grâce à cette thèse sans pareil et riche en péripéties, j'en ai plus appris en trois ans que je n'aurai pu l'imaginer, merci pour ces enseignements qui me seront indispensables pour la suite.

Merci au reste de l'équipe qui a justement fait partie intégrante de cette aventure. Tout d'abord, merci à Audrey qui a su m'apprendre les bases de l'auto-administration, de la chirurgie et qui a été la toute première personne à m'encadrer et avec qui j'ai eu plaisir de travailler quotidiennement lors de mon arrivée au laboratoire. Merci ensuite à Caroline et Karine de m'avoir aidée à me perfectionner dans les chirurgies (dont les débuts ont été difficiles) mais également dans la démarche et la procédure expérimentale. Enfin, merci à Magalie qui m'a fortement encouragée lors de cette dernière année de thèse et qui a toujours répondu présente lorsque je l'ai sollicitée.

Merci également à Anne Taupignon de m'avoir offert l'opportunité d'enseigner les neurosciences. Ce fut un réel plaisir de travailler ensemble et je compte bien poursuivre dans l'enseignement d'une façon ou d'une autre !

Enfin, merci à toutes les personnes extérieures à la thèse qui m'ont soutenue et encouragée, et dont la patience a su se montrer sans faille à des moments où la mienne m'a fait défaut. Soyez conscients que cette thèse est aussi la vôtre car je n'aurai pu y arriver sans votre appui.

Merci aux personnes qui m'ont accompagnée pendant le master. Je pense tout particulièrement à Eliabel et Inès. Même si l'IDSN reste un mauvais souvenir, je ne changerai rien aujourd'hui car cette expérience est aussi synonyme de joie et d'amitiés puisqu'elle m'a permis de vous rencontrer. Je suis très heureuse d'avoir partagé ce master avec vous et encore plus, de pouvoir vous compter, encore aujourd'hui, parmi mes amies malgré la distance !

Merci aux dormeuses du mercredi qui sont comme une deuxième famille et que j'ai pris plaisir à revoir chaque semaine. Merci à vous de m'avoir épaulée et écoutée lorsque j'en ai exprimé (ou pas) le besoin. Merci pour ces nombreuses rencontres, pour ces moments de partage intenses, pour nos fous rires sur un fond de ukulélé, pour nos réunions raclette et merci tout simplement d'être vous. Je ne risque pas de vous oublier de sitôt ...

Merci à tous mes amis bordelais avec qui j'ai partagé bon nombre de soirées, je pense à Benjamin, Cyrielle, Éléonore, Grégoire, Jérôme, Marine, Mélanie, Myriam, Solène et tous les autres. J'ai des souvenirs plein la tête qui me laissent un goût amer à l'idée de quitter Bordeaux... Je compte sur la team des sheitans pour continuer à être toujours aussi machiavélique !

Merci à Bastoche alias Jerry ! Merci pour ta joie, ta bonne humeur et ta gentillesse. Même si je quitte Bordeaux, sache que les Totally Spies répondront présentes à la moindre invitation. De toute façon, tu as un (grand) cadre pour te rappeler nos minois le temps qu'on se retrouve en vrai pour une bonne partie de fléchettes !

Merci à la dream team qui a su rester soudée malgré la distance.

Myriam, une des premières rencontres que j'ai faite à Bordeaux. Merci pour ta douceur, ta gentillesse et ton côté « bon public » qui m'ont beaucoup manqués après le stage mais que je retrouve régulièrement depuis peu. C'est une évidence que nous continuerons nos soirées entre « Mélisandre » même une fois que le chapitre « thèse » sera clos !

Léa, un vrai rayon de soleil avec qui j'ai eu plaisir de partager la Guadeloupe. Merci à toi pour ta joie de vivre et ta bonne humeur qui ont le don de nous faire oublier tous nos soucis.

Enfin merci à la Bertin et à la Persillette. Vous êtes la preuve que la vie nous réserve de belles surprises. Vous avez été d'un soutien inébranlable et avez su me rappeler que les relations vraies et sincères pouvaient naître dans des circonstances inattendues. Sans vous, je ne pourrais prétendre au titre de docteur et je ne serai pas en train d'écrire ces mots qui, contrairement à ce que l'on pourrait croire, me viennent tout naturellement. Vous avez été mes piliers au cours de cette aventure et resterez mes plus belles rencontres au cours de ces trois dernières années. Sachez que ces quelques lignes ne sont en aucun cas proportionnelles à l'étendue de ma reconnaissance et de mon amitié et qu'aucun discours ne sera jamais suffisant pour vous les décrire.

Merci à Lucas, pour la confiance que tu places chaque jour en moi, en nous, en nos projets. Merci d'être une oreille à qui je peux me confier et surtout une épaule sur laquelle je peux me reposer quand la force me manque. Pour faire écho à ce que tu m'as dit un jour, je me sens prête à affronter chaque nouvelle aventure qui se présente tant que tu es à mes côtés pour l'affronter. Merci d'avoir été un ami quand cela a été nécessaire, et bien plus que ça aujourd'hui. Tu as su m'épauler durant cette thèse et j'ai foi en l'avenir, en ce qui nous attend, et en ce soutien indéfectible et mutuel qui m'élève un peu plus chaque jour. Les 5 pages que tu attendais tant seraient, quoiqu'il arrive, bien insuffisantes pour te témoigner tous mes sentiments... Tu sais déjà tout mais j'espère que ces quelques lignes ne feront que confirmer et renforcer notre duo qui, j'en suis sûre, continuera encore longtemps de s'épanouir et de se suffire à lui-même ; après tout, on ne « zing » qu'une fois dans sa vie ...

Merci à Héléna, la meilleure de tous. Tu as su lire en moi et me voir telle que je suis, sans carapace. Je peux dire que je n'en serai pas là aujourd'hui sans toi. Tu m'as soutenue, encouragée, épaulée, poussée quand il le fallait. Sache que je n'ai pas choisi la citation de JK Rowling par hasard car la vie est faite d'une multitude de choix qui nous définissent bien plus que tout le reste. Et à chaque choix que j'ai pu faire, tu étais derrière moi à me soutenir, et parfois à me bousculer. Alors, si on en croit cette citation, tu m'as aidée à me construire en tant qu'adulte et à me définir. J'espère un jour pouvoir te rendre autant que tu m'as apporté, mais en attendant ce jour, je partage cette thèse avec toi. Cette thèse, c'est également la tienne, c'est aussi ton parcours. Merci pour tout ! Tu m'as redonné confiance

en moi, mais surtout en les autres... Je sais que ton soutien est inébranlable mais, au cas où tu en doutais, sache que le mien l'est autant que notre amitié m'est ô combien précieuse.

Enfin, merci à ma famille ! Je retrouve force, confiance et courage en chacun d'entre vous.

Merci à ma sœur et à ses quatre enfants dont elle peut aujourd'hui être très fière. Tu as été un modèle de bravoure et d'indépendance pour moi, à l'image de la femme moderne du 21^{ème} siècle. Je te remercie d'avoir tout fait pour rattraper le temps perdu et de m'avoir écoutée et encouragée quand le besoin s'est fait ressentir.

Merci à ma grand-mère, la douceur et la gentillesse incarnée. Des Kinder Surprise que je retrouvais chaque fois que je venais te voir, aux petites attentions parfois plus implicites que tu as sues me témoigner... Ces petits gestes parfois quasi imperceptibles m'ont encouragée et m'ont donné confiance en moi, en la personne que je suis et en celle que j'aspire encore à devenir.

Merci à mon grand-père, cet homme courageux au tempérament de feu mais au cœur d'or. Merci de m'avoir permis de toucher du doigt ton amour incommensurable et de pouvoir contempler et profiter de tout ce qu'il a pu m'apporter quotidiennement. Les étoiles que tu avais dans les yeux lorsque tu parlais de moi m'ont donné des ailes et m'ont permis de croire chaque jour un peu plus en moi. Cette thèse, j'espère qu'elle saura te rendre fier de moi autant que je suis fière d'être ta petite fille.

Enfin, merci à mes parents. L'immense confiance que vous avez placée en moi est telle qu'elle m'a rendue ambitieuse, battante et qu'elle a fait de chaque épreuve qui pouvait paraître insurmontable, une force. Je vous remercie de continuer à m'encourager et de croire en moi à chaque nouvelle étape de ma vie ; je sais qu'il faut très souvent lire entre les lignes avec moi mais sachez que chaque mot que je ne dis pas est bien plus riche en amour et en reconnaissance que vous ne pouvez l'imaginer. J'ai toujours voulu et j'aspire encore à vous rendre fiers et, si je peux dès à présent me lancer dans la nouvelle aventure qui m'attend, c'est aussi grâce à vous. Merci !

Résumé

Titre : Le choix de la cocaïne, une question de délai

L'addiction à la cocaïne est un trouble comportemental qui touche plusieurs millions de personnes en Europe. L'étude des mécanismes neurobiologiques de ce trouble repose beaucoup sur l'utilisation de modèles animaux, généralement des rats ou des souris. Dans la situation expérimentale standard, ces animaux ont accès à la cocaïne sans autre choix possible. Dans ces conditions assez artificielles, il est difficile de savoir si leur consommation de cocaïne est influencée par un état d'addiction ou plutôt par l'absence d'autres récompenses disponibles. En fait, quand on offre à des rats une autre récompense pendant l'accès à la cocaïne (e.g., de l'eau sucrée pendant quelques secondes), la vaste majorité d'entre eux s'abstient pour l'option alternative. Ce résultat semble difficile à réconcilier avec les prédictions associées à l'hypothèse dopaminergique de l'addiction. Selon cette hypothèse, la libération supranormale de dopamine (aussi bien en intensité qu'en durée) provoquée par la cocaïne lui confère un pouvoir récompensant largement supérieur à celui d'autres récompenses (y compris l'eau sucrée), et devrait se traduire par un choix quasi-exclusif pour la drogue. Ce paradoxe apparent peut être résolu si l'on prend aussi en compte les délais imposés par la pharmacocinétique de la cocaïne. En effet, une fois administrée, même par une voie rapide comme la voie intraveineuse, il faut un certain temps à la cocaïne pour atteindre le circuit dopaminergique de la récompense dans le cerveau, ce qui impose un certain délai à la survenue des effets récompensants de la drogue. Selon notre hypothèse, si ce délai d'action était suffisamment long, il pourrait réduire la valeur de la cocaïne au moment du choix en-dessous de celle de la récompense alternative, moins récompensante mais plus immédiate. Ce travail de thèse avait pour but général de tester cette hypothèse. Nos résultats confirment que les effets de la cocaïne ne surviennent qu'après un délai de plusieurs dizaines de secondes. Par ailleurs, lorsque l'influence de ce long délai était neutralisée au moment du choix, les animaux inversaient leur préférence en faveur de la cocaïne, confirmant que la cocaïne génère bien une quantité de récompense supérieure à l'option alternative. Ce travail nous révèle également d'importantes lacunes dans notre compréhension du délai-drogue et de son impact sur le choix. Afin d'y remédier, des études complémentaires, aussi bien théoriques qu'expérimentales, devront être envisagées à l'avenir.

Mots-clés : Addiction, Dopamine, Cocaïne, Choix, Pharmacocinétique, Dégradation temporelle de la récompense

Abstract

Title : Cocaine choice, a question of delay

Cocaine addiction is a behavioral disorder that affects millions of people in Europe. Research on the neurobiological mechanisms of addiction relies heavily on the use of animal models. In the standard experimental setting, animals generally rats or mice, are given access to cocaine for self-administration but without access to other choice. In those conditions, it is difficult to know if drug use is influenced by addiction or by a lack of other rewards. In fact, when rats are offered a different option during access to cocaine (e.g., few seconds of access to sweet water), the large majority of them readily quits cocaine in favor of the nondrug option. At first glance, this finding is difficult to reconcile with otherwise well-established dopaminergic hypothesis of addiction. According to this hypothesis, cocaine has a high rewarding potential, compared to non-drug options (e.g. sweet solution), due to its action on dopaminergic neurons which consists in increasing extracellular dopamine liberation. Hence, when they have the choice, rats should choose cocaine to non-drug alternative in most cases. This apparent paradox may be resolved if one takes into account the delay defined by cocaine pharmacokinetics. Indeed, once administered, even via a very fast route of administration, like the intravenous route, cocaine needs time to reach brain dopaminergic terminals and produce its effects which introduces a delay to its rewarding effects. According to our hypothesis, if this delay is sufficiently long, it could devalue cocaine compared to other, more immediate but less rewarding non drug rewards. This PhD thesis work has consisted in testing this hypothesis. Our results confirm that the onset of dopaminergic effects of cocaine is above ten seconds. When the influence of this delay was neutralized during choice, rats shifted their preference to cocaine, demonstrating that cocaine induces a reward larger in magnitude than that of the non-drug alternative. Finally, this study also reveals important gaps in our understanding of drug reward delays and their impact on choice that need to be filled by future experimental and theoretical work.

Keywords : Addiction, Dopamine, Cocaine, Choice, Pharmacokinetics, Reward delay discounting

Unité de recherche :

Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR CNRS 5293

146 rue Léo Saignât, 33076 Bordeaux, France

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME	6
ABSTRACT	7
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : L'ADDICTION AUX DROGUES D'ABUS, DE LA CLINIQUE A LA NEUROBIOLOGIE	13
A. L'addiction d'hier à aujourd'hui	13
1. Les drogues au cœur de l'histoire des hommes	13
2. Une pathologie complexe à caractériser	16
3. Plusieurs classifications pour un seul diagnostic	19
B. Le cerveau : cible privilégiée des drogues	23
1. Le système de la récompense.....	23
2. La dopamine, un élément-clé de la récompense.....	26
3. L'hypothèse dopaminergique de l'addiction	29
C. Cas particulier de l'addiction à la cocaïne	31
1. Généralités sur la cocaïne.....	31
2. Action dopaminergique de la cocaïne	35
3. Intéroception et anticipation des effets récompensants	37
PARTIE 2 : L'ADDICTION A LA COCAÏNE, MODELES ET PARADOXE DU CHOIX	38
A. La modélisation : de l'humain à l'animal	38
1. Le modèle animal, un concept évolutionniste.....	38
2. Des critères bien précis pour une évaluation complète	40
3. Conception du modèle : un compromis entre validité et limitations	41
B. Les modèles classiques de l'addiction	43
1. L'auto-administration intraveineuse de drogues, le modèle classique	43
2. Le modèle dit de l'accès prolongé à la drogue	45
3. L'auto-administration par accès intermittent : une variation récente	47
C. Le choix, présentation d'un modèle innovant	48
1. Un manque de récompenses alternatives à la drogue	48

2.	En route vers le modèle du choix	49
3.	La procédure de choix en essais discrets	51
D.	<i>Paradoxe du choix et rôle du délai-drogue</i>	54
1.	Le paradoxe du choix	54
2.	Le délai diminue la valeur subjective d'une récompense	56
3.	La cocaïne est-elle une grosse récompense retardée ?	60
RÉSULTATS		66
DISCUSSION		107
SYNTHÈSE DES RÉSULTATS		107
A.	<i>Analyse systématique de la littérature</i>	107
B.	<i>Les expériences d'omissions des injections</i>	108
C.	<i>Choix et ajout d'un délai commun</i>	109
L'INVERSION DE PRÉFÉRENCE EST-ELLE DUE AU DÉLAI ?		110
A.	<i>Le délai, une variable difficile à isoler</i>	111
B.	<i>Le délai, une variable difficile à contrôler</i>	112
DES PRÉDICTIONS ÉVIDENTES LIÉES À LA PRÉSENCE DU « DÉLAI-DROGUE »		114
A.	<i>Acquisition et signal prédictif</i>	114
B.	<i>Signal DA et choix</i>	115
C.	<i>Choix entre une activation artificielle des neurones DA et la cocaïne</i>	116
D.	<i>La séquence de récompenses devrait augmenter le choix drogue</i>	117
IMPULSIVITÉ ET ADDICTION : UNE PRÉDICTION INSOLITE DU « DÉLAI-DROGUE »		119
A.	<i>Impulsivité et choix « cocaïne »</i>	119
B.	<i>Un parallèle à établir entre les modèles animaux et l'Homme</i>	120
LE RAT, BON OU MAUVAIS MODÈLE D'ADDICTION ?		121
A.	<i>Un horizon temporel limité, un facteur limitant ?</i>	121
B.	<i>La controverse de la modélisation chez l'animal</i>	122
BIBLIOGRAPHIE		124

Liste des publications et communications

Publications :

Canchy L., Girardeau P., Durand A., Vouillac-Mendoza C., Ahmed S.H. (2020) Pharmacokinetics trumps pharmacodynamics during cocaine choice: a reconciliation with the dopamine hypothesis of addiction, *Neuropsychopharmacology*

Communications :

Canchy L., Durand A., Vouillac-Mendoza C., Ahmed S.H. Quitting cocaine use. Présentation de poster, Journée Scientifique de l'École Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé. Talence, France, Mai 2019

Canchy L., Durand A., Vouillac-Mendoza C., Ahmed S.H. Quitting cocaine use. Présentation de poster, Journée du Neurocampus. Talence, France, Mai 2019

Liste des tableaux et figures

TABLEAU 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ADDICTION DANS LES DEUX DERNIERES VERSIONS DU DSM ET DU CIM	21
TABLEAU 2 : MODELISATION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ADDICTION CHEZ L'ANIMAL	47
FIGURE 1 : CIRCUITS DOPAMINERGIQUES DE LA RECOMPENSE	25
FIGURE 2 : ERREUR DE PREDICTION ET SIGNAL DOPAMINERGIQUE	29
FIGURE 3 : VOIE D'ADMINISTRATION ET CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE COCAÏNE.....	35
FIGURE 4 : CAGE DE CONDITIONNEMENT POUR LES EXPERIENCES D'AUTO-ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE	44
FIGURE 5 : LA PROCEDURE CLASSIQUE DE CHOIX EN ESSAIS DISCRETS.....	53
FIGURE 6 : CHOIX « COCAÏNE » VERSUS « SACCHARINE » CHEZ LE RAT.....	55
FIGURE 7 : REPRESENTATION SIMPLIFIEE DE LA PROCEDURE DE CHOIX INTERTEMPORELS	57
FIGURE 8 : DEGRADATION TEMPORELLE DES RECOMPENSES DANS UN CHOIX ENTRE UNE PELLET DE NOURRITURE DISTRIBUEE QUASI- IMMEDIATEMENT ET DEUX PELLETS DE NOURRITURE DISTRIBUEES APRES UN LONG DELAI	59
FIGURE 9 : DEGRADATION TEMPORELLE DES RECOMPENSES DANS UN CHOIX DISCRET « COCAÏNE » VS. « BOISSON SUCREE » SI LA QUANTITE DE RECOMPENSE ASSOCIEE A LA COCAÏNE EST PLUS IMPORTANTE QUE CELLE DE LA BOISSON SUCREE	63
FIGURE 10 : DEGRADATION TEMPORELLE DES RECOMPENSES DANS UN CHOIX DISCRET « COCAÏNE » VS. « BOISSON SUCREE » SI LA QUANTITE DE RECOMPENSE ASSOCIEE A LA COCAÏNE EST EGALE A CELLE DE LA BOISSON SUCREE	64

Liste des abréviations

AEC : Avant notre ère commune

APA : Association américaine de psychiatrie

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CIM : Classification statistique internationale des maladies

CPF : Cortex préfrontal

DA : Dopamine

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EPR : Erreur de prédiction de la récompense

NA : Noradrénaline

NAc : Noyau accumbens

Neurones DA : Neurones dopaminergiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Potentiel d'action

RDoC : Research Domain Criteria

Signal DA : Signal dopaminergique

SNc : Substance noire compacte

SNr : Substance noire réticulée

VTA : Aire tegmentale ventrale

Introduction

Partie 1 : L'addiction aux drogues d'abus, de la clinique à la neurobiologie

A. L'addiction d'hier à aujourd'hui

1. Les drogues au cœur de l'histoire des hommes

Depuis la nuit des temps, les drogues ponctuent la vie des hommes de multiples façons. Ces substances et les individus qui les consomment sont abondamment montrés dans la littérature et les arts (e.g. les paradis artificiels de Baudelaire, 1860) ; et leur présence a défini certaines normes de vie en société (Nourrisson, 2017). Qu'il s'agisse d'alcool, d'opiacés, de cocaïne ou encore de tabac, elles sont une façon pour l'être humain d'échapper à son quotidien et lui ont permis de soigner et soulager certains maux, bien avant l'avènement de la médecine moderne. Par ailleurs, les drogues ont largement contribué aux rituels religieux et aux mythes qui leur sont associés en provoquant notamment des états de transe par leurs propriétés psychoactives (Crocq, 2007). Comme la plupart des effets qui leur sont associés, elles sont donc connues des hommes depuis des millénaires et régissent, encore aujourd'hui, certains aspects de leur vie ; jusqu'à occasionner de grandes avancées dans leur histoire.

a. De la découverte des drogues, ...

Les premières références aux drogues datent d'époques où nos ancêtres ont découvert que la fermentation de grains ou de fruits permettait l'obtention de boissons alcoolisées. De la Chine où des traces de leur consommation ont été retrouvées 10000 ans avant notre ère commune (AEC), jusque dans l'Égypte ancienne 6000 ans plus tard, ces breuvages aux propriétés « exceptionnelles » ont su traverser les époques et les frontières (Nathan et al., 2016).

Bien que largement répandu, l'alcool n'a pas toujours eu le monopole de la consommation et d'autres drogues, absentes de certaines cultures, ont été promues à des fins religieuses. Ces plantes, contenant des substances leur conférant des « pouvoirs » parfois considérés comme surnaturels, furent consommées pendant des millénaires par des prêtres et des shamans qui, une fois plongés dans des états de transe dissociative, réalisaient leur introspection spirituelle. Ainsi, l'opium et les champignons dits « hallucinogènes », dont les principes psychoactifs les plus connus sont respectivement l'acide iboténique et le muscicole, ont largement été consommés à ces fins par les peuples indigènes d'Asie et d'Amérique centrales (Crocq, 2007; Nathan et al., 2016).

Outre cet aspect religieux, les drogues servaient de remèdes ; on considérait qu'elles étaient capables de guérir ou de réduire les symptômes de maladies pouvant être aussi graves que diverses (Westermeyer, 2013). L'opium est une des substances les plus parlantes à ce sujet mais également des plus anciennes. Déjà extrait du pavot par les Sumériens dès la fin du troisième millénaire AEC, il aurait permis la concoction du laudanum de Paracelse au XVI^{ème} siècle et ses propriétés thérapeutiques étaient encore vantées au XIX^{ème} siècle par Griesinger, un des pères fondateurs de la psychiatrie moderne (Crocq, 2007). De nos jours, les dérivés de l'opium sont encore largement utilisés pour leurs propriétés antalgiques et analgésiques.

Enfin, de façon plus évidente, les drogues sont consommées à des fins récréatives. Déjà dans l'Antiquité, l'alcool était une boisson traditionnelle des grandes festivités grecques et romaines, événements propices à l'ébriété (Westermeyer, 2013; Nathan et al., 2016), et il est, encore de nos jours, une des substances psychoactives les plus acceptées socialement avec la nicotine. Cette dernière, découverte plus tardivement, a également imprégné notre culture et demeure, avec l'alcool, un véhicule des interactions sociales. Quant au cannabis dont les propriétés apaisantes sont réputées, sa consommation, autrefois répandue dans la culture islamique (Crocq, 2007), s'est aujourd'hui largement développée. Et bien qu'elle fasse actuellement débat, cette drogue récréative est largement promue chez les jeunes adultes et favorise leur acceptation sociale au sein d'un groupe.

Depuis des millénaires, les drogues impactent donc diverses cultures et sont même promulguées à des fins variées. Or, malgré des recommandations quant à un usage modéré de ces substances, des patrons de consommation anormaux ont été décrits dès l'Antiquité. Ils font, encore aujourd'hui, l'objet de nombreux débats et suscitent toujours de vastes questionnements (Nathan et al., 2016).

b. ...à leur consommation abusive, ...

Bien que la consommation abusive de drogue ait été, de tout temps, sévèrement punie (e.g. lèvres coupées en Russie sous le règne du premier tsar Romanov, décapitation sous le règne du sultan ottoman Murad IV, ou encore humiliations publiques aux États-Unis à l'époque coloniale (Crocq, 2007; Westermeyer, 2013)), les écrits relatent des dérives persistantes au cours des différentes époques. Ces dérives n'ont été que renforcées par la découverte de nouvelles substances, notamment lors de la conquête du Nouveau-Monde, conduisant à des vagues d'abus qui se sont ensuite intensifiées avec les avancées économiques et technologiques (Crocq, 2007). De la vague d'alcoolisme qui s'est emparée des peuples indigènes avec l'arrivée des Européens en Amérique du Nord, aux abus de substances ramenées par les conquérants en Europe (e.g. nicotine, cocaïne...), les drogues ont suscité des engouements sans précédent du XVI^{ème} au XVIII^{ème} siècle. Peu après, au XIX^{ème} siècle, le temps de l'ère industrielle généralise, standardise puis démocratise les consommations (Nourrisson, 2017) jusqu'à ce que

cet usage abusif, devenu alors contre-productif, fasse l'objet d'un meilleur contrôle social au travers de l'Europe (Austin, 1985).

Qu'elle soit considérée comme une défaillance morale notamment par les différentes religions, ou comme un crime pouvant justifier les sanctions les plus barbares comme citées précédemment, cette consommation abusive de drogues a soulevé de nombreuses interrogations qui n'ont, pour autant, pas permis d'enrayer ce phénomène (Westermeyer, 2013; Bisiou, 2016). Ainsi, le désir de lutte contre la généralisation des patrons anormaux de consommation d'opium et d'alcool s'intensifie, ces derniers étant caractérisés par l'incapacité de certains individus à arrêter l'usage de ces substances de leur propre chef (Westermeyer, 2013). Les drogues font alors l'objet d'une restriction au niveau légal aussi bien à l'échelle nationale, dès 1885 en France, qu'à l'internationale via de nombreuses conventions au XX^{ème} siècle (Bisiou, 2016; Nourrisson, 2017). Cependant, aucune de ces mises en œuvre ne permet de résoudre ce problème, conduisant alors la société à envisager ce patron de consommation comme une maladie, plus connue, par la suite, sous le nom d'« addiction ». Ce courant de pensées a évolué sur deux siècles en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, et a poussé la société à s'interroger sur la nature de ces abus ainsi qu'à en définir les principes dans le but d'en réduire les conséquences parfois dévastatrices, aussi bien à l'échelle de l'individu, que de la société.

c. ... vers le concept d'addiction.

En parallèle, la psychiatrie devient une discipline scientifique à part entière qui tentera justement de répondre à ces problèmes sociétaux via l'établissement de classifications nosologiques (Westermeyer, 2013). Ainsi, à la fin du XVIII^{ème} siècle, le psychiatre français Philippe Pinel, précurseur de la psychiatrie en France et surtout réputé pour l'établissement d'une taxonomie précoce des troubles mentaux, met en évidence un lien causal entre une consommation chronique d'alcool et le développement de la mélancolie. Cependant, il faut attendre le début du XIX^{ème} siècle pour que le médecin américain Benjamin Rush, considéré comme à l'origine de la psychiatrie en Amérique, défende et promeuve une cause pathologique de l'alcoolisme (Nathan et al., 2016). Or, cette disculpation de l'individu a su influencer les générations suivantes de spécialistes pour la réalisation du diagnostic et le traitement de l'addiction.

C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que le psychiatre Emil Kraepelin établit un lien entre une consommation chronique d'alcool et l'apparition de lésions corticales. Précurseur de la notion de vulnérabilité dans les troubles psychiatriques, il soupçonne un impact non négligeable des facteurs génétiques et sociaux et promeut une description et un diagnostic détaillé de ce type de pathologies. Sa vision a tout particulièrement influencé les nouvelles générations de cliniciens et de chercheurs avec la naissance du mouvement dit « Néo-Kraepelin ». Par ailleurs, Sigmund Freud, père de la psychanalyse et

contemporain de Kraepelin, propose une approche psychologique et développementale de nombreuses maladies, parmi lesquelles, l'addiction (Westermeyer, 2013; Nathan et al., 2016).

Toutes ces réflexions de grands penseurs et médecins poussent au développement de diverses nomenclatures. Tandis que les drogues ne seront répertoriées qu'en 1924 par Louis Lewin, un célèbre pharmacologue berlinois, on voit émerger, dès 1840, une première tentative de classification des pathologies psychiatriques (Horwitz and Grob, 2011; Nathan et al., 2016). Ces dernières, détaillées ultérieurement, visent à mieux décrire et à définir de façon homogène les troubles psychiatriques, afin de permettre un meilleur diagnostic pour des individus jusqu'à lors ignorés, isolés voire réprimés. Parmi ces grandes avancées, le mot « addiction » apparaît pour qualifier un patron anormal de consommation et en fait alors une pathologie à part entière.

2. Une pathologie complexe à caractériser

a. « Addiction », un terme qui fait débat

Le mot « addiction » est un anglicisme lexical apparaissant pour la première fois au XVI^{ème} siècle. Il tient son origine du latin *ad-dicere*, « dire à », et exprime une appartenance en terme d'esclavage (Rozaire et al., 2009). Pendant une grande partie de l'Antiquité et jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, l'addiction renvoie à la force des habitudes des gens dans de nombreux domaines différents. « Addicted to » était ainsi l'équivalent anglais de « a la passion de » (Peele, 2009). Son utilisation dans le domaine médical ne s'est répandue qu'à partir du XX^{ème} siècle pour décrire un individu s'étant « adonné à la drogue ». L'addiction réfère alors à « une compulsivité, un besoin de continuer à prendre la drogue en raison d'une première prise dans le passé » et se substitue peu à peu à d'autres termes, tels que les mots français « toxicomanie » et « assuétude » (du latin *assuetudo* pour habitude) désormais rarement retrouvés dans la littérature (Crocq, 2007; Rozaire et al., 2009).

Pour autant, le terme même d'« addiction » fait encore débat et a même été remplacé pendant plusieurs années par le terme « dépendance » (O'Brien et al., 2006). L'OMS a considéré que, comme le terme « habitude », ce mot, pourtant bien ancré dans notre culture, ne pouvait s'appliquer à la consommation de toute une gamme de drogues (Crocq, 2007). En effet, le concept d'addiction à d'autres substances que les opiacés, considéré comme l'archétype même de l'addiction pendant de nombreuses années, n'est apparu que tardivement (dans les années 1980 pour la cocaïne et 1990 pour le cannabis) (Peele, 2009). De plus, il faut attendre la fin des années 80 pour que les substances autorisées, comme le tabac, soient elles aussi reconnues comme addictives (Crocq, 2007). Conscients de cette ambiguïté et des controverses liées à ce terme, nous faciliterons donc la lecture de cet écrit en utilisant, dès à présent et de façon exclusive, le terme « addiction » pour qualifier ce patron anormal de consommation.

b. L'addiction est un trouble mental

Le nombre de substances considérées comme addictives a effectivement grandement progressé depuis le début de la reconnaissance de l'addiction en tant que pathologie. Cette association du concept d'addiction à de nombreuses substances n'est que le résultat de sa définition floue et en constante évolution. Tout comme le terme qui la caractérise, la définition de l'addiction n'a cessé de se renouveler depuis les prémices de la psychiatrie. Elle fut et est, encore aujourd'hui, l'objet de nombreuses contestations puisqu'elle s'inscrit dans différents domaines (e.g. psychiatriques, sociologiques, neurobiologiques). Bien que ces différentes visions viennent enrichir le concept, elles rendent également la formulation d'une définition unique et concise bien difficile, et largement controversée. Définir précisément l'addiction est donc une entreprise ardue à laquelle se sont adonnés bon nombre de chercheurs, médecins et autres philosophes. Bien que souvent associée aux troubles mentaux, l'addiction ne peut être considérée comme tel qu'à condition de répondre aux critères qui les définissent.

Le terme « troubles mentaux » se substitue le plus souvent aux termes « maladies psychiatriques » ou encore « troubles psychiatriques ». Bien que contesté et parfois considéré comme « un regrettable anachronisme » (Hyman, 2007), il n'en reste pas moins utilisé dans de nombreuses définitions. Les troubles mentaux sont considérés comme un syndrome se caractérisant par des perturbations cliniques significatives sur la cognition d'un individu, sur la régulation de ses émotions ou de son comportement. Ces dernières reflètent un dysfonctionnement dans les processus psychologiques, biologiques ou les processus développementaux sous-tendant le fonctionnement mental. Ils sont généralement associés à une combinaison de pensées, d'émotions et de comportements anormaux ainsi qu'à des difficultés dans les relations sociales et dans la réalisation des activités quotidiennes (OMS, DSM-5). Il s'agit donc d'un syndrome totalement endogène à l'individu relevant d'un dysfonctionnement endogène, c'est-à-dire interne à l'individu, plutôt que d'un contexte.

L'addiction est, quant à elle, un mode d'utilisation inadapté de substances impliquant une souffrance psychologique et des répercussions importantes dans la vie quotidienne. Ces conséquences se traduisent par la négligence de certains plaisirs et intérêts, ainsi que par une incapacité à accomplir certains rôles et à assurer des responsabilités sociales et récréatives importantes. Par ailleurs, les individus souffrant d'addiction sont souvent sujets à de grandes difficultés dans leur vie sociale avec une destruction progressive de leurs relations sociales ainsi que la perte de leur statut social. Enfin, des troubles cognitifs et des problèmes de santé mentale sont souvent associés à l'addiction, tout comme le développement d'une invalidité physique ou d'une maladie pouvant parfois même aller jusqu'à la mort (APA 2013 ; OMS 1992). Tous ces symptômes semblent être en adéquation avec la définition d'un trouble mental. Toutefois, pour être incontestablement considérée comme tel, l'addiction doit pouvoir

répondre à cette endogénéité et n'être que la conséquence d'un dysfonctionnement biologique inhérent à certains individus.

c. Une « maladie du cerveau » ou un choix problématique ?

L'Institut Nord-Américain des drogues, le National Institute of Drug Abuse (NIDA) définit l'addiction comme « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. ». Au vu des neuro-adaptations liées à la consommation chronique de drogues, ainsi que du détournement du système de la récompense par ces dernières (détaillé ultérieurement), de nombreux chercheurs ont, en effet, considéré l'addiction comme une maladie du cerveau associée, de façon inhérente, à la prise compulsive de drogues. Selon les défenseurs de cette théorie, trois grands arguments attestent de la validité de ce modèle. Tout d'abord, de nombreux processus neurobiologiques associés à la perte de contrôle, la prise de drogue compulsive ainsi que le manque de flexibilité comportementale en lien avec l'addiction, ont pu être compris en grande partie grâce aux études cliniques et précliniques. La mise en évidence de molécules cibles et des circuits sous-tendant l'addiction a permis, de surcroît, le développement de plusieurs traitements efficaces et prometteurs. Enfin, ce modèle a conduit au développement de méthodes de prévention plus efficaces en informant le public par les politiques de santé et a permis de réduire la stigmatisation associée à l'addiction (Volkow and Koob, 2015; Volkow et al., 2016).

Néanmoins, ce concept continu d'être questionné et même contesté, au vu des comportements aberrants, impulsifs et compulsifs caractéristiques de l'addiction qui n'ont pas été, jusqu'ici, clairement reliés à la neurobiologie (Volkow et al., 2016). La validité de cette hypothèse a donc été maintes fois remise en question et différents arguments ont été proposés pour contester cette théorie. Par exemple, il a été proposé que, bien qu'ils soient considérés comme fondamentalement pathologiques, les changements cérébraux associés à l'addiction relèveraient davantage d'un phénomène d'apprentissage classique suite à l'usage de drogues. De ce fait, en considérant les individus dits « addicts » comme malades, alors que ce n'est pas le cas, ces derniers seraient rendus totalement passifs vis-à-vis de leurs actes et de leurs choix (Lewis, 2017, 2018 mais voir Berridge, 2017). En effet, des études épidémiologiques tendent à montrer que la plupart des individus ayant été addicts à une substance au cours de leur vie, finissent par se détourner de la drogue, de leur propre chef et sans intervention clinique, au fur et à mesure que les responsabilités et les opportunités de leur vie d'adulte augmentent (parentalité, emploi etc.) (Heyman, 2009). Selon cette vision, l'addiction n'est non pas un trouble de rechute chronique, mais plutôt le résultat de choix quotidiens aussi bien volontaires qu'autodestructeurs (Heyman, 2009; Kurti and Dallery, 2012). Finalement, l'addiction se caractériserait mieux par une prise en compte des multiples fonctions inhérentes aux drogues, ainsi que par la contextualisation de leur

prise (e.g. comorbidité psychiatrique, opportunités socio-économiques limitées, myopie temporelle de la prise de décision etc.), plutôt que par un phénomène cérébral pathologique à l'origine d'une compulsivité excessive (Pickard, 2018).

Ces arguments réfutent l'idée selon laquelle l'addiction est une maladie d'ordre neurologique, voire même un trouble mental. Pour autant, elle reste actuellement considérée comme tel et apparaît, de ce fait, dans les classifications nosologiques répertoriant les différents troubles mentaux.

3. Plusieurs classifications pour un seul diagnostic

L'idée d'une classification des troubles mentaux remonterait à Galien, au II^{ème} siècle AEC qui s'est inspiré des théories d'Hippocrate, datant elles-mêmes du V^{ème} ou du IV^{ème} siècle AEC (Clark et al., 2017). Aujourd'hui, les différentes classifications existantes ont leur propre histoire et répertorient leurs propres critères diagnostiques.

a. *CIM : Classification statistique internationale des maladies de l'OMS*

La classification statistique internationale des maladies (CIM) tient son origine de la première « Liste internationale des causes de mort » adoptée par l'institut international des statistiques en 1900. Cette liste, mise à jour à chaque décennie, intègre depuis sa 5^{ème} révision la classification de la morbidité (causes des maladies) (OMS, 1992). C'est donc avec la création de l'OMS, après la seconde guerre mondiale, que ces deux listes fusionnent pour donner naissance à la CIM 6 en 1949 qui comprend pour la première fois une classification des troubles mentaux (Pierre, 2010; Clark et al., 2017). Cette classification a donc permis de définir un langage commun pour décrire et communiquer à propos des maladies et des conditions de santé (Clark et al., 2017).

A l'heure actuelle, 10 versions de la CIM ont été publiées et utilisées. Or, la CIM 11 a récemment été adoptée par les états membres de l'Assemblée mondiale de la Santé, en mai 2019, et rentrera en vigueur le 1er janvier 2022 (site de l'OMS). Dans cette 11^{ème} version, tout comme dans la précédente, le terme de « dépendance » a été privilégié au détriment du terme « addiction ». Par ailleurs, les 6 critères précédents permettant de définir la « dépendance aux substances » ont été rassemblés pour ne former plus que 3 grands critères centraux (Tableau 1).

b. *DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*

Aux États-Unis, face aux difficultés d'homogénéisation des diagnostics, de nombreux efforts sont réalisés, depuis au moins 1840, pour classer et recenser les cas de troubles mentaux à partir des classifications nationales de causes de mortalité. L'Association Américaine de Psychiatrie (APA) prend part à ce processus dès 1917 (Clark et al., 2017) et modifie les systèmes nosologiques préexistants, suite à la publication de la 6^{ème} édition de la CIM par l'OMS, pour développer et publier son propre

système de classification des troubles mentaux en 1952. Ce système prendra le nom de Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) (Pierre, 2010). Le DSM a été le fruit de nombreuses réflexions et évolutions. Il en existe aujourd'hui 5 éditions dont la dernière est publiée mi-2013, 20 ans après la publication du DSM-IV (Saunders, 2017). Cette classification, majoritairement utilisée en clinique, combine le diagnostic d'abus et de dépendance en une seule catégorie de troubles liés à une substance spécifique et gradués selon la sévérité clinique (Nathan et al., 2016). (Tableau 1)

Une fois de plus, le terme d'addiction n'apparaît pas dans cette 5^{ème} édition du DSM. Cependant, contrairement à son prédécesseur, le DSM-5 ne fait pas apparaître le terme « dépendance », largement contesté pour son ambiguïté avec le phénomène de dépendance physique (O'Brien et al., 2006) mais pourtant conservé dans la CIM. On parle alors de « trouble de l'utilisation de substances » qui regroupe les différentes étapes de la prise anormale de substances dont le stade le plus sévère correspondrait à l'addiction (Volkow et al., 2016). Enfin, le critère de *craving* fait son apparition dans le DSM-5 ainsi que dans la CIM-11 alors qu'il était absent dans les versions précédentes (Table 1). Ce critère, souvent rapporté par les individus souffrant d'addiction, se concentre donc sur l'expérience subjective de ces derniers et met en évidence un trouble de l'impulsivité qui semble essentiel dans l'addiction (Hasin et al., 2013).

Cependant, sachant qu'elles évoluent en parallèle des consommations et en fonction des avancées des connaissances et des données empiriques associées, ces classifications sont encore susceptibles d'être modifiées (Glantz, 2013).

c. *RDoC : Research Domain Criteria*

Jusqu'ici, le diagnostic des troubles mentaux s'est basé principalement sur les observations cliniques comme l'attestent le DSM et la CIM (Hyman, 2007) qui ont considérablement facilité la recherche ainsi que l'établissement de diagnostics cliniques fiables (Insel et al., 2010). Cependant, ces classifications dont l'origine précède les outils actuellement disponibles en neurosciences, présentent certaines limites parmi lesquelles une description des pathologies qui passe sous silence les mécanismes biologiques qui leur sont associés (Morris and Cuthbert, 2012). Certains diagnostics cliniques échouent donc à s'aligner avec les nouvelles découvertes issues des neurosciences cliniques et de la génétique (Insel et al., 2010). Pour pallier ces limites, une reconception majeure de l'appréhension des troubles mentaux et de leurs catégories diagnostiques est envisagée avec le « Research Domain Criteria » (RDoC). Ce réseau pour la recherche en pathophysiologie (spécifiquement pour la génomique et les neurosciences) a pour objectif de façonner les futures classifications (Insel et al., 2010) en intégrant plusieurs niveaux d'information (de la génomique, aux circuits, au comportement voire même à l'auto-évaluation), du normal au pathologique.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'addiction dans les deux dernières versions du DSM et du CIM
(adapté d'après Saunders, 2017 et drogues.gouv)

	DSM IV : Dépendance	DSM-5 : Trouble de l'usage de substances	CIM 10 : Dépendance aux subs- tances	CIM-11 : Dépendance aux subs- tances
Diagnostic	Pattern inadapté de consommation de la substance, conduisant à des troubles cliniques ou à une détresse, et se manifestant par 3 critères ou plus, au même moment et pendant une période de 12 mois	Pattern problématique de consommation de la substance conduisant à des troubles cliniques ou à une détresse, se manifestant par au moins 2 des critères suivants pendant une période de 12 mois	3 ou plus des 6 manifestations suivantes doivent être apparues ensemble pendant au moins 1 mois, ou de façon répétée pendant une période de 12 mois.	Le diagnostic requiert 2 ou plus des 3 des critères centraux, présent chez un individu au même moment ou de façon répétée sur une période d'au moins 12 mois ou de façon continue sur une période d'au moins 1 mois.
1.	Pas de critère équivalent	Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (<i>craving</i>)	Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive	Altération du contrôle sur la consommation de la substance – en termes d'initiation, de quantité, de circonstances ou d'arrêt de la consommation, et souvent, mais pas nécessairement, accompagné par une sensation subjective de besoin urgent de consommer la substance ou de <i>craving</i> .
2.	Désir ou efforts persistants mais vains pour arrêter ou contrôler l'usage de substances	Désir ou efforts persistants mais vains pour arrêter ou contrôler l'usage de substances	Pas de critère équivalent mais le texte mentionne que la sensation de compulsion est le plus souvent observée lors d'une tentative d'arrêt ou de contrôle de la consommation de substances	
3.	Utilisation de la substance en plus grande quantité ou sur une période de temps plus longue que prévu initialement	Utilisation de la substance en plus grande quantité ou sur une période de temps plus longue que prévu initialement	Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)	
4.	Activités sociales, occupationnelles ou récréationnelles importantes réduites ou abandonnées à cause de la prise d'alcool ou de substances psychoactives	Utilisation récurrente de la substance ayant pour conséquences d'empêcher l'individu de remplir ses obligations au travail, à l'école ou à son domicile	Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets	
5.	Beaucoup de temps consacré à la recherche et à la prise de substances ou à se remettre de ses effets	Beaucoup de temps consacré à la recherche et à la prise de substances ou à se remettre de ses effets	Cf critères précédents	
6.	L'utilisation de la substance est poursuivie bien que l'individu soit conscient d'avoir des problèmes physiques et psychologiques persistants	Persistance de l'usage de la substance malgré des problèmes personnels ou sociaux persistants ou continus, causés ou	Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives.	

	et récurrents causés ou exacerbés par la substance	exacerbés par les effets de la substance		
7.	Tolérance se définit (i) soit par un besoin d'augmenter les quantités de substances consommées pour obtenir les effets désirés (ii) soit par une diminution marquée des effets avec l'utilisation continue d'une même quantité de substances	Tolérance se définit (i) soit par un besoin d'augmenter les quantités de substances consommées pour obtenir les effets désirés (ii) soit par une diminution marquée des effets avec l'utilisation continue d'une même quantité de substances	Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré	Les aspects physiologiques (signes de la neuro-adaptation à la substance) se manifestent par (i) la tolérance, (ii) les symptômes de sevrage, ou (iii) l'usage répété de la substance (ou d'une substance pharmacologiquement similaire) pour empêcher ou soulager les symptômes de sevrage. Ces symptômes doivent être caractéristiques de la substance et ne doivent pas simplement refléter le « malaise consécutif à l'ivresse ».
8.	Le sevrage se manifeste (i) soit en tant que syndrome de sevrage classique pour la substance, (ii) ou la substance (ou une substance relativement proche) est consommée dans le but de soulager ou d'empêcher les symptômes du sevrage	Le sevrage se manifeste (i) soit en tant que syndrome de sevrage classique pour la substance, (ii) ou la substance (ou une substance relativement proche) est consommée dans le but de soulager ou d'empêcher les symptômes du sevrage	Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage	
9.	Poursuite de la consommation en dépit de problèmes sociaux ou personnels persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (e.g. arguments conjoints aux conséquences de l'intoxication ou à des combats physiques)	Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques causés ou exacerbés par la substance	Cf critère n°4	Cf critère n°2
10.	Usage même lorsqu'il y a un risque physique (e.g. boire et conduire)	Usage même lorsqu'il y a un risque physique	Pas de critère équivalent	Pas de critère équivalent
11.	Consommation récurrente qui résulte en un échec pour l'individu de remplir ses obligations majeures au travail, à l'école ou à domicile	Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu	Cf critère n°4	Cf critère n°2
	Problèmes légaux liés à la consommation récurrente de substances			

 : Critères de l'abus dans le DSM-IV

 : Critères de l'abus dans le DSM-IV omis dans le DSM-5

Le RDoC ne sert pas de guide diagnostique, et n'a pas pour but de remplacer les classifications déjà présentes, mais il consiste à permettre une meilleure compréhension de la santé mentale et des pathologies à différents degrés (des systèmes psychologiques et biologiques) (NIMH). Dans cette optique, de nombreux chercheurs experts en addiction ont été récemment mis à contribution pour trouver un consensus sur la définition de l'addiction aux substances et des comportements addictifs dans la construction primaire du RDoC. Cette étude internationale connue sous le nom de « Delphi consensus » a pour objectif d'établir les concepts importants de l'addiction (Yücel et al., 2018). Ces approches permettraient de créer un lien entre les classifications subjectives basées sur une liste de symptômes aux critères neurobiologiques objectifs tels que l'action commune des drogues d'abus sur le circuit dopaminergique de la récompense, qui les différencient d'autres substances psychoactives non addictives.

B. Le cerveau : cible privilégiée des drogues

1. Le système de la récompense

a. *Une nécessité à la survie des individus*

La survie des organismes dépend en partie de leur faculté à chercher et trouver les ressources nécessaires (e.g. nourriture, abri) mais également à favoriser les opportunités de reproduction et ce, malgré les coûts et les risques. Ces fonctions peuvent être regroupées sous le terme de « comportements motivés » qui correspondent à une réponse à la stimulation de l'organisme par des stimuli environnementaux ou intéroceptifs. La sortie comportementale qui en résulte est en relation avec les besoins individuels de l'organisme et a pour but ultime de promouvoir sa survie (Di Chiara, 2002). Même en la présence d'obstacle, ces signaux promeuvent la probabilité que l'organisme effectue une séquence de comportements complexes afin d'obtenir la récompense. En effet, l'organisme a tendance à leur attribuer une valeur motivationnelle importante lorsqu'ils sont associés à des objets ou des situations hautement récompensants et ce, d'autant plus qu'il est sous l'influence de certains états motivationnels internes comme la faim, la soif et le désir sexuel (Hyman, 2005), qui influent sur la prise de décision de l'individu.

La pleine compréhension de l'implication de ces comportements motivés dans la prise de décision n'est réellement possible qu'à condition d'identifier les substrats neurobiologiques qui sous-tendent les fonctions cognitives mises en jeu dans ces processus. Or, la mise en œuvre de ces circuits requiert que (i) la saillance des stimuli soit proportionnelle à l'« activation » du comportement auxquels ils sont associés, et que (ii) cet état d'activation soit dirigé vers une réponse comportementale spécifique (Kalivas and Volkow, 2005). Ces caractéristiques sont toutes deux présentées par le système de la récompense dont le circuit a été découvert de façon fortuite dans les années 50, suite aux travaux d'Olds

et Milner qui ont démontré, chez le rongeur, la persistance d'un comportement lorsque celui-ci est associé à la stimulation électrique de ces régions cérébrales (Olds and Milner, 1954).

b. Circuiterie du système dopaminergique de la récompense

Le système dopaminergique de la récompense est composé de trois principales voies centrales que sont la voie mésolimbique, la voie nigrostriée et la voie mésocorticale (de l'aire tegmentale ventrale au cortex préfrontal (CPF)) (Figure 1). Seules les deux premières voies seront détaillées ici.

- *Voie mésolimbique*

Le circuit mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques (neurones DA) du mésencéphale au niveau d'une région connue sous le nom d'aire tegmentale ventrale (VTA). Cette région est également composée de neurones locaux inhibiteurs que sont les interneurons GABAergiques, ainsi que de neurones glutamatergiques excitateurs, tous deux susceptibles de moduler l'activité des neurones DA (Dobi et al., 2010). Ces derniers présentent à leur surface une palette de récepteurs spécifiques à divers neurotransmetteurs (e.g récepteurs glutamatergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, GABAergiques, opioïdiques, cannabinoïdes ...), rendant la VTA sensible à des molécules endogènes mais également exogènes, telles que les drogues.

Les neurones DA de la VTA projettent principalement vers le noyau accumbens (NAc ou striatum ventral) formant la voie mésolimbique (Figure 1). Cette région est composée à 95% de neurones moyens épineux GABAergiques qui présentent à leur surface des récepteurs sur lesquels se fixe la DA libérée (Volkow and Morales, 2015). On retrouve deux types de neurones GABAergiques dans le NAc ; ceux dont l'activité est influencée par les récepteurs D1 et ceux dont l'activité est influencée par les récepteurs D2. L'activation de l'un ou l'autre type engendrerait des effets relativement opposés (i.e. renforcement positif vs. aversif) comme le démontrent certaines études optogénétiques chez l'animal (Kravitz et al., 2012; Calipari et al., 2016). A son tour, le NAc envoie des projections inhibitrices vers des noyaux principalement impliqués dans les comportements moteurs tels que le pallidum ventral et le noyau subthalamique (Saddoris et al., 2013), ainsi que vers l'hypothalamus latéral, impliqué dans les phénomènes de récompense pour la nourriture (Heimer et al., 1991; Usuda et al., 1998; pour revue voir Castro et al., 2015).

- *Voie nigrostriée*

La substance noire est une région du mésencéphale divisée en deux sous-régions : la substance noire *pars compacta* (SNc) principalement composée des neurones dopaminergiques et la substance noire *pars reticulata* (SNr) principalement composée de neurones GABAergiques. Bien que la majorité des corps cellulaires des neurones DA soient situés dans la SNc, il en existe quelques groupes

disséminés dans la SNr dont la morphologie et la physiologie ne diffèrent pas de ceux localisés dans le SNc (Richards et al., 1997a). La plupart des projections reçues par la SNc sont des entrées inhibitrices. En effet, 70% des neurones projetant vers la SNc sont des neurones GABAergiques (Bolam and Smith, 1990) provenant principalement du striatum dorsal (i.e. complexe caudé-putamen chez les primates et l'humain), du pallidum mais également de la SNr. Les afférences excitatrices ont quant à elle beaucoup moins d'impact sur cette région (pour revue voir Misgeld, 2004).

A leur tour, les neurones DA de la SNc envoient principalement des projections vers le striatum dorsal formant la voie nigrostriée (Figure 1) (Haber et al., 1990; Haber and Knutson, 2010). Tout comme le NAc, le striatum dorsal contient des interneurones et des neurones GABAergiques qui représentent 90% du type cellulaire de cette région chez les espèces non-primates et sûrement un peu moins chez les primates. Ces neurones projettent principalement vers le globus pallidus, le pallidum et la SN (Preston et al., 1980; Haber et al., 1990). Bien qu'historiquement on ait attribué à ce circuit un rôle principalement sensorimoteur comme l'exécution motrice et la formation des habitudes (Haber, 2003), la voie nigrostriée, tout comme la voie mésolimbique, aurait un rôle non négligeable dans les processus de récompense (Wise, 2009). Ce rôle a notamment été mis en lumière par de récentes études démontrant une perte de motivation suite à la lésion des neurones DA spécifiques de la SNc (Favier et al., 2017) ou encore par une augmentation des comportements récompensants lors de leur activation optogénétique (de Araujo, 2016; Tellez et al., 2016; Han et al., 2018).

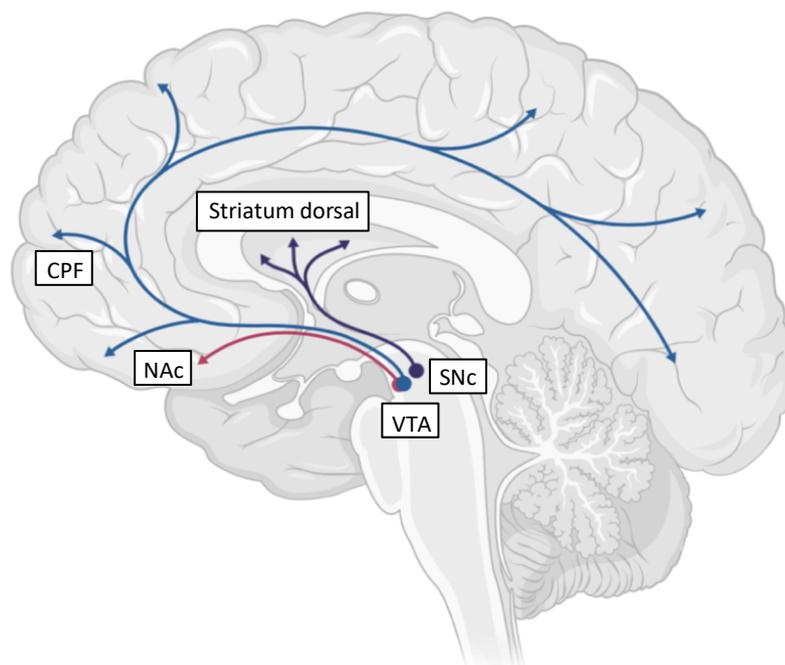


Figure 1 : Circuits dopaminergiques de la récompense

Bien que la voie dopaminergique mésolimbique (rose) soit centrale des phénomènes de récompense, d'autres voies dopaminergiques ont été récemment impliquées dans ces processus telles que la voie nigrostriée (violet) ou la voie mésocorticale (bleu) (adapté d'après la banque d'images BioRender)

c. Une finalité commune, la libération de dopamine

L'activation de ces deux voies conduit *in fine* à une libération de DA dans le striatum, qui agit en se fixant aux récepteurs dopaminergiques retrouvés notamment sur les boutons synaptiques. Les récepteurs D1, essentiellement post-synaptiques, sont considérés comme activateurs tandis que les récepteurs D2, post-synaptiques et présynaptiques, sont davantage inhibiteurs et permettent notamment un rétrocontrôle de la libération de DA lorsque celle-ci est libérée en grande quantité dans la fente synaptique. La stimulation de ces récepteurs cesse lors de la recapture de la DA extracellulaire par son transporteur spécifique (DAT) dans les terminaisons présynaptiques (Willuhn et al., 2010).

Par ailleurs, la sécrétion dopaminergique est modulée en permanence par les interneurons GABA de la VTA, par le système opioïde, les récepteurs à l'acétylcholine, et les récepteurs cannabinoïdes CB1 cités précédemment. Cette neuromodulation permet d'adapter finement la sécrétion de DA et donc, *in fine*, le comportement des organismes, aux différentes récompenses qu'ils peuvent rencontrer dans leur environnement.

2. La dopamine, un élément-clé de la récompense

Une récompense peut être un objet, un événement, un stimulus, une situation ou une activité qui : (i) génère un apprentissage positif, (ii) induit des comportements d'approches, (iii) est maximisée dans les décisions dites économiques et, enfin, qui (iv) évoque des émotions positives telles que le plaisir (Schultz, 2017). Or, il s'avère que les neurones DA, et donc la DA elle-même, participent activement à ces différents aspects de la récompense qui conditionnent l'apprentissage et la prise de décision (Schultz, 2016). Afin d'éviter des redondances dans l'écriture, nous utiliserons, à partir de maintenant, tantôt le terme « récompensant », tantôt le terme « renforçant » pour décrire ces effets.

a. Dopamine et saillance motivationnelle

On a longtemps considéré que la DA participait au versant hédonique de la récompense (i.e. l'expérience du plaisir). En effet, de nombreux comportements associés à des récompenses plaisantes conduisent à une activation de ces neurones DA (e.g. nourriture, sexe, récompenses sociales et cognitives...) (Berridge, 2007). Cependant, depuis quelques années, des études ont démontré que la DA était aussi bien impliquée dans les processus d'approche que d'évitement (Gentry et al., 2019) et qu'elle pouvait donc être dissociée du « plaisir » en tant que tel (Robinson, 1993; Berridge and Robinson, 2016). Ces observations sont confirmées par des études montrant qu'une inhibition de la fonction du système dopaminergique n'empêche pas la consommation de la récompense (par rapport à des individus contrôles) mais inhibe plutôt la motivation sous-tendant sa recherche active (Ikemoto and Panksepp, 1999; Pecina et al., 2003). La DA créerait donc un pont entre l'évaluation hédonique d'un stimulus (réalisée par d'autres systèmes de neurotransmission) et l'attribution de valeurs aux

objets ou aux comportements ; on parle de la saillance motivationnelle (Berridge and Robinson, 1998; Berridge, 2007). Selon ce concept, la libération de DA permet d'initier un comportement orienté vers un objet ou une situation remarquable. Plus la libération de DA est importante, plus les comportements en question seront favorisés et plus ils seront reproduits, dans le futur, par l'organisme.

En conclusion, la libération de DA n'influence pas la valence (positive ou négative) attribuée à l'objet, au stimulus ou à la situation. En revanche, elle conditionne la séquence d'actions conduisant à des comportements d'approche ou d'évitement, selon qu'il s'agisse respectivement d'une récompense ou d'une punition (i.e. aversion). Cette théorie repose sur les observations issues des premières études neurophysiologiques chez le singe (Schultz, 1986; Schultz and Romo, 1990), qui ont rapporté une corrélation entre l'émission de potentiels d'action (PA) des neurones DA et l'initiation d'actions récompensantes. Or, cette idée a été considérablement bousculée, dans les années 90, par une nouvelle étude, réinterprétant le rôle de la décharge des neurones DA (Schultz et al., 1993).

b. Dopamine, valeur et apprentissage par renforcement

Cette étude a comparé l'activité des neurones DA en réponse à des stimuli plus ou moins prédictifs de l'obtention d'une récompense (i.e. jus de fruit), chez le primate (Schultz et al., 1993). Il a ainsi été remarqué que le taux de décharge des neurones DA (i.e. les neurones sont activés) augmente considérablement lorsque la récompense est surprenante ou inattendue, tandis qu'une récompense anticipée suscite un changement mineur voire inexistant de l'activité de ces neurones. A l'inverse, si une récompense anticipée ne se matérialise pas, la décharge des neurones DA est réduite en dessous de l'activité basale (i.e. les neurones sont inhibés). Il a été déduit de ces résultats que les neurones DA ne codent pas, de façon invariante, pour la présence d'une récompense donnée mais davantage pour la différence entre la récompense attendue et celle obtenue (Schultz et al., 1993; Schultz, 1998) ; on parle de l'erreur de prédiction de la récompense (EPR).

Cette EPR a été observée à maintes reprises chez le primate, mais également chez le rat (Pan et al., 2005) et la souris pour certains neurones de la VTA (Cohen et al., 2012). Elle permet l'attribution d'une valeur à une récompense constamment mise à jour à partir des informations issues de l'environnement (Figure 2). Cette estimation des valeurs des récompenses futures permet d'adapter les comportements de l'individu de sorte à ce qu'il réalise, *a posteriori*, des choix maximisant la récompense. Par ailleurs, le signal DA étant directement proportionnel à la quantité de récompense que l'on peut attribuer à l'objet, l'événement, la situation ou le signal en question (Tobler, 2005; Sackett et al., 2017), on considère généralement qu'il est le reflet de son pouvoir récompensant.

Enfin, l'EPR est à l'origine d'un apprentissage par renforcement (Schultz, 1998; Glimcher, 2011). Ce dernier est permis par un transfert graduel de l'activation neuronale de l'obtention de la récompense vers le début du signal qui est lui est associé. Très précocement pendant l'apprentissage associatif, lorsque l'association entre le signal et la récompense est faible, les neurones DA répondent de façon robuste à l'obtention de la récompense, mais faiblement aux signaux qui la prédisent. Au fur et à mesure que l'apprentissage progresse, les réponses neuronales au signal deviennent prononcées et les réponses induites par la récompense diminuent. En effet, le renforçateur primaire (i.e. la récompense) va devenir de plus en plus prédictible et la libération de DA en réponse à ce dernier va diminuer au cours du temps ; simultanément, le signal DA va graduellement se déplacer vers le premier prédicteur de la récompense (i.e. les signaux qui lui sont associés) (Schultz, 1998).

Ce transfert graduel permet au sujet (i) d'ignorer des signaux prédictifs de la récompense redondants dans l'environnement afin de ne pas saturer la mémoire, ainsi que (ii) de maximiser les récompenses à venir en attribuant une valeur plus importante aux actions futures qui seront les plus avantageuses (Ahmed, 2004). Depuis ces résultats, le signal DA est principalement associé à l'apprentissage et cette idée est confortée par la capacité de la DA à moduler la plasticité synaptique dans le striatum (Calabresi et al., 2007; Pignatelli and Bonci, 2015).

c. Motivation et apprentissage, deux fonctions complémentaires

Toutefois, l'idée selon laquelle la DA serait impliquée dans les processus motivationnels n'a pas été complètement abandonnée. Au contraire, la motivation serait un concept indissociable de l'apprentissage. En effet, les prédictions réalisées grâce à l'EPR (i.e. apprentissage) sont pertinentes et nécessaires à l'initiation de comportements d'approche de la récompense (i.e. motivation) (Berke, 2018). En d'autres termes, le signal DA permettrait la formation d'un lien entre l'attribution d'une valeur à de potentielles récompenses futures et la séquence d'actions qui conduit à leur obtention (McClure et al., 2003; Montague et al., 2004). Néanmoins, sachant que ces deux fonctions sont sous-tendues par la libération de DA, comment les neurones post-synaptiques font-ils pour savoir que le signal reçu est un signal d'apprentissage ou de motivation ?

Cette notion, encore très obscure à l'heure actuelle, fait l'objet de plusieurs théories. On a longtemps pensé que ces phénomènes se distinguaient par le mode de décharge des neurones, avec un mode tonique pour la motivation, et un mode phasique pour l'apprentissage (Schultz, 2007). Cependant, cette théorie a été récemment remise en question (Berke, 2018; Mohebi et al., 2019) et il a, par exemple, été proposé que ces fonctions soient sous-tendues par des populations neuronales distinctes (Matsumoto and Hikosaka, 2009; Bromberg-Martin et al., 2010). Même si son mécanisme d'action reste encore flou, les effets récompensants de la DA permettent de justifier l'action spécifique des drogues d'abus sur les individus, par rapport à d'autres récompenses.

En effet, contrairement aux réponses naturelles qui ont une amplitude et une durée limitée de l'ordre de quelques millisecondes, l'action des substances psychoactives dites addictives sur le signal DA est massive, brutale et prolongée. Cette sur-stimulation anormale et répétée du système dopaminergique permettrait d'expliquer les comportements orientés, de façon quasi-exclusive, vers l'obtention de drogues d'abus, ainsi que les effets comportementaux persistants que ces substances induisent. On parle de l'hypothèse dopaminergique de l'addiction (Wise, 1980; Di Chiara and Imperato, 1988).

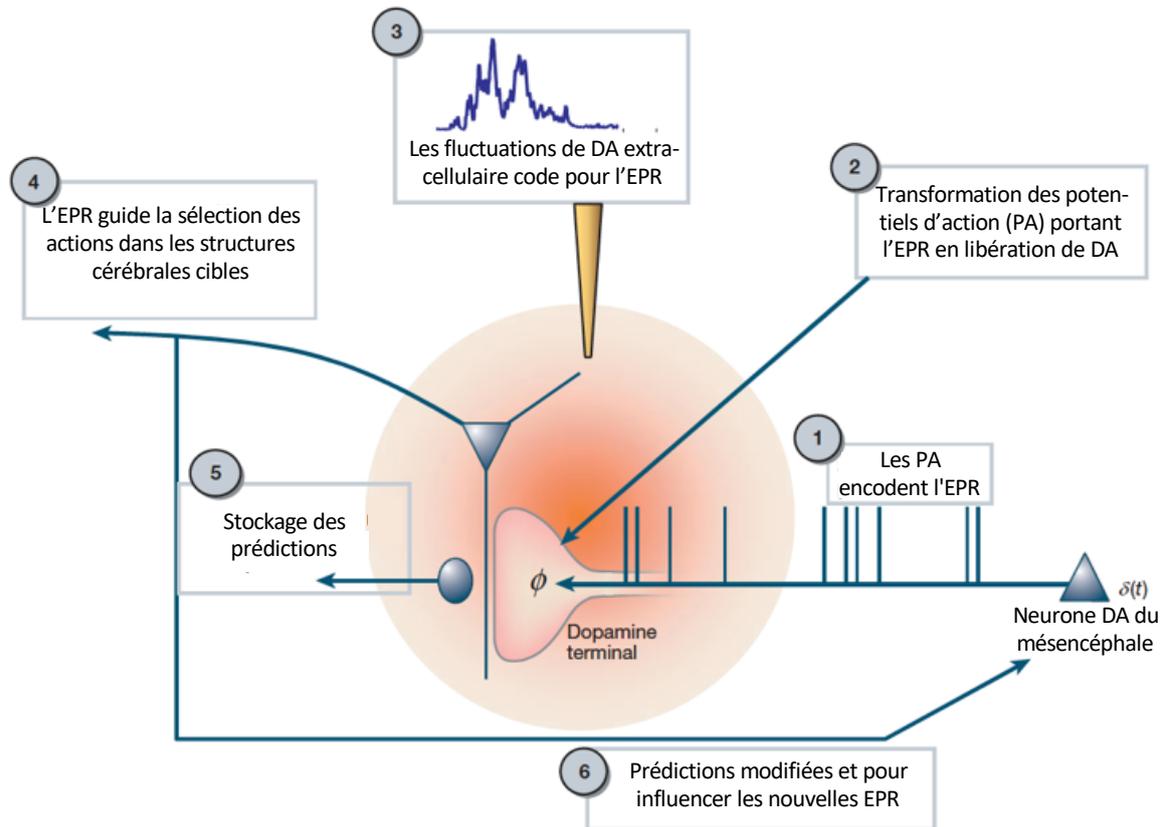


Figure 2 : Erreur de prédiction et signal dopaminergique

(1) Les neurones DA encodent pour l'EPR en modulant leur taux de décharge de potentiels d'action (PA) ; (2) la transformation caractérise la façon dont le taux de décharge modifie la libération de DA ; (3) les fluctuations de la concentration extracellulaire de DA codent pour l'EPR ; (4) la libération de DA dans les structures cibles contrôle tout un tas de fonctions parmi lesquelles la sélection d'actions spécifiques ; (5) le système est capable de stocker les prédictions ; (6) les changements dans les structures cibles agissent pour ajuster les prédictions via un retour aux neurones DA. (adapté d'après Montague et al.2004)

3. L'hypothèse dopaminergique de l'addiction

a. Une convergence vers le circuit dopaminergique

Les drogues addictives se distinguent des récompenses naturelles par leur aptitude à supplanter tout autre but et activité et ce, en dépit de la réalité dangereuse, conduisant à une recherche de drogue

de plus en plus active (Hyman, 2005). Selon l'hypothèse dopaminergique de l'addiction (Wise, 1980, 1998; Di Chiara and Imperato, 1988; Di Chiara, 1998), ce phénomène caractéristique des substances addictives repose sur leur capacité à suractiver la transmission dopaminergique dans le striatum. Une succession d'études chez l'humain montre, en effet, que l'administration aiguë de drogues d'abus (e.g. cocaïne, amphétamines, alcool, nicotine, cannabis) augmente les niveaux de DA dans le striatum et est corrélée à la recherche et à la volonté de les consommer (Schlaepfer et al., 1997; Volkow et al., 1999b; Drevets et al., 2001; Boileau et al., 2003; Barrett et al., 2004; Bossong et al., 2009).

Ainsi, chaque drogue converge vers le circuit dopaminergique de la récompense bien que chacune dispose de son propre mécanisme d'action (Box n°1). Elles induisent une libération de DA beaucoup plus longue que les récompenses naturelles ; libération réitérée à chaque nouvelle prise de produit (Nestler, 2005). Contrairement aux autres récompenses, elles ne sont pas soumises à un effet d'habituation ce qui entraîne une hypersensibilisation du système de la récompense aux effets directs de la drogue et aux stimuli environnementaux associés. La DA étant l'élément-clé des effets récompensants, cette suractivation provoque chez l'individu un besoin compulsif de consommer la drogue et le pousse à la rechercher activement (pour revue sur le rôle de la dopamine dans l'addiction, voir Solinas et al., 2019).

b. Détournement du circuit dopaminergique

Tandis que les récompenses dites naturelles produisent une libération de DA qui diminue progressivement au fur et à mesure que la récompense est attendue, la drogue induit, quant à elle, une libération de DA retardée, durable et qui n'est pas clairement synchronisée avec des événements comportementaux spécifiques (Heien et al., 2005; Stuber et al., 2005). En effet, elle génère une fausse EPR qui stagne à une valeur unique, indépendamment des prédictions du sujet, reflétant l'effet pharmacologique de la drogue sur la transmission dopaminergique (Redish, 2004). Cette prédiction ne pouvant être corrigée durant l'apprentissage, la valeur attribuée à l'usage futur de la drogue va augmenter sans être reliée à une quelconque utilité économique réelle. En effet, à chaque fois que le sujet s'administre la drogue, un nouveau signal d'apprentissage est généré et va augmenter la valeur de l'état conduisant à l'obtention de la drogue.

De plus, lors de la consommation chronique de drogue, les signaux qui prédisent la disponibilité de la drogue auront une énorme saillance motivationnelle conduisant à une intensification du désir pour la drogue et à une capacité accrue des signaux qui lui sont associés à induire le *craving* (Robinson and Berridge, 2001; Berridge and Robinson, 2016). Par ailleurs, l'action de la DA dans le striatum et le cortex préfrontal va consolider de façon importante le répertoire de comportements de recherche de drogue. Ces phénomènes vont donc conduire à l'établissement d'un cercle vicieux entre action et apprentissage qui explique la nature compulsive de l'addiction aux drogues (Montague et al., 2004).

c. Dopamine et potentiel addictif des drogues

Par conséquent, cette libération supranormale de DA devrait conférer aux drogues un pouvoir récompensant anormalement élevé, conditionnant directement leur potentiel addictif ; c'est-à-dire leur capacité à rendre un individu dépendant. En effet, lors de l'utilisation répétée d'une drogue, la valeur de l'état conduisant à son obtention continue d'augmenter, sans limite, pouvant éventuellement dépasser la valeur de la récompense naturelle (Redish, 2004) et ce, d'autant plus que le signal DA induit par la drogue est important. Cette évaluation démesurée fait donc de la drogue un choix qui sera favorisé dans le futur et ce, malgré l'augmentation du coût et malgré une alternative plus récompensante (Ahmed, 2004). Ainsi, en donnant le choix à un individu entre une drogue et une récompense naturelle, le sujet devrait développer une préférence marquée pour la drogue qui se renforce à chaque utilisation (Keiflin and Janak, 2015) et ce, d'autant plus que son potentiel addictif est élevé.

Dans le cas de l'addiction à la cocaïne, ces différents phénomènes dopaminergiques permettraient donc d'expliquer la préférence quasi-exclusive des individus pour cette drogue. En effet, ce psychostimulant a une action directe sur les neurones DA et présente un potentiel addictif très élevé, après celui du tabac et de l'héroïne (Anthony et al., 1994).

C. Cas particulier de l'addiction à la cocaïne

La cocaïne est la deuxième substance illicite la plus consommée après le cannabis en France, et la substance stimulante illicite la plus couramment consommée en Europe. Son usage est plus répandu dans les pays situés au sud et à l'ouest du continent et elle continue d'être largement disponible, notamment aux États-Unis. En effet, la consommation de cocaïne y reste répandue et constitue un problème de santé publique.

1. Généralités sur la cocaïne

a. La cocaïne d'hier à aujourd'hui

La cocaïne est un des quatorze alcaloïdes retrouvés dans la feuille d'*Erythroxylum coca* ; une des variétés de la coca. Les feuilles de cet arbrisseau cultivé dans les vallées chaudes et humides des Andes sont utilisées depuis plus de 8000 ans dans la médecine, les rites religieux et les traditions des peuples indigènes des Andes. La mastication des feuilles de coca séchées permettait d'atténuer la fatigue, de réduire l'appétit et d'augmenter la productivité via les propriétés psychoactives et stimulantes des alcaloïdes qu'elle contient (Domic, 2017). Parmi ces alcaloïdes, la cocaïne a été isolée de la plante il y a 100 ans ; sachant qu'une feuille en contient en moyenne 1%.

Box n°1 : Mécanismes spécifiques d'action des drogues sur le cerveau

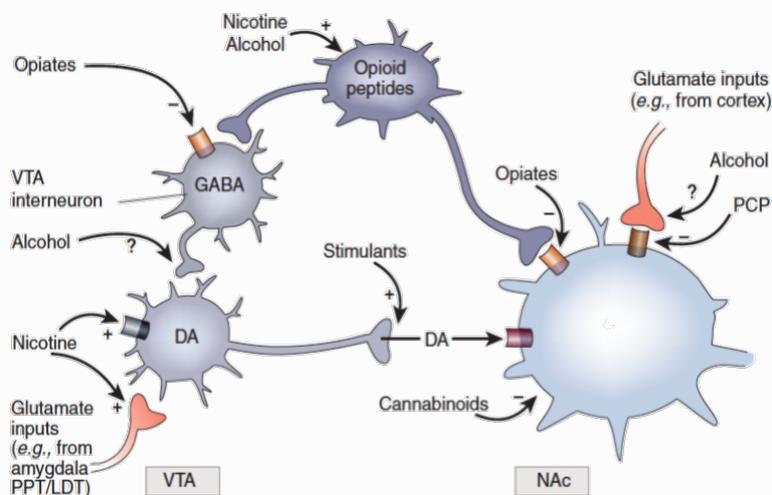
Les **psychostimulants**, parmi lesquels les amphétamines et la cocaïne, se caractérisent par une action directe sur le système de la récompense. Les amphétamines sont des pseudo-substrats et des inhibiteurs compétitifs des transporteurs de la dopamine (DAT) ainsi que de la noradrénaline. En se fixant sur le site de fixation de ces dernières, elles inhibent leur recapture. Suite à l'inhibition compétitive des DAT, l'amphétamine est transportée dans la terminaison présynaptique dopaminergique où elle devient un inhibiteur compétitif de la NA et de la DA sur le transporteur vésiculaire. Une fois à l'intérieur des vésicules synaptiques, elle déplace la DA qui s'accumule dans le cytoplasme du neurone présynaptique provoquant une inversion de fonctionnement du DAT qui va déverser la DA intracellulaire dans la synapse.

L'**héroïne**, agoniste du système opioïdérique endogène, est métabolisée en morphine une fois qu'elle passe la BHE. La morphine agit alors directement sur les récepteurs opioïdes dans le cerveau et ses principales propriétés addictives sont médiées plus spécifiquement par les récepteurs opioïdériques μ . L'activation de ces récepteurs conduit à une inhibition des interneurons GABAergiques de la VTA et donc à une levée d'inhibition des neurones dopaminergiques. Les opioïdes agissent aussi directement sur les récepteurs opioïdériques localisés sur les neurones du NAc.

La **nicotine** est l'agoniste classique des récepteurs cholinergiques nicotiniques. Lorsque la fumée d'une cigarette est inhalée, la nicotine est rapidement absorbée par une large surface des poumons pour être transportée jusqu'au cerveau où elle se lie aux récepteurs cholinergiques nicotiniques. Ceci cause des effets divers dans différentes parties du cerveau, un des plus importants étant l'action de la nicotine sur la VTA responsable, entre autres, du phénomène addictif. En effet, la nicotine semble activer directement les neurones dopaminergiques de la VTA par la stimulation des récepteurs cholinergiques nicotiniques. La nicotine a, de surcroît, une action sur les terminaisons glutamatergiques qui projettent sur les neurones dopaminergiques de la VTA.

Le **cannabis**, dont le principe actif est le THC, agit sur le système de la récompense où se situent des récepteurs cannabinoïdes. Initialement, ces récepteurs sont la cible des cannabinoïdes endogènes (e.g. anandamide, 2-arachidonoyl glycerol) qui servent principalement de neurotransmetteurs rétrogrades. Les récepteurs CB1 seraient le support des effets renforçants non seulement du cannabis mais également de l'alcool. En effet, ces récepteurs dont l'action est inhibitrice, agiraient sur les terminaisons nerveuses GABAergiques et glutamatergiques projetant vers le NAc, ainsi que sur le NAc directement, modulant ainsi son activité.

L'**alcool** ne dispose pas de récepteurs spécifiques dans le SNC mais il va entraîner un déséquilibre de la balance inhibition / excitation représentée respectivement par les systèmes GABAergique et glutamatergique. L'alcool favorise l'inhibition via l'activation des synapses GABAergiques et réduit l'excitation au niveau des synapses glutamatergiques. De ce fait, l'alcool entraîne une levée d'inhibition des neurones DA de la VTA en agissant sur les interneurons GABAergiques et inhibe potentiellement les terminaisons glutamatergiques qui innervent le NAc. Cependant, les effets renforçants de l'alcool seraient principalement dus à son action sur les systèmes opioïdes endogènes dont l'action se répercute sur le circuit de la récompense.



Ann Thomson

(D'après Nestler, 2005)

Cette substance connaît un premier engouement après que Freud publie en 1884 la revue influente « Uber coca » dans laquelle il met en exergue sa valeur pharmacologique. Au début des années 1900, sa forme purifiée est le principal ingrédient actif de nombreuses boissons à visée récréative (e.g. premières compositions du Coca-Cola) ainsi que de nombreux élixirs développés pour le traitement d'une large variété de maladies. Ses propriétés anesthésiques ont largement contribué à son utilisation en chirurgie avant le développement d'anesthésique local synthétique (Warner et al., 1999). Jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, l'usage de la cocaïne concerne essentiellement les classes supérieures de la population, mais cet usage s'étend rapidement aux couches défavorisées. Le retour de la cocaïne se fait dans les années 70 où elle se répand aux USA et connaît, à partir des années 80, une consommation importante. La consommation de crack, un dérivé fumable de la cocaïne se développe parallèlement provoquant des dommages encore plus importants sur la santé des consommateurs (Barceloux, 2012; Malcolm et al., 2013).

La recherche a depuis montré que la cocaïne est une substance addictive puissante qui peut altérer la structure du cerveau et sa fonction, si elle est utilisée de façon répétée. La cocaïne est considérée comme une drogue à haut potentiel d'abus mais elle peut être administrée par un médecin pour un usage médical contrôlé bien que sa consommation soit illégale (NIDA). Malgré cela, la cocaïne fait aujourd'hui l'objet d'un accès facilité ainsi que d'une banalisation, notamment chez les jeunes, chez qui son image s'est nettement améliorée. Ainsi, plus 5,6% des Français déclarent en avoir déjà consommé parmi lesquels 1,6% au cours de l'année 2017, selon le rapport de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). En 20 ans, le nombre de jeunes ayant déjà expérimenté la cocaïne a été multiplié par quatre mais a tendance dernièrement à se stabiliser (2,8% des jeunes de 17 ans ont consommé la cocaïne au moins une fois dans leur vie en 2017 contre 3,2% en 2014).

b. Cocaïne basée versus cocaïne hydrochloride ?

Parmi les consommateurs réguliers, une distinction peut être établie entre les consommateurs socialement intégrés, qui sniffent de la cocaïne sous forme de poudre (forme chlorhydrate) et les consommateurs marginalisés, qui se l'injectent par voie intraveineuse ou qui fument du crack (cocaïne base), parfois en combinaison avec des opiacés. Chacune de ces formes présente ses propres caractéristiques pharmacologiques ainsi que ses propres modes et patrons d'utilisation.

La cocaïne base, sous sa forme naturelle extraite des feuilles de coca, est faiblement soluble dans l'eau mais se vaporise rapidement une fois chauffée. Son inhalation sous forme de vapeur (i.e. fumer la cocaïne sous forme de crack ou freebase) entraîne des concentrations sanguines, dans le cerveau, similaires à l'injection intraveineuse de cocaïne hydrochloride. Pour ces raisons et d'autres encore (e.g. commodités, faible coût, évitement de l'injection intraveineuse et des risques d'infection associés), les

usagers préfèrent souvent l'inhalation pulmonaire de la cocaïne. La cocaïne sous forme de sel hydrochloride se dissout, quant à elle, dans l'eau, ce qui explique qu'elle soit la forme la plus utilisée à des fins médicales ou addictives par voie intraveineuse. De plus, cette forme est également consommée par insufflation intranasale puisque rapidement absorbée par les muqueuses de la cavité nasale (Ragoucy-Sengler et al., 2003; Barceloux, 2012).

La cocaïne étant très peu consommée par d'autres voies (e.g. orale, pulmonaire, parentérale...), sa consommation par voie intraveineuse et inhalée reste incontestablement le mode de consommation privilégié. Or, quelle que soit la voie, la consommation chronique de cocaïne est souvent caractérisée par des épisodes de consommation intense ou *binge* et donc par des fluctuations intermittentes de l'état d'intoxication avec des « montées » et des « descentes » (Gawin and Kleber, 1986). Un *binge* se poursuit généralement jusqu'à l'épuisement des provisions ou la survenue d'une intolérance vis-à-vis de la drogue.

c. Pharmacocinétique de la cocaïne

- *La pharmacocinétique : qu'est-ce que c'est ?*

Tous les patrons de consommation de la cocaïne sont directement dépendants de sa pharmacocinétique puisque sa métabolisation et sa distribution vont, entre autres, conditionner ses effets récompensants. En effet, une fois administrée, la cocaïne est rapidement métabolisée avec une demi-vie très rapide (i.e. 45 à 90 minutes dans le plasma). Ses métabolites principaux, la benzoylecgonine et l'ecgonine méthylester, sont inactifs et sont issus des hydrolyses chimiques et enzymatiques salivaires et hépatiques (Ragoucy-Sengler et al., 2003; Koob and Le Moal, 2006c; OFDT) tandis qu'une autre voie métabolique dite accessoire entraîne, en cas d'intoxication aigue, la formation de norcocaïne, un métabolite actif qui, comme la cocaïne, passe la BHE (Pomara et al., 2012).

Sa cinétique dépend également de l'individu (e.g. différences d'activité de l'enzyme en fonction du genre, du poids et de la taille) ainsi que de la voie d'administration. En effet, la voie d'administration conditionne la vitesse à laquelle la cocaïne pénètre dans le cerveau pour produire ses effets récompensants et addictifs. Ainsi, si la voie intranasale (sniff) freine l'absorption de la cocaïne du fait d'une anesthésie locale et d'une vasoconstriction, l'injection et surtout l'inhalation de vapeurs entraînent très rapidement des actions pharmacologiques et donc des symptômes subjectifs importants (OFDT). Les effets cliniques apparaissent 3 minutes après un sniff de cocaïne et peuvent persister jusqu'à une heure, alors qu'ils ne dureront que 10 minutes après une prise de crack ou de free base, mais apparaissent en 5 à 10 secondes du fait d'un passage direct au niveau artériel pulmonaire. La voie intraveineuse entraîne, quant à elle, des effets en 16 à 20 secondes, et les taux sanguins les plus élevés sont retrouvés en moins de deux minutes.

- *Pharmacocinétique et pouvoir récompensant*

Comme nous l'avons vu précédemment, le potentiel addictif des drogues découlerait directement de leur pouvoir récompensant ; c'est-à-dire de la quantité de DA libérée en réponse à l'administration de drogue. La voie d'administration de la drogue détermine à quelle vitesse et quelle quantité de drogue va atteindre la circulation générale, et par conséquent, le cerveau (Figure 3), conditionnant théoriquement les propriétés renforçantes de la drogue (Gossop et al., 1992). Or, la transition d'une consommation récréative de drogues vers l'addiction voit sa probabilité augmenter, et celle-ci est d'autant plus sévère, chez des individus s'administrant la drogue par les voies les plus rapides (Allain et al., 2015). Ainsi, le risque de développer une addiction à la cocaïne est accru chez des individus consommant cette drogue par voie intraveineuse ou inhalée, par rapport à des individus utilisant des voies d'administration plus lentes (Samaha and Robinson, 2005).

Toutefois, comme nous le verrons, plus loin, la vitesse à laquelle les effets récompensants de la cocaïne apparaissent suite à son injection (même par voie intraveineuse) n'a pas encore été clairement déterminée, surtout chez les sujets non-humains qui ne peuvent pas rapporter verbalement leur expérience. Cette incertitude pose des problèmes d'interprétation et de comparaison.

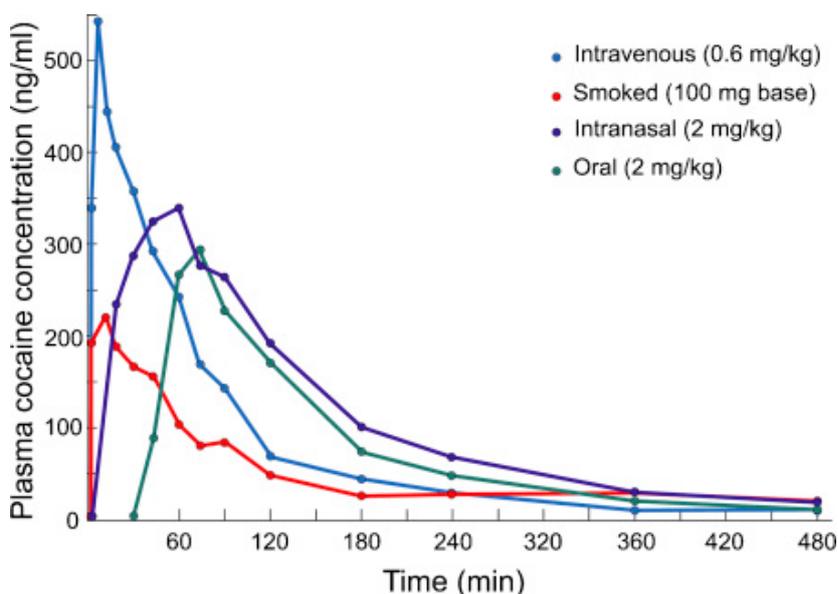


Figure 3 : Voie d'administration et concentrations plasmatiques de cocaïne

Le profil pharmacocinétique des concentrations plasmatiques de cocaïne chez les humains dépendent de la voie d'administration de la drogue ; ces concentrations augmentent et diminuent de façon très rapide lorsque la cocaïne est injectée par voie intraveineuse ou lorsqu'elle est fumée. A contrario, ces concentrations augmentent et diminuent beaucoup plus lentement après une administration intranasale ou orale de la drogue. Les données représentent la moyenne pour 10 sujets humains pour chaque condition (d'après Allain et al., 2015)

2. Action dopaminergique de la cocaïne

La cocaïne agit directement sur les transporteurs monoaminergiques, notamment ceux de la DA, mais aussi sur certains canaux ioniques. Nous allons décrire tout à tour ces deux principales actions.

a. Un potentialisateur de l'action de la dopamine

De par son aptitude à passer la BHE, la cocaïne dispose d'une action centrale directe sur les neurones. Après son absorption dans la circulation systémique, cette drogue est retrouvée dans quasiment toutes les régions du cerveau mais elle semble particulièrement présente dans les régions principales du système de la récompense (i.e NAc et VTA) (Pagliaro and Pagliaro, 2011). Elle peut alors bloquer le transporteur de la dopamine (DAT), protéine transmembranaire permettant le passage de la DA à travers la membrane des neurones, ainsi que le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT) impliqué dans le stockage des catécholamines dans les vésicules synaptiques.

Le blocage compétitif de haute affinité de ces protéines transmembranaires par la cocaïne a lieu tout particulièrement dans les neurones DA mésolimbiques, et est principalement associé aux propriétés récompensantes de cette drogue. En effet, il a été démontré que les souris sont incapables d'acquiescer le comportement d'auto-administration de cocaïne en l'absence du DAT (Thomsen et al., 2009a), ou lorsque celui-ci est rendu insensible à la cocaïne (Thomsen et al., 2009b) ; témoignant de son rôle fondamental dans l'induction des effets récompensants de cette drogue. Par ailleurs, ces résultats sont confirmés chez l'Homme puisque des études d'imagerie ont démontré que le taux d'occupation du DAT par la cocaïne était corrélé à la cinétique des effets récompensants subjectifs rapportés par ces derniers (Volkow et al., 1997, 1999a).

Ainsi, ces deux mécanismes engendrent respectivement une augmentation de la concentration de DA dans la fente synaptique ainsi qu'un shift de la DA du cytoplasme vers la vésicule synaptique. La concentration de DA dans chaque vésicule sera alors plus importante et conduira, in fine, à une libération plus importante de ce neurotransmetteur suite à l'activation de ces neurones. Se faisant, l'administration de cocaïne entraîne une augmentation plus rapide et plus importante de la concentration de DA dans la fente synaptique par rapport aux récompenses naturelles. L'effet de l'augmentation de la libération de DA qui en résulte est médié par l'activation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques D1 et des autorécepteurs présynaptiques D2 (Einhorn et al., 1988; Kravitz et al., 2012) qui sous-tendent une grande partie des effets comportementaux aigus de la cocaïne.

b. Un inhibiteur des canaux ioniques voltage-dépendants

La cocaïne agit également sur les canaux sodiques et potassiques voltage-dépendants. Elle entraîne, entre autres, une inhibition de la perméabilité au sodium de la membrane plasmique des cellules neuronales en bloquant le canal ionique correspondant ainsi qu'une augmentation de la conductance potassique. De par cette action, la cocaïne crée une hyperpolarisation de la cellule en augmentant son seuil d'excitabilité électrique, ce qui réduit la probabilité de transmission de l'impulse nerveuse (Barceloux, 2012).

Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants a été démontré lors d'études chez l'animal à des concentrations de cocaïne 10 fois supérieures à la concentration nécessaire aux effets de la potentialisation des catécholamines. En effet, l'affinité de la cocaïne pour ces canaux est plus faible que pour le transporteur des monoamines mais n'empêche pas son blocage à de fortes concentrations (Steffensen et al. 2008). Par ce mécanisme, la cocaïne régule l'activité pulsatile des neurones DA, nécessaire à la libération des vésicules synaptiques, et module donc la libération de DA aux terminaisons nerveuses (Somers et al., 2009). Cette action, aussi essentielle que l'inhibition de la recapture de la DA (Mejías-Aponte and Kiyatkin, 2012), conduit à une inhibition partielle des neurones DA du mésencéphale (Einhorn et al., 1988). Cependant, une activation de ces neurones a également été rapportée (Einhorn et al., 1988; Zhou et al., 2006; Brown and Kiyatkin, 2008; Steffensen et al., 2008) et résulterait potentiellement de l'inhibition des interneurons GABAergiques de la VTA, par le blocage des canaux sodiques, conduisant à une levée d'inhibition des neurones DA (Steffensen et al., 2008).

3. Intéroception et anticipation des effets récompensants

a. Intéroception et perception des effets périphériques de la cocaïne

De l'administration de la cocaïne à ses premiers effets récompensants, plusieurs secondes sont censées s'écouler pour permettre une libération suffisante de DA. Cependant, la cocaïne est également susceptible d'induire, par des mécanismes annexes (e.g. action sur la libération de noradrénaline), une activation du système nerveux sympathique. Cette activation va produire des altérations périphériques (e.g. augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la température etc.) qui, à leur tour, vont générer des stimuli intéroceptifs perceptibles par l'animal. La perception consciente de ces stimuli correspond à l'intéroception (Craig 2002, 2009). L'intéroception joue un rôle dans la régulation homéostatique de l'état interne (Verdejo-Garcia et al., 2012). Elle implique des circuits sensoriels spécialisés permettant la transmission et le traitement des signaux physiologiques du corps vers le cerveau. La réception, le traitement et l'intégration de ces signaux pertinents pour l'organisme, et en lien avec des stimuli externes, est alors susceptible d'influencer les comportements motivés et donc la prise de drogues (Paulus and Stewart, 2014).

b. Conditionnement intéroceptif et craving

Les signaux intéroceptifs de la drogue sont des stimuli sensoriels périphériques conditionnés et peuvent donc devenir des stimuli conditionnés des effets récompensants centraux (Wise and Kiyatkin, 2011). On parle de conditionnement intéroceptif (Paulus, 2007). Par exemple, sniffer de la cocaïne induit un goût amer, une sensation âpre dans le nez et la gorge alors que l'injection intraveineuse conduit à l'infusion d'un liquide à température différente de celle de l'organisme. Cependant, toutes

deux produisent une augmentation du rythme cardiaque et de la pression sanguine sous-tendue par les effets sympathomimétiques de la cocaïne (Naqvi and Bechara, 2009). Ces effets seront perçus par le consommateur et pourront constituer des stimuli prédictifs conditionnés des effets recherchés de la drogue. Ce rôle prédictif pourra être d'autant plus important que l'intervalle de temps entre la prise de cocaïne et le début des effets récompensants attendus sera long (selon la voie d'administration). Des études récentes ont montré qu'après conditionnement, ces stimuli périphériques peuvent à eux seuls générer un désir de drogue chez l'animal et déclencher l'activation des neurones DA de l'ATV, sans qu'aucune molécule de cocaïne ne soit présente dans le cerveau (Brown and Kiyatkin, 2006; Kiyatkin and Brown, 2007; Wise et al., 2008).

De par ses différentes actions neurobiologiques, la cocaïne génère des effets récompensants anormaux chez l'Homme, comme chez l'animal, qui pourraient expliquer, au moins en partie, son potentiel addictif élevé. Cette drogue constitue donc une récompense largement préférée à toute autre activité alternative pour l'être humain. Afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la mise en place de l'addiction à la cocaïne chez l'Homme, des modèles animaux ont été développés depuis de nombreuses années et sont devenus des outils indispensables à la recherche sur le sujet. Ces modèles animaux de l'addiction ont évolué au cours du temps avec l'évolution de notre conception médicale de la nature et du diagnostic de ce désordre comportemental.

Partie 2 : L'addiction à la cocaïne, modèles et paradoxe du choix

A. La modélisation : de l'humain à l'animal

1. Le modèle animal, un concept évolutionniste

a. *Les modèles animaux longtemps contestés*

Les modèles animaux sont des préparations expérimentales développées chez une espèce dans le but d'étudier, dans des conditions extrêmement contrôlées, un phénomène se produisant chez une autre espèce. La pertinence biologique et/ou clinique d'un modèle, dans le domaine des neurosciences comportementales, repose sur l'étude des relations entre le cerveau et le comportement de l'organisme vivant utilisé (van der Staay, 2006). Cependant, cette approche a été contestée durant de nombreuses années dans le domaine de la psychiatrie, longtemps considéré comme un champ propre à l'être humain. Pour autant, depuis les premières études de névrose chez le chien (Pavlov, 1928), les avis ont évolué et de nombreuses expériences se sont attachées à modéliser certains troubles psychiatriques (McKinney, 1974, 1988, 1989) tels que l'addiction. Ainsi, à partir des années 60, le concept de

« modèle animal » est progressivement devenu central dans les sciences médicales contemporaines pour susciter un intérêt maximal au cours des années 90 (Barbara, 2015) et s'imposer, aujourd'hui, comme un prérequis nécessaire aux études comportementales et neurobiologiques sur l'addiction.

b. Des avantages incontestables

Bien que les informations les plus pertinentes soient évidemment issues des investigations chez l'Homme, l'étude des comportements inadaptés et des processus cérébraux qui les sous-tendent nécessitent parfois l'utilisation de techniques impossibles à réaliser chez ce dernier ou qui soulèveraient, si elles l'étaient, des débats éthiques (Hitzemann, 2000). Ces études permettent ainsi d'apporter des informations sur la structure du cerveau, sa fonction, et d'identifier les bases neurobiologiques des comportements d'intérêt (van der Staay, 2006). Par conséquent, les modèles animaux sont, à l'heure actuelle, considérés comme indispensables à l'étude approfondie de comportements complexes, de traits ou de caractéristiques (i.e. phénotypes) présentés par l'Homme, et qui ne peuvent, *a priori*, être modélisés *ex vivo* ou chez des organismes plus simples (e.g. levures, ver).

Par ailleurs, sans une compréhension claire des similitudes que l'être humain partage avec les autres animaux, il devient difficile d'établir le caractère unique de ses capacités mentales. La mise en évidence de cette spécificité est notamment permise par l'utilisation des homologues neuro-anatomiques et neurochimiques qui existent entre les différentes espèces (Panksepp and Panksepp, 2000; Panksepp et al., 2002). Cette approche, basée sur la théorie de l'évolution de Darwin (Darwin, 1859), admet l'existence de mécanismes neuronaux et comportementaux communs qui permettraient de justifier l'utilisation d'une autre espèce pour identifier les bases neurobiologiques des comportements humains (Laborda et al., 2012).

c. Une comparaison possible entre espèces

En effet, l'existence d'une homologie, ou au moins d'une analogie, entre les caractéristiques physiques et comportementales de différentes espèces est couramment acceptée et permet des extrapolations de l'animal à l'Homme (Russell, 1964). Richard Owen fut un des premiers à mettre en avant la différence entre les concepts d'homologie et d'analogie (Owen, 1843). Bien qu'il ait fourni ce que nous considérons comme la première définition moderne de ces deux concepts, cette dernière a été bousculée par les travaux de Darwin sur la théorie de l'évolution et est aujourd'hui obsolète.

On considère désormais que l'homologie est une relation de correspondance entre les traits (i.e. souvent anatomiques mais aussi moléculaires, génétiques...) d'organismes appartenant à des espèces différentes ; on parle de traits homologues. Ces homologues sont hérités d'un ancêtre commun et disposent donc d'une origine évolutive. Malgré une organisation similaire, ils peuvent prendre une forme différente selon l'espèce ; c'est le cas du membre antérieur chez les mammifères. En revanche,

l'analogie réfère à des traits (ou comportements) semblables qui remplissent une fonction biologique similaire. Ces traits dits analogues sont présentés par des organismes appartenant à des espèces distinctes qui ne possèdent pas d'ancêtre commun (pour revue, voir Hall, 2013; Ghiselin, 2016). Par exemple, l'aile de la chauve-souris est analogue à l'aile d'un oiseau (i.e. leur fonction à toutes deux est de voler) mais elle est homologue à la patte d'un chien (i.e. membre antérieur des mammifères). Autrement dit, l'homologie est une correspondance d'origine phylogénétique alors que l'analogie se rapporte à une ressemblance fonctionnelle souvent issue d'une pression environnementale (e.g. adaptation à un milieu difficile similaire pour deux espèces issues d'ancêtres communs différents).

Ces ressemblances sont donc à l'origine de l'utilisation des modèles animaux dans la recherche. Cependant, quels critères sont jugés comme nécessaires et suffisants pour valider ces homologies et donc le modèle animal en lui-même ?

2. Des critères bien précis pour une évaluation complète

a. *Fiabilité*

Les variables d'intérêt doivent pouvoir être observées (Hitzemann, 2000) de façon stable et reproductible au sein d'un laboratoire, et entre différents laboratoires (Edwards and Koob, 2012). La fiabilité d'un modèle est ainsi obtenue quand, suite à la mesure répétée et objective d'une variable, il subsiste une faible variabilité intra- et inter-individuelle, et que le phénomène observé peut être reproduit dans des circonstances environnementales similaires (Markou et al., 1993; Edwards and Koob, 2012).

Toutefois, la répétition des tests est utilisée avec précaution dans la recherche puisque les résultats obtenus sont susceptibles d'être modifiés lorsque l'expérience est renouvelée sur un même groupe d'individus (e.g. mesures neurobiologiques différentes suite à l'administration répétée de cocaïne). Le principal objectif de la répétition étant de diminuer la variabilité à l'échelle statistique, une des alternatives est d'augmenter la taille de la population et de ne tester les individus qu'une seule fois (Hitzemann, 2000). Néanmoins, dans certains cas, l'étude de la variabilité d'un système peut conduire à une meilleure compréhension du phénomène (e.g. variabilité de la consommation de cocaïne entre un groupe d'animaux « addicts-like » versus un groupe « non addict ») ; elle ne peut donc pas toujours être considérée comme antagoniste à la fiabilité (Geyer and Markou, 1995).

b. *Validité*

Outre la fiabilité, un bon modèle animal doit pouvoir répondre à des critères de validité qui font référence à la significativité et à l'utilité des résultats obtenus. Plus précisément, la validité fait référence au degré auquel une inférence ou une interprétation fondée sur le modèle est correcte et appropriée (Kaplan and Saccuzzo, 1997, 2013). Il existe plusieurs types de validité (Willner, 1984, 1986)

qui aident à l'identification des faiblesses ou limitations d'un modèle particulier et qui permettent une comparaison des modèles entre eux (Willner, 1991).

La validité apparente repose sur la ressemblance entre le modèle et la situation ou le processus que l'on cherche à modéliser. Toutefois, cette validité est sujette à l'anthropomorphisme et peut retarder, voire empêcher, le développement de modèles pertinents (Holmes, 2003). En effet, un même processus peut induire des symptômes ou une phénoménologie différente chez l'animal (Matthysse, 1986) tandis que des causes distinctes peuvent, quant à elle, être à l'origine d'aspects physiologiques et comportementaux, chez le modèle, qui sont similaires à ceux présentés par l'Homme (Geyer and Markou, 1995).

La validité prédictive repose, quant à elle, sur la capacité d'un modèle à réaliser des prédictions sur le phénotype humain (Hitzemann, 2000). Elle fait ainsi souvent écho à la capacité du modèle à identifier des cibles thérapeutiques chez l'Homme (i.e. isomorphisme pharmacologique ; Matthysse, 1986). Toutefois, cette validité prédictive ne nécessite pas que le comportement étudié soit d'origine pathologique comme l'addiction ; elle peut, en effet, s'appliquer à l'étude de comportements physiologiques tels que l'étude du pouvoir récompensant des drogues (Edwards and Koob, 2012).

Enfin, la validité de construction correspond à la capacité d'un modèle à reproduire de façon homologue la variable d'intérêt (Cronbach and Meehl, 1955). Bien qu'elle soit considérée, par la plupart des chercheurs de nombreux domaines, comme une des propriétés les plus importantes d'un modèle, elle ne peut qu'être rarement établie. En effet, les attentes des modèles changent constamment avec les avancées des théories scientifiques et peuvent remettre en cause leur validité de construction.

Par conséquent, la validité apparente reflète l'aspect isomorphique, la validité prédictive l'aspect corrélationnel, et la validité de construction l'aspect homologue du modèle (Overall, 2000).

3. Conception du modèle : un compromis entre validité et limitations

Bien que le modèle animal doive répondre aux critères de fiabilité et de validité, son évaluation est directement reliée aux objectifs pour lesquels il a été initialement développé (McKinney, 1988). Ainsi, dans sa conception, ces objectifs doivent être pris en compte puisqu'ils conditionneront l'approche utilisée. En neurosciences comportementales, les modèles animaux sont couramment conçus selon une approche étiologique ou phénoménologique.

a. Deux approches différentes

L'approche étiologique consiste à vérifier une théorie, spécifique ou plus générale, permettant d'expliquer la survenue d'un comportement physiologique ou pathologique. Toutefois, malgré quelques sources d'informations importantes, il est généralement difficile d'appréhender les causes

étiologiques du trouble psychiatrique chez l'Homme. De plus, il est souvent laborieux d'établir un ordre « hiérarchique » des phénomènes observés, potentiellement à l'origine de la pathologie : « Ces événements surviennent-ils de façon primaire ou ne sont-ils que des conséquences secondaires d'autres événements précurseurs ? » (McKinney, 1988). Enfin, les pathologies psychiatriques, telles que l'addiction, étant des pathologies multifactorielles, il est difficile de reproduire, chez l'animal, l'action conjointe de tous ces facteurs de risque dans des conditions de laboratoire.

Ainsi, les troubles psychiatriques sont souvent modélisés selon une approche phénoménologique qui consiste à ne mimer que certains symptômes de la pathologie et ce, indépendamment de leur étiologie. En effet, il est difficile, voire impossible, de reproduire l'intégralité d'un trouble psychiatrique chez le modèle, de façon expérimentale ou conceptuelle, d'où l'intérêt de ne se focaliser que sur une partie des symptômes associés au trouble humain (McKinney, 1988, 1989; Geyer and Markou, 1995). Toutefois, ces symptômes sont très souvent subjectifs et peuvent conduire à une forme d'anthropomorphisme (Geyer and Markou, 1995) puisque les phénomènes observés chez les modèles animaux n'ont pas forcément de correspondance simple et directe avec les symptômes humains (Nestler and Hyman, 2010). Par ailleurs, les critères diagnostiques étant continuellement révisés et redéfinis (comme nous l'avons précédemment résumé dans la partie I.A.2.), ils peuvent donc remettre en question la validité du modèle à long terme ainsi que l'interprétation des résultats.

b. Un compromis à trouver

Puisque chacune de ces approches comporte des limites, un compromis doit être trouvé entre ce que l'on veut modéliser et les limites imposées aussi bien par le modèle en tant que tel (e.g. espèce, éthique etc.), que par les connaissances parfois insuffisantes au sujet de la pathologie. Pour y remédier, la multiplication des modèles permet d'avoir à disposition des préparations animales dédiées à l'étude d'aspects spécifiques d'un syndrome (McKinney, 1988). Or, le raffinement des modèles animaux est un processus sans fin pour les neuroscientifiques. En effet, les modèles ne sont jamais considérés comme définitifs et complets et doivent être continuellement questionnés et raffinés pour le bénéfice des futurs scientifiques et patients. De plus, dans la continuité de cette vision, les chercheurs ne doivent jamais persister à utiliser des modèles existants si de nouveaux modèles avec une meilleure validité deviennent disponibles (Edwards and Koob, 2012).

Il n'existe donc pas de modèle parfait de l'addiction mais des modèles permettant d'étudier certains aspects et symptômes de ce trouble, et qui tendent à se perfectionner avec les avancées scientifiques. Puisque la plupart de ces modèles utilisent la procédure d'auto-administration intraveineuse de drogue, nous allons commencer par la décrire.

B. Les modèles classiques de l'addiction

1. L'auto-administration intraveineuse de drogues, le modèle classique

Dans cette procédure, l'animal est libre d'émettre une réponse comportementale pour obtenir une dose de drogue. Contrairement aux procédures qui l'ont précédée et qui consistaient en une administration forcée de la drogue (Spragg, 1940), l'auto-administration repose sur une prise « volontaire » de l'animal, et indépendante de l'expérimentateur (Weeks, 1962; Thompson and Schuster, 1964).

a. Une procédure flexible pour un patron comportemental stable

Dans cette procédure, la drogue peut être administrée par de nombreuses voies (e.g. voie orale, intracérébrale...) mais les études privilégient (quand c'est faisable) une des voies les plus utilisées par l'Homme pour une drogue particulière. Ainsi, pour la cocaïne, l'auto-administration intraveineuse mime la rapidité du début des effets produits par la consommation de drogue chez l'Homme, par voie intraveineuse ou inhalée (Lynch et al., 2010). Dans ce cas, un cathéter à demeure est préalablement implanté dans la veine jugulaire des rats. Suite au suivi post-opératoire, les animaux sont installés dans une cage de conditionnement et leur cathéter est connecté à une seringue de drogue placée sur un pousse-seringue mécanique (Figure 4). Ils peuvent ainsi, en appuyant sur un levier, enclencher le pousse-seringue et obtenir une dose de cocaïne (Ahmed, 2012a). Or, comme nous l'avons vu précédemment (partie I.C.1.c.), la voie d'administration conditionne partiellement les effets récompensants de la drogue et ce, notamment en agissant sur la latence entre la réponse et les effets perçus (Sanchis-Segura and Spanagel, 2006).

La procédure d'auto-administration dépend également des règles de renforcement. Celles-ci correspondent à un jeu de contingences définissant la relation entre le comportement et la distribution de la dose de drogue (Ferster and Skinner, 1957). La règle la plus utilisée dans l'auto-administration intraveineuse classique de cocaïne est la règle de renforcement fixe ou « fixed ratio » (FR). Dans ce cas, la dose de drogue est délivrée à chaque fois qu'un nombre prédéfini de réponses a été réalisé sur le levier. Par exemple, en FR1, un seul appui est nécessaire à l'activation de la pompe mécanique et donc à l'obtention d'une dose (Spanagel, 2017). Cependant, en pratique, chaque réponse ne produit pas d'injection puisqu'une période réfractaire de quelques secondes (e.g. 20s) appelée time out (TO) est généralement mise en place une fois l'appui réalisé. Ce TO est une période souvent signalée par un signal lumineux et durant laquelle les appuis ne sont plus récompensés de sorte à éviter un surdosage. En effet, la cocaïne nécessitant quelques secondes pour produire ses premiers effets, cela permet d'empêcher les animaux de s'injecter une nouvelle dose de drogue avant que les effets de la précédente ne se fassent ressentir (Panlilio, 2011).

Dans ces conditions d'auto-administration avec un accès limité à la drogue, les rats développent un patron de consommation stable (Caine and Koob, 1993) et semblent réguler leur prise de drogue de sorte à ne jamais tomber en dessous d'une concentration minimum (Weeks, 1962; Wise et al., 1995; Tsibulsky and Norman, 1999). Cependant, ce patron dépend également de la dose ; en effet, le taux de réponse est inversement proportionnel à la dose de drogue (i.e. plus la dose augmente, plus le taux de réponse diminue). Ce phénomène de régulation de la prise de drogue est un aspect caractéristique de l'auto-administration, puisqu'il est observé de façon stable et reproductible dans les différents laboratoires, chez différentes espèces et pour des catégories de drogues variées.

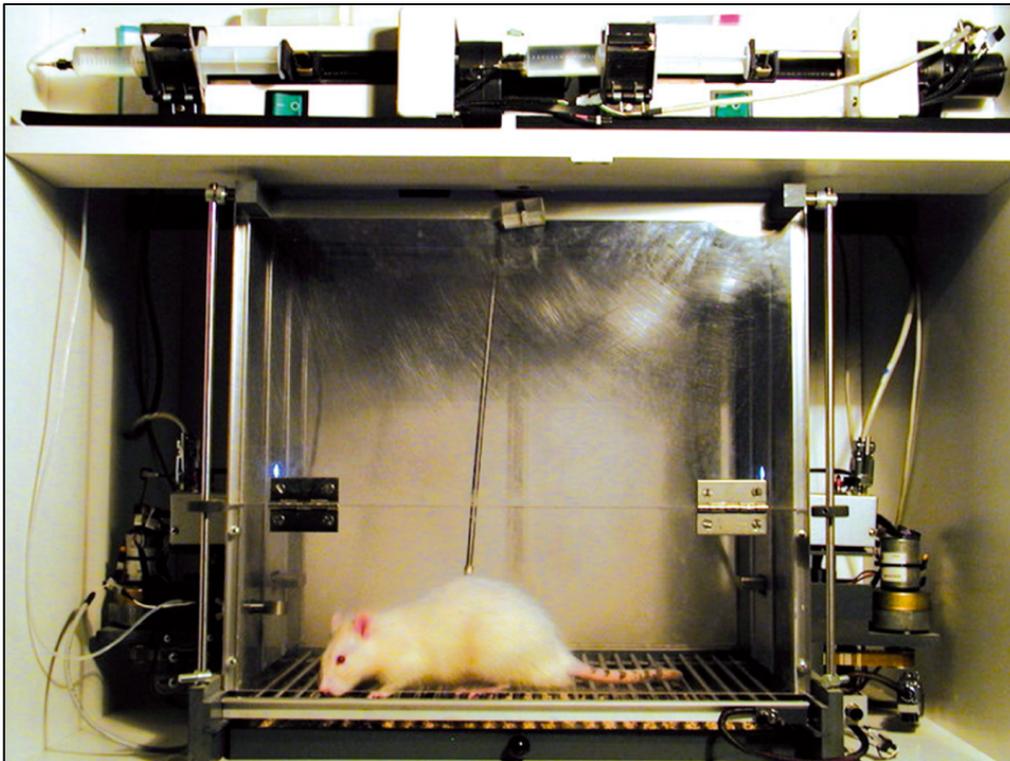


Figure 4 : Cage de conditionnement pour les expériences d'auto-administration intraveineuse
Ces cages sont équipées d'un levier motorisé, d'un pousse-seringue et d'un tube d'injection. L'animal peut recevoir une dose intraveineuse de drogue en actionnant le levier. (D'après Ahmed, 2012b)

b. Un modèle de prise de drogue mais pas d'addiction ?

Le fait que l'auto-administration de cocaïne en accès limité soit extrêmement stable et ce, même sur plusieurs mois (Ahmed and Koob, 1998, 1999), limite son utilisation comme un modèle de l'état progressif de l'addiction. En effet, bien que la procédure d'auto-administration classique soit hautement flexible, le simple usage répété d'une drogue n'est pas considéré comme un désordre comportemental, comme nous l'avons expliqué précédemment (voir partie I.A.2.). Il est désormais admis que le simple usage de cocaïne est certes nécessaire, mais non suffisant pour induire et identifier les profils « addicts » chez les animaux en laboratoire (Wolffgramm and Heyne, 1995; Deroche-Gamonet et al., 2004; Vanderschuren and Everitt, 2004; Roberts et al., 2007; Belin et al., 2009).

La prise de conscience de la communauté scientifique, quant au manque de validité de l'auto-administration en tant que modèle d'addiction, est principalement due à la découverte de sa nature multifactorielle. Ainsi, cette procédure reflète davantage l'usage récréatif et occasionnel de cocaïne qui, contrairement à l'addiction, n'est pas associé à une perte de contrôle. En effet, pour être considéré comme un bon modèle d'addiction, les animaux doivent, en plus de s'auto-administrer la cocaïne, développer des changements comportementaux qui récapitulent les aspects de l'addiction à la cocaïne (Table 2) et ce, en association avec des changements neuro-adaptatifs (Roberts et al., 2007; Ahmed, 2012a). Cette procédure a donc été continuellement révisée et redéfinie (Smith, 2020) et les chercheurs se sont principalement focalisés sur les symptômes qui accompagnent la transition entre un usage occasionnel de drogues et l'addiction (Ahmed, 2012a).

2. Le modèle dit de l'accès prolongé à la drogue

a. *Un modèle largement accepté*

Différentes approches ont été envisagées pour modéliser la distinction entre l'addiction à la cocaïne et son usage occasionnel chez le rat. Parmi celles-ci, une des stratégies consiste à comparer différentes modalités d'accès à l'auto-administration intraveineuse de cocaïne, telle qu'elle a été précédemment décrite (Ahmed, 2011). Dans une expérience princeps, au moins deux groupes de rats ont eu la possibilité de s'auto-administrer la cocaïne pendant plusieurs jours ou semaines ; ces deux groupes ne se distinguant que par la durée d'accès quotidien à la drogue. Selon cette procédure classique, le groupe contrôle ne dispose que d'un accès d'1h par jour à la cocaïne, tandis que le groupe expérimental dispose d'un accès prolongé de 6h minimum (Ahmed and Koob, 1998).

Ce modèle d'accès prolongé est un modèle robuste, largement accepté dans le domaine de l'addiction. En effet, il a pu être répliqué à maintes reprises par différents laboratoires et dans des conditions variées (Ahmed et al., 2002, 2003; Ben-Shahar et al., 2004, 2006, 2008, 2009; Ferrario et al., 2005; Kenny et al., 2005; Perry et al., 2006; Ferrario and Robinson, 2007; Hansen and Mark, 2007; Allen et al., 2007; Wee et al., 2007; Briand et al., 2008c, 2008b; Mantsch et al., 2008b, 2008a; Aujla et al., 2008; Briand et al., 2008a; Oleson and Roberts, 2009; Quadros and Miczek, 2009; Anker et al., 2009; Jin et al., 2010; Wakabayashi et al., 2010; Gipson et al., 2011; Pacchioni et al., 2011; Gobin and Schwendt, 2017; Orsini et al., 2020).

b. *Des critères en faveur de ce modèle d'addiction*

Indépendamment de l'entraînement initial et de l'historique de consommation, l'accès limité conduit à une consommation de cocaïne stable et modérée, tandis que l'accès prolongé induit une escalade de la consommation de cocaïne entre les séances (Ahmed and Koob, 1998). L'escalade est définie

comme une augmentation excessive de la consommation de drogue qui devient de plus en plus difficile à contrôler ; elle doit être conceptuellement différenciée du phénomène de tolérance (Ahmed and Koob, 2005). Or, parmi les divers symptômes existants, l'escalade présente un grand nombre d'aspects uniques qui en font un critère souhaitable pour modéliser l'addiction chez l'animal. Ce critère est l'un des seuls qui demeure présent dans chacune des différentes classifications diagnostiques et ce, malgré leur redéfinition constante (voir partie I.A.2).

Par ailleurs, en plus du phénomène d'escalade, l'augmentation de la durée d'exposition à la cocaïne permet de modéliser d'autres critères de l'addiction tels qu'ils sont définis dans le DSM-5 (Tableau 2). Ainsi, l'accès prolongé conduit à une augmentation de la motivation pour la drogue (Paterson and Markou, 2003; Ahmed and Koob, 2005; Wee et al., 2008; Orio et al., 2009; Hao et al., 2010), à une augmentation de la sensibilité à la réinstallation de la recherche de cocaïne après extinction (Mantsch et al., 2004; Ahmed and Cador, 2006; Kippin et al., 2006; Knackstedt and Kalivas, 2007; Madayag et al., 2010), ainsi qu'à une diminution de la sensibilité à la punition lors de la recherche de cocaïne (Vanderschuren and Everitt, 2004; Ahmed, 2012a).

Par conséquent, ces travaux renforcent l'idée que l'auto-administration de cocaïne en accès prolongé (e.g. 6h/jour), contrairement à un accès limité (e.g. 1h/jour), modélise le passage d'une consommation occasionnelle de drogue à des patrons de consommation pathologiques.

c. L'accès prolongé : une approche étiologique ?

Par ailleurs, en comparaison à des rats ayant un accès limité à la cocaïne, l'accès prolongé conduit, en début d'auto-administration, à une augmentation rapide de la concentration cérébrale de drogue qui se maintient pour rester élevée jusqu'à la fin de la séance (Zimmer et al., 2012) ; ce phénomène peut s'apparenter, chez ces rats, à un besoin plus élevé de consommer la cocaïne en début de séance par rapport à des animaux en accès limité (Ahmed and Koob, 1998).

En effet, cette approche repose sur l'hypothèse que l'accès prolongé à la drogue joue un rôle étiologique, bien que pas nécessairement exclusif, dans l'initiation de la transition vers l'addiction à la cocaïne chez l'Homme (Ahmed, 2012a). Ainsi, les processus neuropathologiques qui causent l'addiction pourraient être déclenchés uniquement lorsque les rats s'exposent suffisamment à la cocaïne, franchissant alors un « seuil » qui correspondrait au niveau minimum d'exposition à la drogue requis pour induire l'addiction. *A contrario*, en dessous de ce niveau critique d'exposition, la consommation de drogue resterait sous contrôle, au moins pour la grande majorité des individus exposés, du fait de l'absence de changements neuropathologiques.

Tableau 2 : Modélisation des critères diagnostiques de l'addiction chez l'animal (d'après Vanderschuren and Ahmed, 2020)		
N° critères tableau 1	Critères simplifiés du DSM-5	Modélisation du symptôme
1.	<i>Craving</i>	Augmentation de la réinstallation des comportements de recherche de drogue
2.	Difficulté à se restreindre	Résistance à l'extinction (i.e. procédures dans lesquelles les appuis ne sont plus récompensés par la drogue)
3.	Utilisation plus importante qu'initialement prévu	Contrôle altéré, déficits neurocognitifs
4., 6., 11.	Autres activités abandonnées	Préférence pour les drogues par rapport à des récompenses alternatives
5.	Beaucoup de temps consacré à la drogue	Motivation exacerbée pour les drogues
7., 8.	Tolérance, Sevrage	Tolérance, escalade de la consommation de drogue
9.	Poursuite de la consommation en dépit des problèmes induits	Résistance à la punition (e.g. chocs électriques concomitants à la prise de drogue)
10.	Utilisation dans situations dangereuses	Résistance à la punition (e.g. chocs électriques concomitants à la prise de drogue)

3. L'auto-administration par accès intermittent : une variation récente

a. Un phénotype caractéristique de l'addiction

Récemment, il a été démontré qu'un autre modèle d'induction de l'addiction à la cocaïne était susceptible d'induire des phénotypes addictifs pertinents chez les animaux de laboratoire. Dans ce modèle, l'animal peut s'auto-administrer la drogue de façon répétée, sur plusieurs jours, mais uniquement de façon intermittente au sein d'une même séance. Cette procédure d'accès intermittent restreint la prise de drogue en limitant soit le temps, soit les opportunités durant lesquelles la drogue est disponible et ce, autrement qu'en agissant sur la durée de la séance, le nombre d'infusions, ou encore le TO (Smith, 2020). Comme pour le modèle d'accès prolongé, les phénotypes induits par le modèle d'accès intermittent sont caractérisés par une sensibilisation aux effets récompensants de la drogue (Roberts et al., 2007; Allain et al., 2015, 2018; Kawa et al., 2019b). Il favorise, en effet, une augmentation de la consommation dans le temps avec un phénomène d'escalade, une augmentation de la motivation pour la cocaïne ainsi qu'une vulnérabilité à la rechute (Zimmer et al., 2012; Calipari et al., 2015; Kawa et al., 2016; Gueye et al., 2019) ; et ce, indépendamment de la durée de ces accès intermittents (Allain and Samaha, 2019).

b. Des pics de concentration de cocaïne dans le cerveau

Cette procédure a été développée de sorte à modéliser le mode de consommation des usagers expérimentés de cocaïne. En effet, l'objectif est de mimer leur consommation intermittente entre

les *binges* (voir partie I.C.1.c.) mais également au sein d'un *binge* (Beveridge et al., 2012). Or, il est possible d'extrapoler la procédure d'accès prolongé comme un *binge* de consommation séparé par une période d'abstinence de plusieurs heures avant la séance du lendemain (Ahmed and Koob, 1998). Toutefois, les défenseurs du modèle prônent le fait que l'accès prolongé ne modélise ni l'intermittence de consommation au sein d'un même *binge*, ni les pics de concentration de cocaïne, engendrés par l'accès intermittent, dans le cerveau (Zimmer et al., 2011). En effet, en réduisant la constance de la disponibilité de la drogue durant la séance, ces accès intermittents vont produire plusieurs pics de concentration de cocaïne dans le cerveau au sein d'une même séance. Cette particularité le différencie des procédures opérantes en accès limité et prolongé, décrites précédemment, qui tendent à des concentrations stables de drogue au sein de la séance (Zimmer et al., 2011, 2012).

Or, la pharmacocinétique de la drogue associée au modèle d'accès prolongé, ainsi qu'à la majorité des expériences d'auto-administration, ne reflète pas les patterns de consommation de drogue chez l'Homme (Kawa et al., 2019a). Étant donné que la demi-vie de la cocaïne chez l'Homme est d'environ 40mn (Javaid et al., 1983), celle-ci n'est pas maintenue à de hautes concentrations sur de longues périodes. La concentration de cocaïne serait donc drastiquement réduite jusqu'au prochain pic, induit par un nouvel événement d'intoxication (Zimmer et al., 2012). Par conséquent, ce modèle permettrait de limiter les différences qui existent entre les consommateurs réguliers de drogue et les animaux dans les expériences classiques d'auto-administration, quant à la dynamique temporelle des concentrations de cocaïne.

C. Le choix, présentation d'un modèle innovant

1. Un manque de récompenses alternatives à la drogue

a. *Des avantages certains mais insuffisants*

Malgré des avis divergents quant à la validité des modèles précédents, ces procédures ont permis d'identifier certains mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la transition vers l'addiction, ainsi que les interventions qui agissent sur ces processus (e.g. Koob et al., 2004; Koob, and Kreek, 2007; Ahmed and Kenny, 2011; Pelloux et al., 2018; Schmeichel et al., 2018; Allen et al., 2019; Caffino et al., 2020). Ces données viennent appuyer leur utilisation en tant que modèle de l'addiction à la cocaïne, contrairement à l'auto-administration en accès limité, qui modélise davantage des formes normales de consommation de drogue (i.e. consommation occasionnelle, récréative et contrôlée). Ces approches pourraient également permettre d'étudier la survenue successive des différents symptômes lors de la transition vers l'addiction (Shaffer and Eber, 2002), ainsi que la mise en évidence de sous-groupes plus ou moins « addicts ». L'identification de ces différents profils permettrait d'établir

l'existence de facteurs protecteurs ou, à l'inverse, de facteurs qui intensifient la vulnérabilité à l'addiction (Ahmed, 2012a).

Toutefois, bien que ces modèles animaux répondent à un certain nombre de critères de l'addiction (Tableau 2), leur utilisation nécessite tout de même une confirmation de leur validité constructive. Pour se faire, il est nécessaire de vérifier que les changements comportementaux observés résultent bien d'une perte de contrôle de l'auto-administration de cocaïne.

b. Des alternatives pour identifier la perte de contrôle

Comme nous l'avons vu précédemment (voir partie I.A.2.c.), la perte de contrôle, qui est un des aspects essentiels du concept d'addiction, s'exprime notamment par un choix de l'individu en faveur de la drogue et ce, au détriment de toute autre activité alternative. Or, depuis les prémices de l'auto-administration (Weeks, 1962), la consommation de drogue est quasiment toujours évaluée dans un contexte dépourvu d'autres opportunités (Ahmed, 2012a), où l'animal n'a d'autres choix que de consommer la cocaïne (Ahmed, 2005). Ce contexte contraste fortement avec la richesse des activités alternatives à la drogue qui existent dans le monde réel et auxquelles sont confrontés les usagers chroniques de cocaïne (Alexander, 2008). Dans un environnement aussi appauvri, il est alors quasiment impossible de vérifier si les rats s'auto-administrent la drogue de façon compulsive (i.e. besoin incontrôlable de consommer la cocaïne) ou par défaut d'autres options récompensantes (Ahmed, 2010).

Pour valider les modèles d'addiction préexistants, les animaux doivent donc pouvoir évoluer dans un environnement enrichi et, surtout, avoir la possibilité de choisir des options « non-drogue » suffisamment récompensantes. Ainsi, dans ces conditions, le maintien du comportement d'auto-administration de drogue viendrait confirmer la prise de décision pathologique de ces animaux. De plus, la présentation de cette alternative permet d'évaluer un des critères les plus importants du DSM, l'endogénéité du comportement observé (i.e. comportement observé propre à l'individu), qui renvoie à la définition même d'un trouble mental (voir partie I.A.2.b).

2. En route vers le modèle du choix

a. Une étude princeps chez le primate

Pourtant, chez le primate non humain, cette notion de perte de contrôle et de prise de décision pathologique a été envisagée dès les premières tentatives de modélisation de l'addiction. En effet, le concept de choix a vu le jour lors d'une étude princeps décrivant une addiction à la morphine chez l'animal. Dans cette expérience, des chimpanzés auxquels il a été administré pendant plusieurs jours des doses d'héroïne, ont commencé à présenter des symptômes d'addiction à cette drogue lors du

sevrage. Afin de vérifier que ces effets comportementaux étaient bien des symptômes d'addiction et non le fruit d'un biais anthromorphique, une étude complémentaire a été réalisée.

Les animaux se sont alors vus proposer une fois par jour deux bâtons, un peint en noir, l'autre en blanc. Le bâton noir pouvait être utilisé comme une clé permettant d'ouvrir une boîte noire afin d'obtenir un morceau de fruit (i.e. une banane entière ou la moitié d'une orange). Le bâton blanc, quant à lui, permettait d'ouvrir une boîte blanche donnant accès à une seringue remplie de morphine. Les choix ont été réalisés sous 4 états physiologiques différents combinant un état de faim (e.g. non nourri pendant 16-18h) ou de satiété, à une prise de drogue récente ou à un état de sevrage (i.e. pas de morphine pendant 16-18h). Or, les chimpanzés ont montré une préférence quasi exclusive pour la drogue lors du sevrage (Spragg, 1940 ; pour une description détaillée voir Ahmed, 2019).

b. Une préférence quasi-exclusive pour la drogue

Dans les années 70-80, d'autres recherches ont été conduites afin d'étudier le comportement des primates lorsqu'ils se voient offrir un choix entre une dose de drogue et une alternative dite « non-drogue ». Ces différents résultats ont pu mettre en évidence le rôle non négligeable de ces récompenses alternatives dans l'auto-administration de drogue (Griffiths et al., 1975, 1981; Aigner and Balster, 1978; Woolverton and Balster, 1979). Ainsi, durant ces 50 dernières années, de nombreuses équipes se sont attachées à raffiner cette procédure de choix et à multiplier les expériences en faisant varier le type de drogue, les alternatives mais également les règles de renforcement. Cette procédure a donc été, par la suite, adaptée à l'étude de l'addiction à la cocaïne.

Pour la plupart des études de choix non forcé, le singe tend à préférer, de façon quasi exclusive, la cocaïne à la récompense alternative (e.g. pellets de nourriture) et ce, même après plusieurs jours d'accès limité à la nourriture (Aigner and Balster, 1978; mais voir Nader and Woolverton, 1992a). Par ailleurs, cette préférence semble être sensible à la dose de drogue puisque son augmentation conduit à une augmentation du choix pour la cocaïne et une réduction de la préférence pour l'option alternative (Aigner and Balster, 1978; Woolverton and Balster, 1979, 1981; Nader and Woolverton, 1991, 1992a, 1992b; Nader et al., 1993; Paronis et al., 2002) et ce, même avec un intervalle entre essais suffisamment long pour limiter les effets anorexigènes de la cocaïne (Foltin et al., 2015; Johnson et al., 2016). Toutefois, cette préférence reste surmontable puisque la sélection de l'option drogue est diminuée avec l'augmentation du coût comportemental associé à son obtention (Woolverton and Balster, 1981; Nader and Woolverton, 1991, 1992b; Nader et al., 1993; Woolverton and English, 1997; Woolverton et al., 1997; Negus, 2003) ainsi qu'avec l'ajout d'un délai (Woolverton and Anderson, 2006). L'augmentation de la valeur de la récompense alternative (e.g. augmentation de la quantité de pellets) permet également de réduire la préférence pour la drogue (Nader and Woolverton, 1991, 1992b; Negus, 2003; Huskinson et al., 2015).

c. Vers une procédure similaire chez le rat ?

Ces études chez le singe ont donc montré une préférence accrue pour la cocaïne qui reste, malgré tout flexible et surmontable, et vient confirmer une endogénéité de leur comportement de consommation de drogue. De nombreux chercheurs se sont alors interrogés sur les résultats obtenus chez le rat et ont tenté de raffiner les procédures existantes. Ainsi, depuis les travaux princeps du « Rat Park » (Alexander et al., 1978), des études se sont attachées à mettre en évidence l'effet considérable de l'enrichissement de l'environnement sur les comportements d'auto-administration et de recherche de drogue des animaux (Bardo et al., 2001; Gipson et al., 2011; Chauvet et al., 2012; Nader et al., 2012; Sikora et al., 2018). Ces résultats, bien qu'encourageants, n'ont tout de même pas permis de vérifier l'endogénéité du comportement des animaux qui, dans la procédure d'auto-administration, ne se sont vus proposer aucune alternative à la drogue.

D'autres équipes ont ainsi évalué, ultérieurement, l'effet d'une telle alternative sur l'auto-administration de drogue. Or, ces travaux ont mis en évidence une réduction de la consommation de cocaïne lors de la présentation concomitante d'une boisson sucrée (Carroll et al., 1989; Carroll and Lac, 1992, 1993). Ces résultats inédits ont ainsi ouvert la voie et ont contribué au développement de nouveaux protocoles permettant de questionner la validité des modèles existants (Ahmed, 2005). Dans cette optique, notre laboratoire a mis au point une procédure dans laquelle les animaux sont confrontés à un choix entre une dose de cocaïne et une activité alternative « non-drogue » (Lenoir et al., 2007; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012; Guillem and Ahmed, 2018). Si les animaux consomment la cocaïne de façon compulsive et non par défaut d'autres récompenses, ces derniers devraient maintenir une préférence pour la cocaïne, peu importe l'alternative présentée ; confirmant l'endogénéité du comportement d'auto-administration.

3. La procédure de choix en essais discrets

a. Principe du choix en essais discrets

Dans la procédure de choix, des rats, préalablement implantés avec un cathéter intraveineux et ayant acquis le comportement d'auto-administration, sont quotidiennement soumis à un choix entre un levier qu'ils auront associé à la cocaïne (levier C) et un levier associé à la boisson sucrée (levier S). En d'autres termes, cette procédure leur offre quotidiennement la possibilité de choisir entre une dose de cocaïne et un volume de boisson sucrée et ce, plusieurs fois au cours d'une même séance (e.g. Lenoir et al., 2007; Cantin et al., 2010). Chaque séance quotidienne de choix est composée de 12 essais discrets, chacun espacés de 10 minutes (i.e. intervalle inter-essai (IIE) de 10mn), et est divisée en deux phases successives : une phase d'échantillonnage et une phase de choix (Figure 5A).

Pendant la phase d'échantillonnage (4 essais), chaque levier est présenté seul pendant deux essais, en alternance avec l'autre levier, dans l'ordre suivant : C – S – C – S. Le levier C est présenté en premier afin d'éviter une éventuelle aversion gustative induite par la drogue ou des effets de contraste négatifs. Cette période d'échantillonnage permet aux animaux d'apprendre, séparément, la valeur respective de chaque option avant de réaliser leur choix, et aux expérimentateurs, de vérifier l'aspect récompensant de chaque option lorsqu'elle est présentée seule. Suite à cela, pendant la phase de choix (8 essais ou plus), les rats doivent répondre sur un des deux leviers présentés simultanément au début de l'essai pour obtenir la récompense de leur choix. Chaque essai de choix est exclusif ; choisir une option exclut nécessairement l'autre jusqu'au prochain essai, obligeant les animaux à exprimer leur préférence au détriment de l'autre alternative (Lenoir et al., 2007, 2013a; Cantin et al., 2010).

b. La procédure de choix « cocaïne » versus « boisson sucrée »

Chaque essai démarre par la présentation du ou des leviers (selon la phase). Le rat dispose alors d'une période de 5 mn après le début de l'essai (i.e. après la présentation du ou des leviers) pour répondre et donc obtenir la récompense qui a été préalablement associée au levier choisi. Pour éviter tout choix accidentel, les animaux doivent réaliser deux appuis consécutifs sur le levier correspondant (FR2). Suite au choix d'un levier, les leviers se rétractent automatiquement et un signal lumineux s'allume au-dessus du levier sélectionné, pendant 20s, indiquant à l'animal que la récompense vient de lui être distribuée.

La récompense « cocaïne » consiste en l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 0,25mg de cocaïne, pendant 4s. Cette dose est la dose couramment utilisée dans les expériences d'auto-administration en accès prolongé décrites précédemment (e.g. Ahmed and Koob, 1998). D'autres drogues ont également été testées dans ce protocole de choix avec des résultats similaires, telles que l'héroïne (e.g. Lenoir et al., 2013b), la méthamphétamine (e.g. Caprioli et al., 2015), ou encore la nicotine (e.g. Huynh et al., 2017).

La récompense alternative consiste, quant à elle, en un accès de 20s d'une solution de saccharine 0,2% ou de saccharose 10% ; concentrations considérées comme optimales chez le rat (Richter and Campbell, 1940; Collier and Novell, 1967; Collier and Bolles, 1968a, 1968b; Smith and Sclafani, 2002). Cet accès est délivré par des volumes discrets (0,04ml) dans une cupule située à proximité du levier S. Les 2 premiers volumes sont délivrés automatiquement pendant les 3 premières secondes, de sorte à remplir la cupule, tandis que les volumes suivants peuvent être obtenus à la demande de l'animal par un léchage volontaire (1 volume pour 20 léchages). Les rats ont appris à boire la quantité maximale de solution par accès (i.e. 8 volumes soit 0,32ml) pendant les premières semaines de test. Or, ce volume maximal est bien insuffisant pour induire un effet de satiété chez ces animaux (Lenoir et al., 2007, 2013a; Cantin et al., 2010).

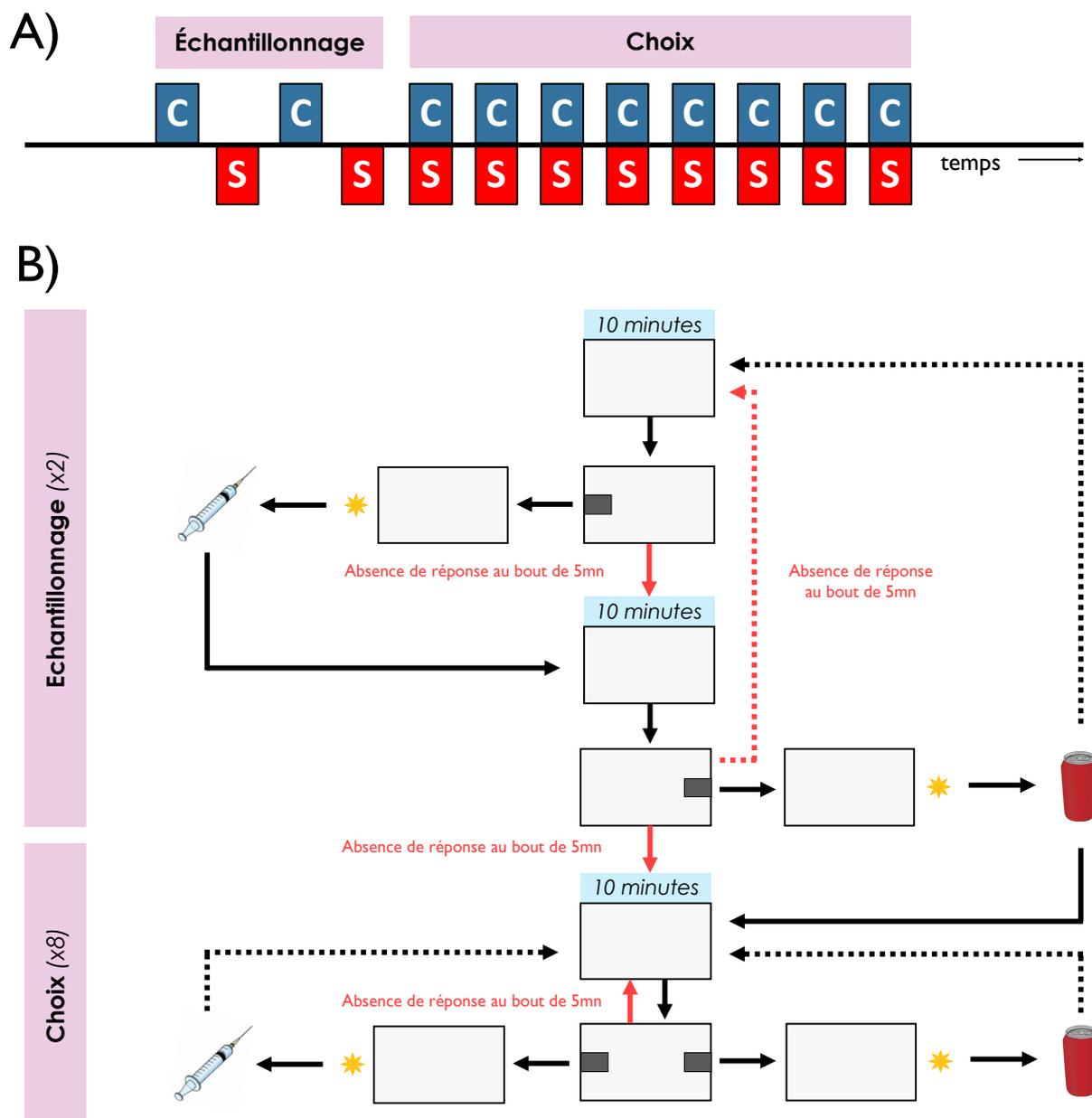


Figure 5 : La procédure classique de choix en essais discrets

A) Diagramme du protocole de choix : C pour essai cocaïne, S pour essai saccharine ; B) Représentation schématique d'une séance de choix : Pendant la phase d'échantillonnage, les animaux peuvent réaliser deux fois un essai « cocaïne » (seringue) suivi d'un essai « saccharine » (canette) chacun séparé d'un IIE de 10mn. Une fois les quatre essais réalisés, les essais de choix commencent. L'animal doit réaliser deux appuis consécutifs sur le levier de son choix pour obtenir la récompense correspondante. Pour chacune des phases, si l'animal n'a pas complété les deux réponses consécutives sur le levier au bout de 5mn (= omission), les leviers se rétractent et il doit attendre 10mn avant le prochain essai. La séance se termine après les 8 essais de choix (une omission étant considérée comme un essai). Les pointillés sont à considérer lorsque la phase correspondante n'est pas terminée (i.e. essais d'échantillonnage < 4 ou essais de choix < 8). (adapté d'après Lenoir et al., 2013)

En revanche, si le rat ne répond pas pendant le temps imparti, l'essai se termine sans obtention de la récompense et est signalé par la rétraction du ou des leviers disponibles (Figure 5B). Le nouvel essai débutera alors après l'IIE de 10mn. Cet intervalle de 10mn permet une dissipation des effets de la

précédente injection de cocaïne, de façon à éviter que les animaux soient sous l'influence des effets anorexigènes de la cocaïne au moment du choix. En effet, des études antérieures ont montré que ces effets peuvent favoriser le choix de la drogue, notamment en supprimant la motivation pour la récompense alternative (Vandaele et al., 2016; Freese et al., 2018).

D. Paradoxe du choix et rôle du délai-drogue

1. Le paradoxe du choix

a. Une préférence quasi insurmontable

La procédure de choix, chez le rat, a conduit à l'obtention de résultats en contradiction avec les préférences observées chez le singe. En effet, malgré une augmentation des doses de cocaïne, la grande majorité des animaux (environ 90%) a montré une préférence accrue pour la saccharine ou le saccharose et ce, même après une exposition prolongée à la cocaïne sur plusieurs semaines (Lenoir et al., 2007; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012). Or, la cocaïne induit des effets plus lents, du fait de sa pharmacocinétique, par rapport à l'immédiateté du goût sucré. Pour vérifier l'impact de ce facteur dans ce choix surprenant, un délai de quelques secondes (i.e. de 2 à 18s) a été ajouté entre l'appui sur le levier S et l'obtention de la boisson sucrée. Malgré une légère augmentation des choix en faveur de la cocaïne, la plupart des rats ont maintenu, une fois encore, leur préférence pour la boisson sucrée et ce, même lors de l'ajout d'un délai conséquent de 18s (Lenoir et al., 2007). Enfin, une augmentation du coût comportemental associé à l'obtention de la récompense alternative (i.e. FR16 contre FR2 pour la cocaïne) a permis d'atteindre l'indifférence chez la vaste majorité des animaux ; mais cet effort a dû être doublé (i.e. FR32 contre FR2 pour la cocaïne) pour que les animaux se mettent à préférer la drogue (Cantin et al., 2010) (Figure 6).

Par ailleurs, cette préférence pour l'alternative « non-drogue » a été observée pour différents types de récompenses comme la nourriture chez des animaux non privés (e.g. Kerstetter et al., 2012; Perry et al., 2013), l'eau chez des animaux assoiffés (Vandaele et al., 2019) et, enfin, plus récemment, une récompense sociale. En effet, ces travaux récents ont étudié le choix de l'animal entre une drogue (i.e. méthamphétamine et héroïne) et une récompense alternative de type social, lorsque le rat est testé seul dans la cage d'auto-administration. Cette étude a démontré que, lorsqu'il est possible, pour l'animal, de rejoindre son congénère de cage d'hébergement, le taux d'abstinence à la drogue approche les 100% et ce, aussi bien chez des animaux naïfs, que chez des animaux largement exposés à la drogue (Venniro et al., 2018, 2019). Ainsi, peu importe l'alternative non-drogue proposée, les rats finissent toujours par se détourner de la drogue, malgré un historique de consommation conséquent.

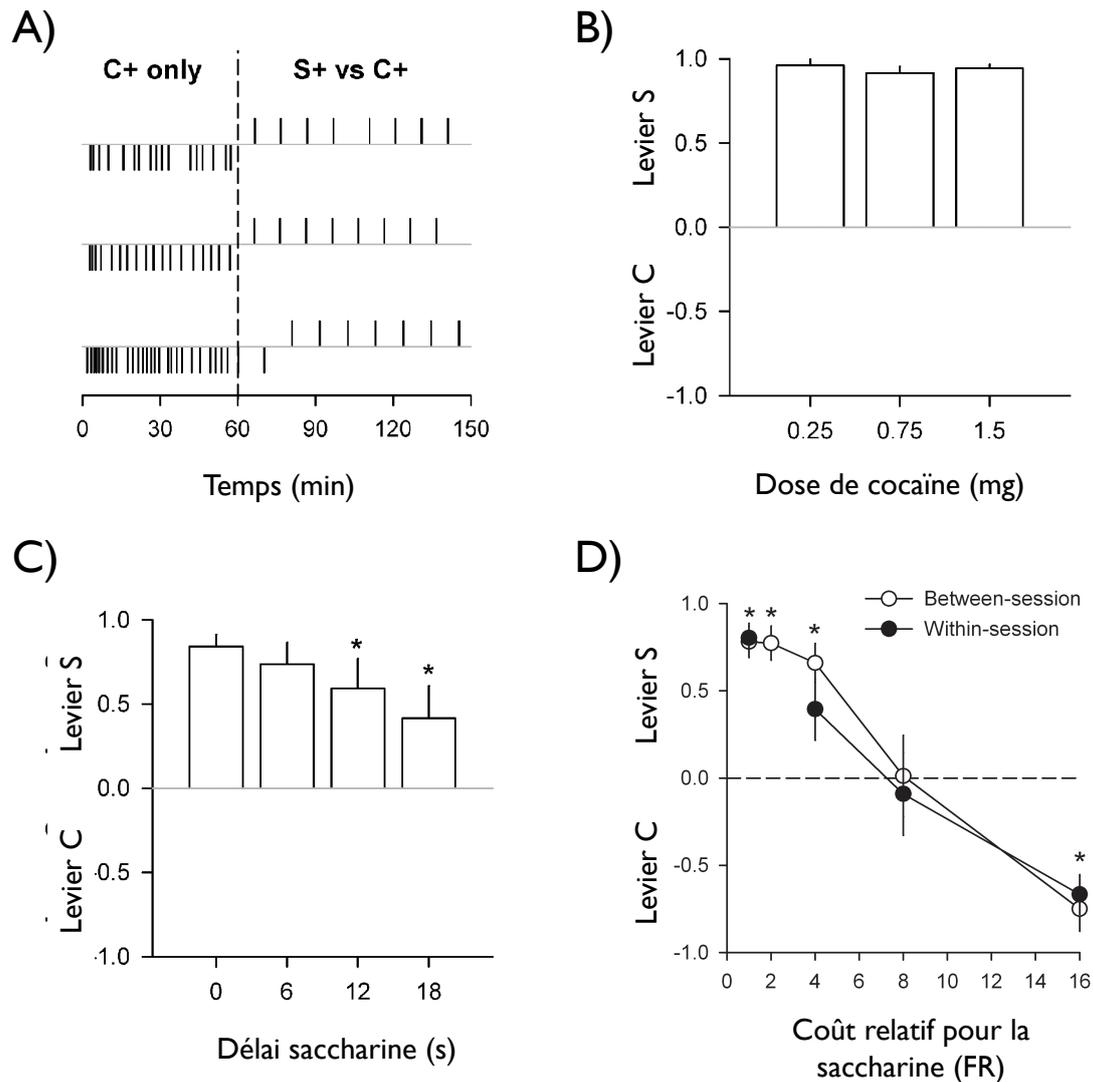


Figure 6 : Choix « cocaïne » versus « saccharine » chez le rat

Les rats présentent une préférence pour la saccharine peu importe (A) l'historique de consommation de cocaïne, (B) la dose de cocaïne, (C) le délai ajouté à la récompense alternative (i.e. la saccharine), (D) le coût comportemental associé à la saccharine. (adapté d'après Lenoir et al., 2007 (A, B, C) et Cantin et al., 2010 (D))

b. Un choix contraire aux prédictions dopaminergiques

Ces résultats sont en apparence contradiction avec l'hypothèse dopaminergique de l'addiction qui prédit plutôt une préférence pour la drogue. En effet, selon cette hypothèse, la quantité de récompense de la cocaïne devrait largement surpasser celle des récompenses naturelles et notamment du goût sucré. Le signal DA supranormal généré par son action sur les neurones DA est largement supérieur à la concentration de DA libérée en réponse à la consommation d'une récompense naturelle (Lenoir et al., 2007). C'est ce signal DA supranormal qui est censé, en produisant une fausse EPR, orienter le choix de l'animal vers la drogue et ce, d'autant plus qu'elle est consommée de façon chronique (Redish, 2004). De ce fait, comment expliquer la préférence du rat pour la solution sucrée, malgré une exposition préalable à la cocaïne ?

Il se peut que, malgré sa quantité de récompense importante, la valeur subjective de la cocaïne soit diminuée au moment du choix. En effet, bien que les récompenses disposent de propriétés objectives (e.g. physiques, chimiques) traduites sous la forme d'une quantité de récompense, leur valeur est, quant à elle, définie par les besoins de l'individu prenant les décisions et est donc, par définition, subjective (Schultz, 2015). Le risque (Lak et al., 2014), le coût comportemental (Inzlicht et al., 2018; Tanaka et al., 2019), ou encore le délai (Roesch et al., 2007; Fiorillo et al., 2008; Kobayashi and Schultz, 2008) peuvent altérer le signal DA associé à la récompense et donc influencer la valeur subjective qui lui est attribuée ; orientant le choix de l'animal vers l'une ou l'autre option. Or, dans notre situation de choix, les récompenses sont soumises à un effort, une probabilité mais également un risque comparable. Seule la présence d'un délai, pouvant être expliqué par la pharmacocinétique de la cocaïne, pourrait diminuer sa valeur au moment du choix et expliquer cette préférence inattendue pour l'alternative non-drogue, qui est, quant à elle, plus immédiate.

2. Le délai diminue la valeur subjective d'une récompense

a. Mise en évidence de l'impact du délai

- *Délai et signal DA*

Le délai a un double impact sur le signal DA qui conduit, *in fine*, à une diminution de la valeur subjective de la récompense. Ainsi, lorsqu'une récompense est retardée, le signal DA associé au stimulus prédictif diminue (Roesch et al., 2007; Fiorillo et al., 2008; Kobayashi and Schultz, 2008; Day et al., 2010), tandis que le signal en réponse à son obtention augmente (Fiorillo et al., 2008; Kobayashi and Schultz, 2008) et ce, d'autant plus que le délai est long. Or, au début du délai, l'animal sait qu'il va obtenir une récompense mais, au fur et à mesure que le temps s'écoule, le moment auquel il l'obtiendra devient de plus en plus incertain. Par conséquent, l'animal reste malgré tout surpris lorsqu'il reçoit la récompense ; une EPR est alors générée et conduit à une augmentation du signal DA (Gibbon et al., 1988; pour revue, voir Stevens and Stephens, 2010). De ce fait, avec l'augmentation du délai, le stimulus peine à être prédictif de la récompense et conduit à une diminution du signal DA qui lui est associé.

Par ailleurs, dans un choix, ce stimulus génère un signal DA proportionnel à la préférence de l'animal ; cette dernière diminuant au fur et à mesure que le délai augmente (Saddoris et al., 2015). En d'autres termes, plus le délai est important, plus le signal DA généré par le stimulus prédictif sera faible, et moins l'option devrait être choisie par l'animal. Or, il a justement été démontré dans les expériences de choix intertemporel que l'augmentation du délai diminue la préférence de l'animal pour l'option retardée, même si cette dernière est associée à une plus grosse quantité de récompense.

- *Délai et préférence*

L'impact du délai sur la préférence a été initialement étudié chez le rat en laboratoire (Logan, 1965). Dans ce type d'expérience, les animaux, placés dans une cage opérante, font face à deux options plus ou moins retardées (Monterosso and Ainslie, 1999; Critchfield and Kollins, 2001). Ainsi, deux leviers, respectivement associés à une petite récompense quasi immédiate (e.g. 1 pellet de nourriture) et une grosse récompense associée à un délai (e.g. 2 pellets de nourriture associées à un délai), sont présentés simultanément. Sachant que le coût comportemental est similaire pour chaque option, ces dernières ne diffèrent que par le délai qui leur est associé (signalé ou non) ainsi que par leur quantité de récompense (Figure 7).

Or, plus le délai associé à la grosse récompense est conséquent, moins l'animal accorde de valeur à cette option. Par conséquent, bien que les animaux préfèrent initialement la grosse récompense, l'ajout du délai peut, toute chose égale par ailleurs, inverser leur préférence en faveur de la petite récompense (Evenden and Ryan, 1999; Cardinal, 2001; Mobini et al., 2002; Green et al., 2004; Mazur, 2007; Calvert et al., 2010; Stein et al., 2012; Aparicio et al., 2013, 2015, 2019; Huskinson and Anderson, 2013; Peterson et al., 2015; Wahab et al., 2018).

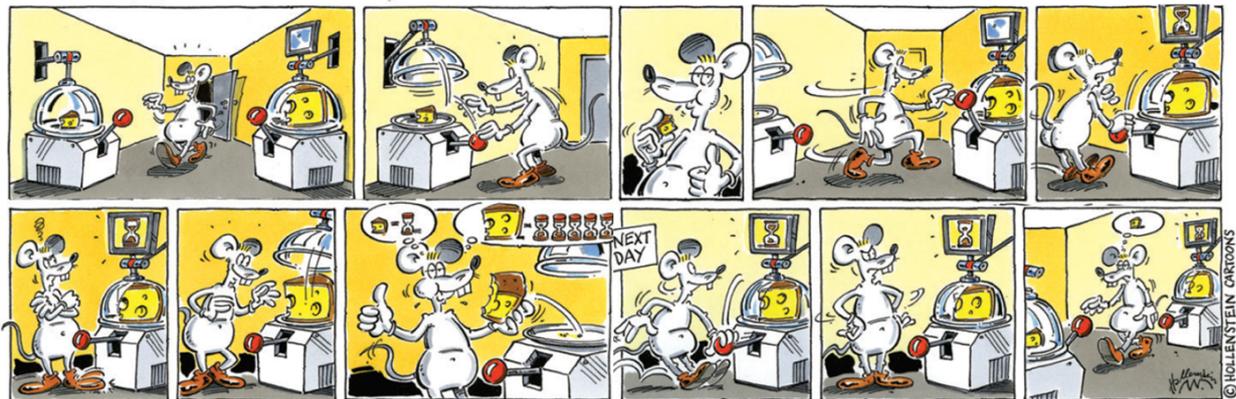


Figure 7 : Représentation simplifiée de la procédure de choix intertemporels

Le rat voit sa préférence initiale pour la grosse récompense basculer en faveur de la plus petite suite à l'ajout d'un délai à la grosse récompense (adapté d'après Sanchis-Segura and Spanagel, 2006).

b. Dégradation temporelle hyperbolique de la récompense

Ces résultats ont été observés chez le rat (e.g. Richards et al., 1997b, 2013; Reynolds et al., 2002) (Ainslie and Monterosso, 2003; Farrar et al., 2003; Mitchell and Rosenthal, 2003; Wilhelm and Mitchell, 2009), le pigeon (e.g. Ainslie, 1974; Mazur, 1987), l'Homme (e.g. Kirby et al., 1999; Dixon et al., 2013), le primate non humain (e.g. Freeman et al., 2012), ainsi que chez la souris (e.g. Mitchell et al., 2006). Ils confirment donc la robustesse de cette préférence pour la petite récompense immédiate lorsqu'un délai est ajouté à la grosse récompense.

Théoriquement, ce phénomène s'explique par une diminution, dans le présent, de la valeur subjective de la récompense avec l'augmentation du délai entre le moment de l'action récompensante et son obtention ; on parle de la « dégradation temporelle de la récompense » (Ainslie, 1974, 1975; Rubinstein, 2003; Green et al., 2004). Ce processus physiologique, partagé par de nombreuses espèces (e.g. rats, pigeons, singes, humain) (Mazur, 1987; Odum, 2011), implique un déclin de la valeur et ce, malgré une quantité physique de récompense constante (Schultz, 2013). Ainsi, dans un choix intertemporel, la valeur de la petite récompense immédiate est susceptible, à partir d'un certain délai, de surpasser celle de la grosse récompense retardée qui a donc été nettement dégradée (Figure 8A).

Or, on considère généralement que la valeur d'une récompense est dégradée selon une fonction hyperbolique (Mazur, 1987, 2001, 2006), bien que d'autres mécanismes puissent être envisagés pour expliquer la diminution de valeur avec le délai (Blanchard et al., 2013, 2014). Contrairement à la fonction exponentielle, la dégradation hyperbolique, de par sa forme, ne prédit pas une préférence constante dans le temps et correspondrait mieux à la variation des préférences observées chez les êtres vivants, au quotidien.

c. L'inversion de préférence, une prédiction unique

En effet, la préférence d'un individu entre une grosse récompense retardée et une petite récompense immédiate varie considérablement en fonction du moment auquel le choix est réalisé ; on parle de l'inversion de préférence. Par exemple, en proposant à des individus un choix entre 50 euros maintenant et 100 euros dans un mois, la plupart d'entre eux préféreront la plus petite somme d'argent. En revanche, si ce choix est décalé dans le temps et qu'il leur est proposé 50 euros dans 6 mois ou 100 euros dans 7 mois (i.e. 6 mois + 1 mois), la grande majorité des individus verra sa préférence s'inverser en faveur de la somme d'argent la plus importante (e.g. Kirby and Herrnstein, 1995 ; pour revue, voir Green and Myerson, 2004). En effet, plus le choix se fait en amont de l'obtention des récompenses, plus l'animal présentera une préférence accrue pour la grosse récompense ; à l'inverse, plus les récompenses sont proches du choix, plus il risque de choisir la petite récompense.

Cette prédiction a été initialement observée dans un contexte expérimental, chez le pigeon (Rachlin and Green, 1972; Ainslie and Herrnstein, 1981; Rodriguez and Logue, 1988). Les animaux se sont vus offrir un choix entre une durée d'accès à la nourriture de 2s et de 6s, chacune largement retardée dans le temps (respectivement 28s et 32s). Dans ces conditions, les pigeons choisissent majoritairement la grosse récompense à la plus petite. En revanche, quand les mêmes accès sont disponibles plus tôt (i.e. respectivement 2s et 6s), la préférence des pigeons s'inverse en faveur de la petite récompense plus immédiate (Green et al., 1981). Ces prédictions ont été vérifiées chez d'autres espèces, et notamment chez le rat (e.g. Bradshaw and Szabadi, 1992; Green and Estle, 2003).

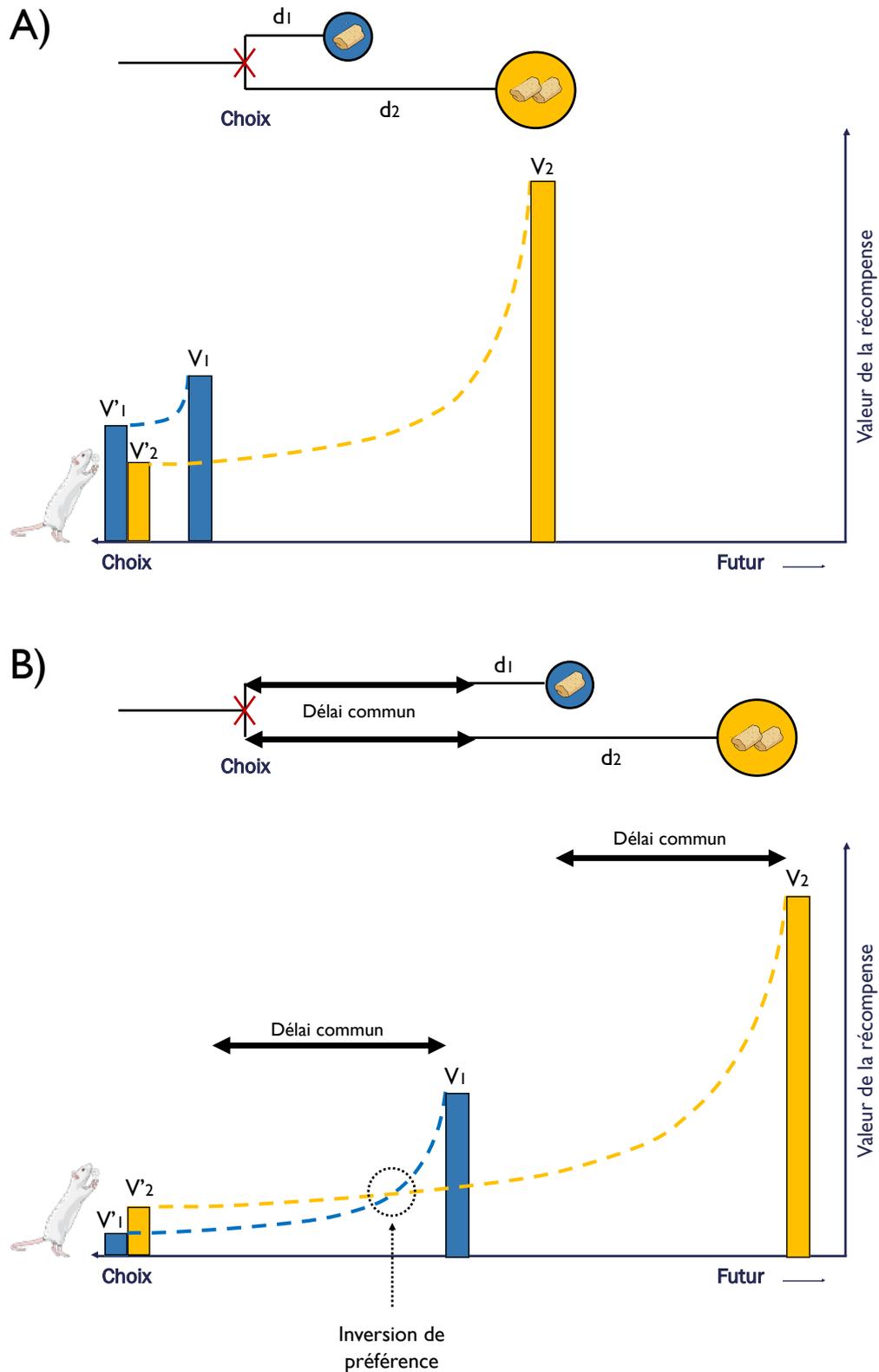


Figure 8 : Dégradation temporelle des récompenses dans un choix entre une pellet de nourriture distribuée quasi-immédiatement et deux pellets de nourriture distribuées après un long délai

A) Dégradation hyperbolique des valeurs des récompenses au moment du choix ; B) Dégradation hyperbolique des valeurs des récompenses après ajout d'un délai commun entre le choix et l'obtention de la récompense conduisant à une inversion de préférence. V correspond à la valeur initiale, V' à la valeur dégradée de la récompense et d au délai entre la réponse opérante et l'obtention de la récompense.

Par conséquent, l'ajout d'un délai commun à une petite récompense quasi-immédiate et à la grosse récompense retardée conduit à une inversion de préférence chez les animaux. Avec le délai, les valeurs de chacune des récompenses seront fortement dégradées. Et selon cette prédiction, la valeur dégradée de la grosse récompense devrait, dans ces conditions, surpasser celle de la petite récompense. En effet, le délai appliqué à la grosse récompense devient minime par rapport au délai commun ajouté et est comme négligé par l'animal. Le délai commun auquel on observe une indifférence de préférence (i.e. les valeurs dégradées de la petite et de la grosse récompense sont équivalentes) correspond au point d'inversion de préférence (Figure 8B).

3. La cocaïne est-elle une grosse récompense retardée ?

Comme nous l'avons vu précédemment (I.C.1.B), la pharmacocinétique de la cocaïne est telle que, malgré son injection par les voies les plus rapides (i.e. voie intraveineuse), cette drogue est associée à un délai incompressible. Ce délai serait associé au temps nécessaire à la cocaïne pour rejoindre le cerveau, agir sur les neurones DA et induire des effets récompensants perçus par l'animal. Par ailleurs, le rat étant une espèce particulièrement impulsive (Roberts, 2002), la présence de ce délai incompressible pourrait potentiellement expliquer sa préférence indéniable pour la boisson sucrée dans notre protocole de choix par rapport aux primates, potentiellement plus « patients ».

a. *L'hypothèse du délai-drogue*

En d'autres termes, du fait de leur intolérance aux délais (Roberts, 2002), le « délai-drogue » peut conduire les animaux à choisir une option plus immédiate telle que la boisson sucrée, malgré une quantité de récompense nettement plus importante pour la cocaïne (Ahmed, 2018a). Cependant, jusqu'ici, ce délai associé à la pharmacocinétique de la cocaïne a été ignoré dans le choix et n'a été que très peu étudié. Bien que plusieurs équipes se soient attachées à évaluer la latence des effets dopaminergiques induits par une injection intraveineuse aiguë et passive de cocaïne (e.g. Mateo et al., 2004; España et al., 2008), les valeurs rapportées ne permettent pas de quantifier précisément la durée de ce délai et surtout le moment auquel l'animal le prend en compte.

Toutefois, celui-ci semble conséquent puisque l'ajout d'un délai d'une dizaine de secondes à la récompense alternative n'a fait qu'augmenter légèrement le pourcentage de choix en faveur de la drogue, sans pour autant changer la préférence des animaux, dans les expériences de choix « cocaïne » versus « boisson sucrée » (Lenoir et al., 2007). De plus, d'autres expériences de choix ont révélé que seul un délai de 60s ajouté à la récompense alternative permettait d'observer une indifférence de préférence entre l'oxycodone et des pellets de nourriture. Ce délai, déjà très long, a dû être considérablement augmenté (i.e. jusqu'à 120s) pour qu'une inversion de préférence en faveur de la drogue puisse se mettre en place (Secci et al., 2016).

Ces résultats tendent à envisager l'existence d'un délai-drogue largement supérieur à ce qui avait été formulé dans la littérature et qui confirmerait notre hypothèse.

b. Implications comportementales du délai-drogue

Par ailleurs, la présence d'un délai impacte considérablement le comportement des animaux. Il a ainsi été démontré que la présence d'un délai retardait, voire empêchait l'acquisition du comportement d'auto-administration de récompenses naturelles (Dickinson et al., 1992). En effet, les études de psychologie animale montrent que de longs intervalles entre stimulus et récompense génèrent de plus faibles associations dans l'apprentissage conditionné, en raison d'une faible contingence (Lattal and Gleeson, 1990; Dickinson et al., 1992). Or, la présence d'un signal lumineux concomitant à ce délai permet de le compenser en formant un pont temporel entre l'action opérante et l'obtention de la récompense (pour revue, voir Lattal, 2010).

Il s'avère que, lors de l'acquisition du comportement d'auto-administration, un signal est toujours associé à l'injection intraveineuse de cocaïne. La présence de ce signal neutraliserait donc les effets du délai-drogue, et permettrait aux rats d'acquérir le comportement d'auto-administration de cocaïne. Ces prédictions ont été partiellement confirmées par plusieurs expériences ayant étudié le comportement d'auto-administration de cocaïne sans signal distinctif chez des animaux naïfs (Schenk and Partridge, 2001; Keiflin et al., 2005; Schindler et al., 2011). Toutefois, ce signal serait certes nécessaire pour l'acquisition mais, en aucun cas, pour la maintenance du comportement d'auto-administration (pour revue, voir Ahmed, 2018). En effet, au fur et à mesure des séances d'auto-administration de cocaïne, les signaux périphériques intéroceptifs peuvent acquérir, grâce à la RPE, une valeur récompensante, puisque potentiellement prédicteurs des effets récompensants de la drogue (cf. partie I.C.3).

c. Comment résoudre le paradoxe du choix ?

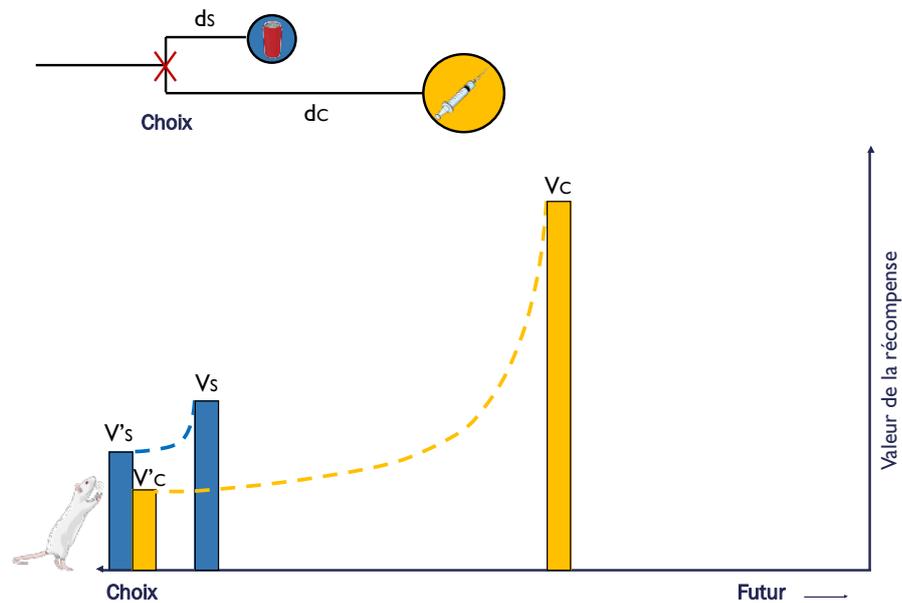
Cependant, bien que plusieurs arguments tendent à vérifier l'hypothèse du « délai-drogue » et de son impact sur le choix des rats, d'autres théories peuvent expliquer le paradoxe du choix. En effet, la quantité de récompense associée aux options alternatives telles que la boisson sucrée pourraient, par exemple, surpasser celle de la cocaïne. Selon cette hypothèse, le signal DA ne serait pas un bon prédicteur de la valeur des récompenses (Cannon and Palmiter, 2003) et d'autres systèmes de neurotransmission pourraient alors être mis en jeu, tels que le système opioïdérique (Peciña et al., 2006). Si tel est le cas, cela viendrait remettre en cause l'hypothèse dopaminergique de l'addiction.

Or, la cocaïne étant associée à un délai inhérent, il est impossible de savoir si la quantité de récompense associée à la cocaïne est bien supérieure à celle du goût sucré. L'objectif est donc de vérifier si la préférence pour la boisson sucrée est le résultat d'une faible différence de quantités de récompense

entre les deux options ou d'une intolérance des rats au délai-drogue. Cette situation peut être comparée à une équation à deux inconnues puisque nous sommes, à l'heure actuelle, incapable d'appréhender la quantité de récompense associée à la cocaïne ainsi que le délai perçu par l'animal.

Une des alternatives pour résoudre ce paradoxe est d'utiliser la procédure de l'inversion de préférence par l'ajout d'un délai commun aux deux récompenses. L'objectif est de s'abstraire du délai inhérent à l'injection intraveineuse de cocaïne qui deviendra minime par rapport au délai commun plus important. De ce fait, il sera possible d'évaluer la préférence sans que cette dernière soit influencée par le délai-drogue. Par conséquent, si la cocaïne est bien plus récompensante que la boisson sucrée, une inversion de préférence devrait progressivement se mettre en place avec l'augmentation du délai commun (Figure 9). Dans le cas contraire, l'absence d'inversion de préférence et ce, même pour des délais conséquents, devrait, nous permettre de conclure que la cocaïne n'est pas plus récompensante que la boisson sucrée pour le rat (Figure 10), ou tout du moins, que sa quantité de récompense ne surpasse pas suffisamment celle de la boisson sucrée, pour que le rat puisse passer outre les effets du délai trop conséquent qui lui est associé.

A) Choix classique



B) Choix avec ajout d'un délai commun

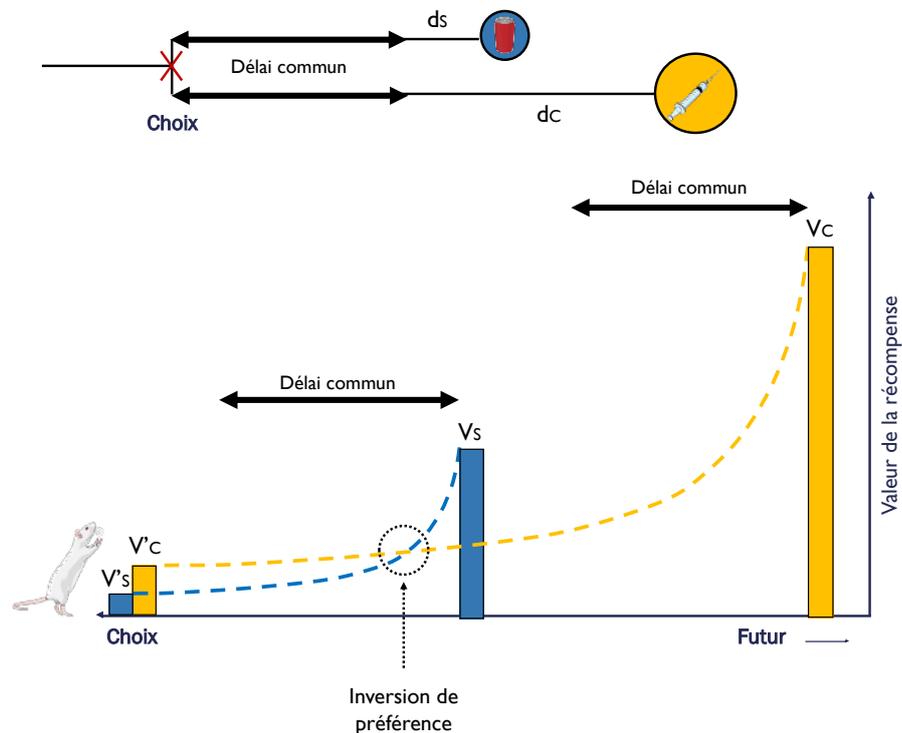
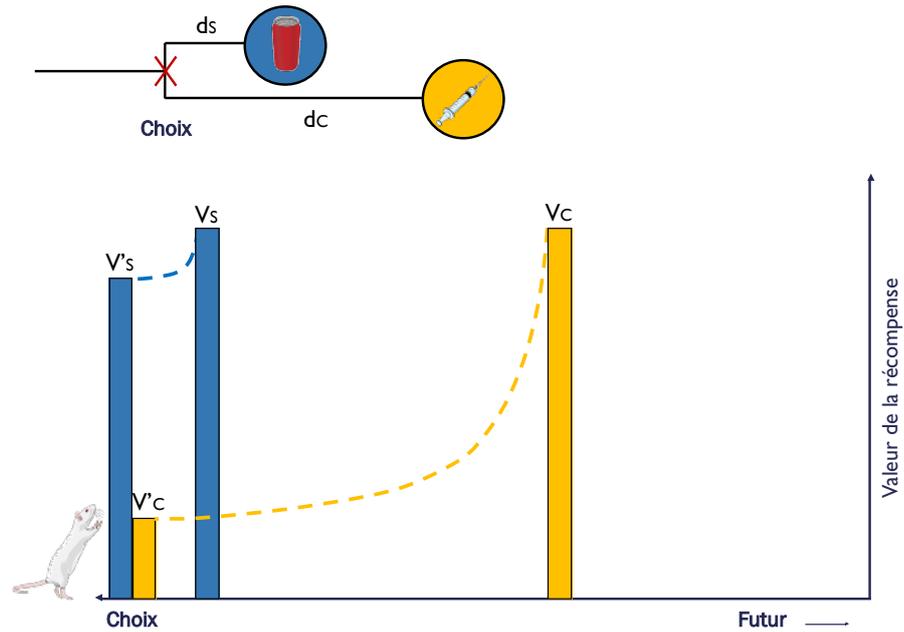


Figure 9 : Dégradation temporelle des récompenses dans un choix discret « cocaïne » vs. « boisson sucrée » si la quantité de récompense associée à la cocaïne est plus importante que celle de la boisson sucrée

A) dans le choix classique, le délai associé à la cocaïne dégrade sa valeur en dessous de celle de la boisson sucrée (quasi-immédiate) même si la quantité de récompense de la cocaïne (V_C) surpasse celle de la boisson sucrée (V_S) ; B) en ajoutant un délai commun aux deux récompenses, la valeur dégradée de la cocaïne au moment du choix (V'_C) surpasse celle de la boisson sucrée (V'_S) et une inversion de préférence se met en place.

A) Choix classique



B) Choix avec ajout d'un délai commun

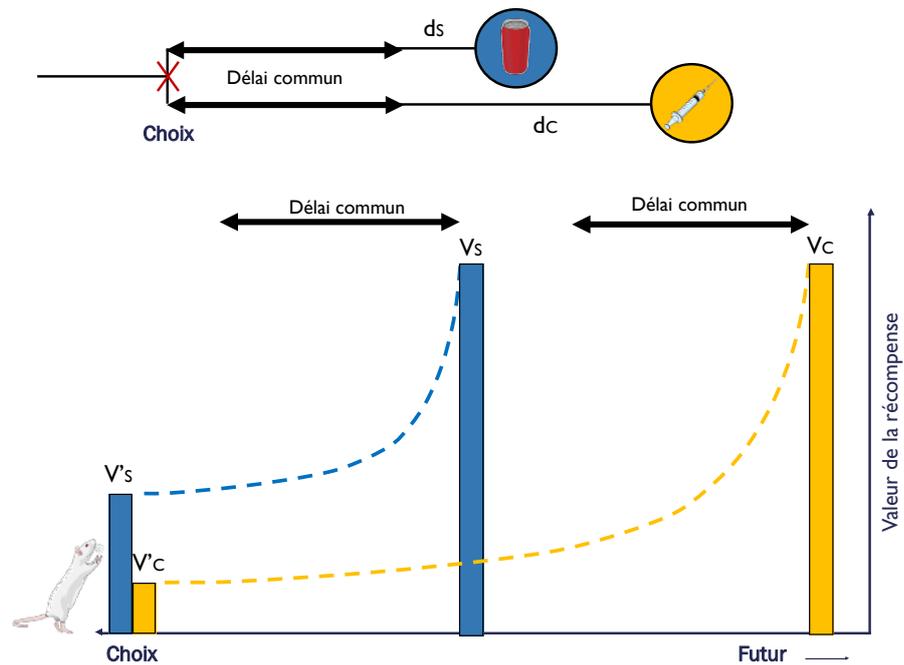


Figure 10 : Dégradation temporelle des récompenses dans un choix discret « cocaïne » vs. « boisson sucrée » si la quantité de récompense associée à la cocaïne est égale à celle de la boisson sucrée

A) La valeur dégradée de la cocaïne (V_c) ne surpasse jamais celle de la boisson sucrée (V_s) dans la procédure de choix et ce, B) même lors de l'ajout d'un délai commun ; conduisant à une préférence pour la boisson sucrée peu importe les conditions.

Objectifs de la thèse

L'objectif général de cette thèse est de vérifier si la présence du « délai-drogue » est bien à l'origine des résultats surprenants de choix obtenus précédemment chez le rat, ce qui permettrait de réconcilier ces derniers avec l'hypothèse dopaminergique de l'addiction.

1) Mesure du délai

Comme nous l'avons précédemment mentionné, bien que la communauté scientifique soit consciente de la présence d'un délai associé à la cocaïne, nous ne connaissons pas à l'heure actuelle la latence à laquelle surviennent les effets dopaminergiques de cette drogue. Afin d'en avoir un ordre d'idées, nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature de ces effets dans le NAc, suite à une injection passive aigue de cocaïne, chez le rat. Cette analyse a eu pour but d'établir une valeur moyenne du délai minimum auquel les effets précoces (i.e. effets dopaminergiques) de la cocaïne apparaissent.

2) Vérification de la prise en compte du délai par les animaux

Toutefois, malgré l'estimation d'une telle valeur, ce délai n'a de sens qu'à condition d'être pris en compte par l'animal. Or, durant l'auto-administration de cocaïne, les rats sont censés avoir perçu et acquis la présence d'un tel délai associé à la drogue. Par conséquent, le temps de réponse des animaux lors d'une omission (i.e. appui non récompensé par une dose de drogue) devrait être le reflet de ce délai. Mon deuxième objectif de thèse a donc consisté à vérifier cette prédiction comportementale liée au délai-drogue.

3) Évaluation de l'impact du délai-drogue dans le choix

Enfin, afin de s'assurer de la validité de l'hypothèse du délai-drogue, nous avons réalisé une expérience d'inversion de préférence par ajout d'un délai commun croissant. En effet, si la cocaïne est une grosse récompense retardée, l'ajout d'un délai commun conséquent aux deux options de choix devrait inverser la préférence des animaux en faveur de la drogue. Mon dernier objectif a donc consisté à confirmer que la quantité de récompense associée à la cocaïne est bien supérieure à celle de la boisson sucrée, mais qu'elle est masquée par un délai conséquent et ce, dans l'optique de réconcilier les résultats de choix obtenus chez le rat et l'hypothèse dopaminergique de l'addiction.

Résultats

Pharmacokinetics trumps pharmacodynamics during cocaine choice: a reconciliation with the dopamine hypothesis of addiction

Contexte : La cocaïne est connue pour induire des effets dopaminergiques supranormaux, par rapport aux autres récompenses dites non-drogue. Selon l'hypothèse dopaminergique de l'addiction, ces effets lui confèrent un pouvoir récompensant anormalement élevé à l'origine de son potentiel addictif, qui devrait aboutir le plus souvent à un choix en faveur de la drogue. Pourtant, lorsque des rats, préalablement exposés à la cocaïne, font face à un choix entre une dose intraveineuse de cocaïne et une récompense naturelle, ils se détournent, pour la grande majorité, de la drogue. Or, de par sa pharmacocinétique, les premiers effets de la cocaïne ne surviennent qu'après un délai qui, s'il est suffisamment long, pourrait réduire sa valeur au moment du choix. L'impact de ce délai expliquerait donc la préférence des rats pour une option moins récompensante mais plus immédiate, comme la boisson sucrée, et permettrait de réconcilier ces résultats avec l'hypothèse dopaminergique de l'addiction.

But de l'étude : L'objectif de cette étude est de démontrer l'existence d'un long délai inhérent et incompressible associé à la cocaïne et d'évaluer son impact sur la préférence du rat dans le choix.

Méthodologie : Nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature afin d'estimer la latence d'apparition des premiers effets dopaminergiques de la cocaïne. Une expérience d'auto-administration nous a ensuite permis de vérifier la prise en compte de ce délai par nos animaux à l'échelle comportementale. Nous avons enfin réalisé une expérience de choix « cocaïne » versus « boisson sucrée » avec ajout d'un délai commun afin d'annuler l'influence du délai-drogue, et d'éventuellement observé une inversion de préférence en faveur de la drogue.

Principaux résultats : Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un long délai associé à la cocaïne supérieur à une dizaine de secondes qui est pris en compte par l'animal dans le comportement d'auto-administration. Par ailleurs, l'ajout d'un délai commun aux deux récompenses a conduit à une inversion de préférence en faveur de la drogue nous permettant de valider notre hypothèse.

Conclusion : Nos résultats ont permis de réconcilier les résultats de choix avec les prédictions de l'hypothèse dopaminergique de l'addiction ; la cocaïne est associée une quantité de récompense supérieure à une alternative non-drogue mais celle-ci est masquée au moment du choix par un long délai lié à sa pharmacocinétique. Toutefois, cette étude a également révélé des lacunes quant à la connaissance de ce délai et de son impact sur le comportement des animaux.

Pharmacokinetics trumps pharmacodynamics during cocaine choice: a reconciliation with the dopamine hypothesis of addiction

Ludivine Canchy^{1,2}, Paul Girardeau³, Audrey Durand⁴, Caroline Vouillac-Mendoza^{1,2}, Serge H. Ahmed^{1,2}

¹Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, 146 rue Léo-Saignat, F-33000 Bordeaux, France ; ²CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, 146 rue Léo-Saignat, F-33000 Bordeaux, France ; ³Université de Bordeaux, UFR des Sciences Odontologiques, 146 rue Léo-Saignat, F-33000 Bordeaux, France ; ⁴Imetronic®, 156 avenue Jean Jaurès, F-33600 Pessac, France

Correspondence to:

Serge H. Ahmed, Ph.D.

Université de Bordeaux

Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR CNRS 5293

146 rue Léo Saignât, 33076 Bordeaux, France

E-mail: serge.ahmed@u-bordeaux.fr

Phone: +33 557 571 566

Fax: +33 556 900 278

Running title: Drug reward delay and preference reversal

ABSTRACT

Cocaine is known to increase brain dopamine at supranormal levels in comparison to alternative nondrug rewards. According to the dopamine hypothesis of addiction, this difference would explain, at least in part, why the latter are eventually given up in favor of continued cocaine use during the transition to addiction. Though resting on solid neuroscientific foundations, this hypothesis has nevertheless proven difficult to reconcile with research on cocaine choice in experimental animals. When facing a choice between an intravenous bolus of cocaine and a nondrug alternative (e.g., sweet water), both delivered immediately after choice, rats do not choose the drug, as would be predicted, but instead develop a strong preference for the nondrug alternative, sometimes to the exclusion of continued drug use. Here we report converging evidence that reconciles this finding with the dopamine hypothesis of addiction. Briefly, our data suggest that cocaine reward is indeed supranormal in magnitude, as postulated by the dopamine hypothesis of addiction, but is less preferred during choice because its pharmacokinetics makes it inherently more delayed than the alternative. Reframing previous drug choice studies in rats as intertemporal choice studies reveals that the discounting effects of delays spare no rewards, including supranormal ones, and that during choice, pharmacokinetics trumps pharmacodynamics. Finally, this study also reveals important gaps in our understanding of drug reward delays that need to be filled by future experimental and theoretical work.

Key-words: cocaine; addiction; choice; reward delay; preference reversal.

Cocaine is known to increase ventral striatal dopamine at supranormal levels in comparison to alternative nondrug rewards, such as, for instance, food or social reward (Di Chiara, 1999; Keiflin & Janak, 2015). According to the dopamine hypothesis of addiction, this initial difference – which persists and even becomes larger with repeated use – would explain, at least in part, why nondrug rewards are eventually given up in favor of continued cocaine use during the transition to addiction (Di Chiara, 1999; Kalivas & Volkow, 2005; Keiflin & Janak, 2015; Redish, 2004; Robinson & Berridge, 2008). Though resting on solid neuroscientific foundations, this hypothesis has nevertheless proven difficult to reconcile with research on drug choices in experimental animals that seems to show the opposite (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b). When facing a concurrent choice between taking an immediate intravenous bolus of cocaine and having immediate access to a nondrug alternative (e.g., sweet water), rats do not choose the drug, but instead develop a strong preference for the nondrug alternative, sometimes to the complete exclusion of continued drug use (Bagley et al, 2019; Cantin et al, 2010; Kearns et al, 2017; Lenoir et al, 2007; Madsen & Ahmed, 2015; Tunstall & Kearns, 2014; Tunstall & Kearns, 2015; Tunstall & Kearns, 2016; Tunstall et al, 2014). This preference has now been observed with many drugs of abuse, including heroin and methamphetamine (Caprioli et al, 2015a; Caprioli et al, 2015b; Lenoir et al, 2013b; Madsen & Ahmed, 2015; Schwartz et al, 2017; Tunstall et al, 2014; Venniro et al, 2017), with different kinds of nondrug options (Caprioli et al, 2015b; Lenoir et al, 2007; Vandaele et al, 2019; Venniro et al, 2019; Venniro et al, 2018) and also following different drug and/or behavioral histories (Cantin et al, 2010; Caprioli et al, 2015b; Lenoir et al, 2007; Madsen & Ahmed, 2015; Tunstall et al, 2014; Venniro et al, 2018).

Though this discrepancy cries out for an explanation, it has so far been largely overlooked. Recently, we proposed to resolve this discrepancy by considering some of the inherent differences that exist between drug and nondrug options, particularly in reward delays (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b). Though every effort was made in previous studies to equalize the parameters of choice between drug and nondrug rewards (e.g., same effort; same probability),

it has remained particularly difficult to equalize reward delays. Specifically, though the drug and nondrug options are both delivered immediately after a choice, pharmacokinetics prevents the drug to produce its rewarding effects immediately (Lau & Sun, 2002; Pan et al, 1991; Welling, 1986), even when rapidly infused by the intravenous route, as was the case in previous drug choice studies (i.e., typically within less than 5 s). In fact, even if the drug were delivered instantaneously to the venous blood stream, there would remain the incompressible delays of drug distribution, diffusion and action into the brain (Welling, 1986; Wise & Kiyatkin, 2011a). Thus, it is likely that cocaine reward is in fact more delayed than the nondrug reward, though by how much exactly is currently uncertain (see below).

Differences in delays between different options can exert profound influence on choice outcomes in humans and other animals (Ainslie, 1975; Mazur, 1997; Stevens & Stephens, 2010; Vanderveldt et al, 2016). In particular, rats are highly sensitive to reward delays; they typically prefer a small reward now over a larger reward that is delayed by only few seconds (Bradshaw & Szabadi, 1992; Cardinal et al, 2000; Evenden & Ryan, 1996; Logan, 1965; Peterson et al, 2015; Richards et al, 1997; van Gaalen et al, 2006). For instance, when hungry rats are facing a choice between 1 food pellet delivered immediately and 4 food pellets delivered after a delay of 20 s, they typically choose the smaller amount of food, ending up eating less (van Gaalen et al, 2006). Regardless of the mechanisms underlying these delay effects, the pharmacokinetic delays associated with cocaine reward, if sufficiently long, could thus explain rats' preference for the nondrug alternative in previous drug choice studies, without challenging the dopamine hypothesis of addiction (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b). Reframing drug choice studies as intertemporal choice studies between a delayed drug reward and an immediate nondrug alternative may reveal that the known discounting effects of delays spare no rewards, including supranormal ones, in rats.

One way to test this delayed drug reward hypothesis could be to try to equalize the delay of the two options by increasing the delay to the nondrug reward, the inverse (i.e., reducing the delay to drug reward to make it quasi-immediate) being not feasible (see also Discussion).

For instance, previous research has shown that increasing the delay to the nondrug option can increase drug choice (Lenoir et al, 2007) and eventually shift preference toward the drug (Panlilio et al, 2017; Secci et al, 2016; Venniro et al, 2018). However, without precise knowledge of the delay to drug reward, this approach remains inconclusive because we ignore when the delay added to the nondrug option becomes equal to the unknown delay to drug reward. Thus, knowing the delay to drug reward seems a prerequisite for the validity of this approach. However, as it will soon become apparent, addressing this question is not as simple as it may appear. For comparison, the delay to a nondrug reward is the time interval between a choice response and reward consumption, two observable behavioral events. For instance, with the sweet water option used in our previous choice studies, it is the time interval between the operant response and the onset of sweet water consumption in an adjacent drinking cup (Lenoir et al, 2007). Of particular note, when there is no programmed delay, this time interval is close, but not equal to 0, because it takes some time to move between the response location and the adjacent reward location (i.e., typically within 1-2 s) (Lenoir et al, 2007).

It is not easy to apply this behavioral definition to intravenous cocaine or to any other intravenous drugs of abuse for that matter. Though we know precisely when an intravenous drug infusion begins and ends (and the interval between the two is usually of few seconds), we ignore when exactly drug reward begins (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b; Aragona, 2011; Wise & Kiyatkin, 2011b). We only know from pharmacokinetics that it cannot start with the drug infusion. After a rat has made a response that triggers an immediate drug infusion, there is no observable behavior that could mark or report unambiguously the onset of the drug reward experience. We previously reported that it takes about 6 s to observe an overt behavioral reaction following the onset of an intravenous cocaine infusion (Lenoir et al, 2007), but we ignore if this reaction precedes, coincides with or even follows the onset of drug reward. As will be explained later, there may be other indirect ways to estimate this delay, but each has its own problems. Thus, the exact delay of onset of cocaine reward remains largely an unknown.

We thus need an approach to test the delayed drug reward hypothesis without prior precise knowledge of the delay to cocaine reward. Previous research has shown that when a sufficiently long delay is added both to a small, immediate reward *and* to a larger, delayed reward, rats change their preference in favor of the larger reward, as if its longer delay no longer mattered (Vanderveldt et al, 2016). For instance, in one paradigmatic experiment, a rat that preferred 2 food pellets immediately over 4 pellets delayed by 20 s reversed its preference to the larger reward when a delay of 15 s was added to the two options (Green & Estle, 2003). Importantly, this change occurred despite the fact that the larger reward was still more delayed by 20 s than the smaller one (i.e., the rat now preferred 4 pellets after 35 s over 2 pellets after 15 s) (Green & Estle, 2003). This preference reversal phenomenon has been observed in pigeons (Ainslie & Herrnstein, 1981; Beeby & White, 2013; Green et al, 1981), in rats (Bradshaw & Szabadi, 1992; Green & Estle, 2003; Ito & Asaki, 1982; Krebs & Anderson, 2012), in monkeys (Kobayashi & Schultz, 2008) and in humans (Green & Myerson, 2004; Kirby & Herrnstein, 1995), and is thought to be a consequence of hyperbolic delay discounting (Ainslie, 1975; Green & Myerson, 2004), though other plausible explanations exist (Blanchard et al, 2013; Sozou, 1998; Stevens & Stephens, 2010). Regardless of the underlying mechanisms, however, the preference reversal phenomenon suggests a unique way to test the delayed drug reward hypothesis. Thus, if cocaine reward is really larger in magnitude than sweet water reward, but is not chosen because it is more delayed, then adding a sufficiently long programmed delay to these two options should cause rats to shift their choice from sweet water to cocaine, even if the latter remains more delayed. If instead cocaine reward is not larger in magnitude than sweet water reward, then no preference reversal should be observed.

The goal of the present study was to test this unique prediction. We first conducted a systematic analysis of the literature to try to obtain more precise information on the delay of action of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters (i.e., dopamine uptake inhibition and extracellular concentrations). Though there is a debate on the exact behavioral significance of these parameters, they are arguably one of the earliest markers of cocaine reward

in the brain (Aragona, 2011; Volkow et al, 2019; Wise & Kiyatkin, 2011a). We complemented this research with a behavioral measurement approach. We reasoned that rats should learn about the delay to cocaine reward during cocaine self-administration. Therefore, their response time to a drug omission should be a reflection, albeit an indirect one, of this delay. Finally, we conducted a preference reversal experiment, as outlined above. Overall, our findings confirm the delayed drug reward hypothesis and reconcile previous drug choice studies with the dopamine hypothesis of addiction. There is little doubt that cocaine reward is supranormal in magnitude, but its inherently long delay makes it a less preferred option during choice.

Materials and Methods

Systematic analysis of the literature

Literature search strategy

We performed a systematic search of the literature for primary research articles that have reported data on the time course of the effects of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters with sufficient temporal resolution. To this end, we searched the PubMed Database from inception to January 2020 with the following search expression: “intravenous AND cocaine AND rat AND (onset* OR time-course OR acute OR kinetic* OR pharmacokinetic* OR pharmacodynamic* OR delay*)”. The scope of this initial search was relatively large in an attempt not to miss any potentially relevant article. Finally, the search was limited to studies published in the English language.

Selection criteria and additional search

In total, this search strategy allowed us to retrieve a total of 321 articles. Review articles were immediately excluded (n = 11) from the analysis along with one retracted article. The other articles (n = 309) were then reviewed and screened for inclusion or exclusion using the following selection criteria:

1. Cocaine was the drug under study;
2. Rats were the model organism under study;
3. The dependent variable was a ventral striatal dopamine parameter;
4. Cocaine was administered via a jugular vein (as in intravenous drug self-administration);
5. Cocaine was administered passively (to avoid confounding with conditioned operant response-related dopamine signals);

6. A time course was reported with sufficient temporal resolution (i.e., time intervals between successive measurements < 60 s);

In the end, 305 papers had to be excluded, leaving a total of 4 eligible papers (Figure 1). This initial search was completed with a detailed inspection of the reference lists of these eligible articles in search for additional articles that met the selection criteria. Finally, we also looked for eventual additional items using the tools “Similar articles” and “Cited by” available on the PubMed Database. This additional search allowed us to retrieve 9 additional eligible articles, amounting to a total of 13 articles for final data collection and analysis (Table 1).

Data collection

To quantify the time course of the effects of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters, we measured the following delays after onset of drug infusion: 1) delay to reach 10% of the peak effect (D10%); 2) delay to reach 50% of the peak effect (D50%); and 3) delay to reach the peak effect (D100%). D10% was used as the earliest possible proxy of the delay to cocaine reward. We initially tried to obtain these delays directly from the text of the selected research articles but it was only available in 4 articles. In the other 9 articles, we estimated it from the figures using the tool “Measure” of the software Adobe Acrobat Reader DC (Version 2018.011.20055) (see Figure 2A, for an illustration of the method). Briefly, we first measured the length of the time unit (i.e., X-axis) and the height of the unit of the dependent variable (i.e., Y-axis). We then measured the height of the peak effect from baseline (i.e., first highest point of the curve) and computed its 10% and 50% height values. Next, we located on the curve the points corresponding to these height values and draw from them a vertical line to the X-axis to obtain their corresponding length values and thus their delays. In few cases (4 cases), the recordings stopped before a peak effect was reached. We thus considered the longest time point on the X-axis as the D100% and the highest point on the Y-axis at the peak effect. Finally, in one study, only the delay to reach 20% of the final effects was reported

(Stuber et al, 2005). For convenience, however, this unique case was considered as a D10% measurement.

Behavioral experiments

General experimental procedures

Animals and Housing

A total of 83 adult male Wistar rats (225-250 g at the beginning of experiments, Charles River, Lyon, France) were used. Rats were housed in groups of 2 and were maintained in a light- (reverse light-dark cycle), humidity- ($60 \pm 20\%$) and temperature-controlled vivarium ($21 \pm 2^\circ\text{C}$). All behavioral testing occurred during the dark phase of the light-dark cycle. Food and water were freely available in the home cages throughout the duration of the experiment. Home cages were enriched with a nylon gnawing bone and a cardboard tunnel (Plexx BV, The Netherlands). 28 rats did not complete the behavioral experiments which lasted several months, thereby leaving a total of 55 rats for final analysis. Rats did not complete the experiments due to a variety of factors (e.g., failure to acquire cocaine self-administration; infection; catheter failure).

All experiments were carried out in accordance with institutional and international standards of care and use of laboratory animals [UK Animals (Scientific Procedures) Act, 1986; and associated guidelines; the European Communities Council Directive (2010/63/UE, 22 September 2010) and the French Directives concerning the use of laboratory animals (décret 2013-118, 1 February 2013)]. The animal facility has been approved by the Committee of the Veterinary Services Gironde, agreement number A33-063-922.

Surgery

Rats were surgically prepared with an indwelling Silastic catheter in the right jugular vein under deep anesthesia. Behavioral testing commenced at least 7 days after surgery. Additional

information about surgery and post-operative care can be found elsewhere (Lenoir et al, 2013a).

Apparatus

Fourteen identical operant chambers (30 x 40 x 36 cm) were used for all behavioral testing and training (Imétronic, Pessac, France). Each chamber was equipped with two retractable metal levers on opposite panels of the chamber, and a corresponding white cue light was positioned above each lever. A drinking cup was located 6.5 cm from the left of each retractable lever on the same panel and 6 cm above the grid floor. There were also two syringe pumps, one used to deliver intravenous cocaine via a Tygon infusion line tethered flexibly to the animal's catheter, the other to deliver sweet water to one of the drinking cup via Silastic tubing. Additional details about apparatus can be found elsewhere (Madsen & Ahmed, 2015).

Drugs

Cocaine hydrochloride (Coopération Pharmaceutique Française, Melun, France) was dissolved in 0.9% NaCl, filtered through a syringe filter (0.22 µm) and stored at room temperature (21 ± 2°C). Sucrose (Sigma-Aldrich, St Quentin-Fallavier, France) was dissolved in tap water at room temperature. The sweet solution was renewed each day.

Initial cocaine self-administration training

One week after intravenous surgery, rats were first habituated during two 2-h or 3-h daily sessions to the operant chambers. During habituation, no lever or light cue was presented, and rats were allowed to move freely and explore the cage. After habituation, rats were trained to press a lever to self-administer intravenous cocaine during 18-19 daily sessions on a fixed-ratio (FR) 1 time-out 20s schedule of reinforcement, as described elsewhere (Ahmed & Cador, 2006; Ahmed & Koob, 1998; Freese et al, 2018). Specifically, each FR1 response triggered

the immediate activation of the cocaine syringe pump which delivered a unit volume of 0.16 ml of a solution containing 0.25-mg cocaine over 4 s. Each daily self-administration session began with extension of one lever and ended after 3 h. The other retractable lever remained retracted. Responding on the lever triggered the immediate activation of the syringe pump that delivered the cocaine bolus and also the light cue above the extended lever for 20 s.

Specific experimental procedures

Response times to drug reward omissions

The rationale behind this test is based on well-established prior knowledge on intravenous cocaine self-administration under a FR1 schedule of reinforcement (Ahmed & Koob, 2005; Pickens et al, 1978; Wise, 1987; Yokel, 1987). Briefly, during acquisition of cocaine self-administration, rats learn that each response is rewarded by cocaine. They then use this information to regulate their intake of cocaine, probably to maintain its rewarding effects around some preferred level and also to avoid overdosing. Typically, after acquisition, they begin a session by responding at a rapid rate to load on cocaine. This initial, brief loading period is then followed by a maintenance period during which rats respond at regular intervals until the end of the session. The length of these regular intervals depends on the unit dose of cocaine available for self-administration: the larger the dose, the longer the inter-response interval. For instance, at the dose used here during training (i.e., 0.25 mg per injection), this interval lasts on average about 280 s in our experimental conditions. Importantly, during the maintenance period, rats rarely respond during the 20-s time-out period that immediately follows the rewarded response, a behavior that is also observed when the time-out period is not signaled.

The relative absence of responding during the post-response time-out period could suggest that after completion of FR1 responding, rats experience quasi-immediately cocaine reward

and/or some conditioned interoceptive drug cues. Alternatively and more in accordance with the present hypothesis, it could also indicate that rats have learned to expect that cocaine reward will only occur after a long post-response delay. One way to disentangle these two possibilities is to measure how fast rats respond after drug reward omissions during the maintenance phase of cocaine self-administration. In theory, if responding were followed immediately by cocaine reward and/or some conditioned interoceptive drug cues, then rats should rapidly detect the drug reward omission and thus respond again rapidly (i.e., within few seconds). In contrast, if they have learned that cocaine reward is associated with a long delay, then they should wait a period of time that is at least as long as the drug reward delay before responding again after a drug omission. Since it should take some time to become confident that a drug reward omission has occurred, the omission response time should be slightly longer than the real delay to cocaine reward.

To measure the omission response time, rats were initially trained to self-administer cocaine (0.25 mg per injection) during 18 sessions, as described above. Then, starting from session 19 onward, the time-out cue was removed. This was done to avoid any external influence on responding. As expected, removal of the time-out cue had no significant impact on the maintenance of cocaine self-administration (data not shown). Rats were then tested without the time-out cue during 7 additional sessions of cocaine self-administration before sessions with drug reward omissions began. These sessions were identical to preceding training sessions of cocaine self-administration, except that cocaine reward was occasionally omitted after some FR1 responses during the maintenance period, forcing rats to respond a second time to obtain it. The omission response time was the interval between these two consecutive responses. Drug reward omissions were unsignaled and occurred aperiodically after every 5-7 rewarded responses. No drug reward omissions occurred during the loading period (i.e., first 5 injections). The number of drug reward omissions was initially set to 5 per 3-h session (i.e., first 4 warming-up sessions). Subsequently, to obtain more measurements of omission response times per session, the daily session length was increased to 4.5-h which allowed to

test 8 drug reward omissions. Rats were tested under this condition during 10 consecutive sessions, amounting to a maximum of 80 measurements of omission response time per individual rat. Finally, at the end of the experiment, the unit dose of cocaine was halved (i.e., 0.125 mg instead of 0.25 mg) to double the number of injections per session and thus the number of drug reward omissions tested per session, from 8 to 16. Rats were tested with this dose during 4 consecutive sessions which allowed a maximum of 64 measurements of omission response time per individual rat. Since a change of dose affects the amount of, but not the delay to cocaine reward, this test was also used to further validate the drug reward omission procedure.

Preference reversal experiment

Alternate operant training

Rats were first trained to self-administer cocaine during 19 daily sessions, as described above. Starting from session 20 onward, they were also trained on alternate days to respond for sweet water by pressing on a different lever. In total, there were 3 sweet water training sessions alternating with 3 sessions of cocaine self-administration before choice testing (Cantin et al, 2010; Freese et al, 2018; Lenoir et al, 2007; Vandaele et al, 2016). On sweet water sessions, the lever not previously associated with cocaine (i.e., lever S) was extended to mark the onset of the session and to signal sweet water availability; the lever previously associated with cocaine (i.e., lever C) remained retracted. Responding on lever S was rewarded by a 20-s access to water sweetened with 10% sucrose delivered in the adjacent drinking cup on the same wall and was signaled by illumination of the cue-light above lever S for 20 s. Specifically, each FR1 response triggered the immediate activation of the sucrose syringe pump which filled the drinking cup with 0.08 ml of sweet water within 3 s. Additional volumes could be obtained during the remaining 17 s by contacting the cup (i.e., one volume every 2.8 s). The maximum volume that a rat could drink per 20-s access period was 0.32 ml of sweet water. The session ended after rats had earned a maximum of 30 sweet water rewards which typically occurred in less than 30 min.

Discrete-trials choice procedure

After acquisition of lever pressing for cocaine and sweet water, rats were allowed to choose during several consecutive daily sessions between lever C and lever S on a discrete-trials choice procedure. Each daily choice session consisted of 16 discrete trials, spaced by 10 min, and divided into two successive phases, sampling (4 trials) and choice (12 trials). During sampling, each trial began with the presentation of one single lever in this alternate order: C – S – C – S. Lever C was presented first to prevent an eventual drug-induced taste aversion conditioning or negative affective contrast effects (Lenoir et al, 2007). If rats responded on the available lever within 5 min, this triggered the immediate retraction of the lever, the immediate activation of the relevant syringe pump (i.e., sucrose or cocaine as described above) and the immediate illumination of the cue-light above the sampled lever for 20-s. If rats failed to respond within 5 min, the lever retracted until the next trial. Thus, during sampling, rats were allowed to evaluate each option separately before making their choice. Choice trials were identical to sampling trials, except that they began with the presentation of both levers S and C and ended with their simultaneous retraction. Rats had to respond on one of the two levers to make their choice and obtain the corresponding reward. During sampling and choice, the response requirement was set to 2 consecutive responses to avoid eventual accidental choice. A response on the alternate lever before satisfaction of the response requirement reset it. Response resetting occurred very rarely, however. Rats were tested in this discrete-trials choice procedure during 12 daily sessions before being tested with different programmed delays.

Adding a programmed delay to both options

After stabilization of preference, the same programmed delay was added to both options using a choice procedure identical to that described above. Thus, when rats responded during

sampling or choice, this triggered the immediate retraction of the lever(s) and the immediate illumination of the relevant cue-light for 20 s (+ programmed delay), but the relevant syringe pump (i.e., cocaine or sucrose) was activated only after a programmed delay. Four programmed delays were tested in the following ascending order: 10, 20, 40 and 60 s. Each delay was tested during at least 6 consecutive daily sessions until stabilization of group-average behavior (i.e., no increasing or decreasing trend across 3 consecutive sessions). In total, rats were tested during 35 consecutive sessions. The last 3 baseline choice sessions preceding testing with programmed delays served as the 0-s delay control condition.

Data analysis

All data were subjected to relevant repeated measures ANOVAs, followed by Tukey post hoc tests where relevant. Comparisons with a fixed theoretical level (e.g., 50%) were conducted using one sample t-tests. These comparisons were also used to identify for each measured delay the shortest delay that was statistically indistinguishable using a 1-s resolution. Alpha level for detecting statistical significant differences was set to $p < 0.05$. Statistical analyses were run using Statistica, version 7.1 (Statsoft Inc., Maisons-Alfort, France).

Results

Systematic analysis of the literature

A total of 13 studies ended up meeting the criteria of selection (see Table 1). Not surprisingly, all the selected studies measured the effects of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters using *in vivo* voltammetry methods which have the required temporal resolution. All recordings were either made in the core or shell of the nucleus accumbens. Among these studies, some reported several independent measurements of some delays but not of the others (e.g., in one study, there were 3 independent measurements of the D10% and D100% delays, but 0 measurement of the D50% delay). In the end, we were able to extract the following number of measurements per delay across all studies: 27 for the D10% delay, 20 for the D50% delay and 26 for the D100% delay. Missing values were due to a lack of information in the original studies. Overall, there was a relatively large heterogeneity in outcomes across the different studies and observations (Figure 2B). Regardless of the delays considered, coefficients of variation (CV) were relatively high (i.e., CVs > 60%), attaining 75% for the D10% delay which represents the earliest neurochemical proxy for the delay to cocaine reward. This heterogeneity was not related to the variation in the dose ($R^2 = 0.027$, NS) or in the duration of infusion ($R^2 = 0.106$, NS) used across the different studies (see Table 1). There was also no significant difference as a function of the nucleus accumbens subregion (i.e., core versus shell) ($F_{1,25} = 0.057$, NS). Thus, though the measurement methods in the selected studies were homogeneous, the heterogeneity in extracted data precludes any reliable inference of a definite delay to cocaine reward. Despite this limitation, we can nevertheless conclude that this delay is far from being immediate. The mean D10% delay was equal to 14.6 ± 10.3 s (mean \pm 1 standard deviation). At the other extreme, the mean D100% was equal to 58.7 ± 36.0 s. Between these two extremes, the mean D50% delay was equal to 35.0 ± 21.8 s. All these delays were significantly different from each other ($F_{2,38} = 41.37$, $p < 0.001$, post-hoc Tukey HSD p -values < 0.001). The shortest delays that were statistically indistinguishable

to the D10%, D50% and D100% delays were 11 s [$t(26) = 1.82$, $p > 0.05$], 25 s [$t(19) = 2.05$, $p > 0.05$] and 45 s [$t(25) = 1.94$, $p > 0.05$], respectively (Figure 2B).

Omission response times during cocaine self-administration

We analyzed for each individual rat the distribution of omission response times as a function of the cocaine dose available (i.e., a maximum of 80 and 64 measured times at 0.25 and 0.125 mg, respectively) (Figure 3A). Overall, for all individuals, most omission response times were relatively long and variable (CVs $> 50\%$), but they did not change significantly with the dose available (p -values > 0.05). Individual mean omission response times ranged from 24.0 to 88.1 s at the dose of 0.25 mg and from 22.6 to 113.2 at the dose of 0.125 mg. When all individual mean data were pooled, the mean omission response time of the group was 44.5 ± 16.1 s (mean ± 1 standard deviation) for the dose of 0.25 mg and 43.5 ± 22.8 s for the dose of 0.125 mg (Figure 3B). This difference was not statistically significant ($F_{1,16} = 1.89$, NS). The shortest delays that were statistically indistinguishable to these two measured delays were 37 s [$t(16) = 1.91$, $p > 0.05$] and 32 s [$t(16) = 2.08$, $p > 0.05$], respectively. Overall these omission response times are within the interval range defined by the delays D10% and D100% of the effects of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters (Figure 2B). For comparison, the mean inter-response interval during the 3 baseline sessions of cocaine self-administration preceding sessions of drug reward omissions was about 10 times longer: 277.4 ± 114.4 s (mean ± 1 standard deviation).

If the omission response time is a genuine reflection of the delay to cocaine reward, as hypothesized here, then it should increase after adding a programmed delay between the response and the drug infusion during cocaine self-administration. To test this prediction, we measured in a separate group of rats ($n = 16$) how different programmed delays influenced omission response times (6 drug reward omissions per 3.5-h session). Three programmed response-infusion delays were tested (0, 20 and 10 s, in that order), each during at least 7

consecutive sessions. Only the results obtained during the last 5 sessions of each condition were considered for analysis. Rats used in this study were initially trained to self-administer cocaine (0.25 mg per injection over 2 s) using a modified FR1 schedule. Briefly, immediately after each response, the lever was retracted for 30 s. Since most rats did not respond before that time after a drug omission, as shown above, this modification should be of little consequence on omission response times. This was indeed the case. When no programmed delay was added between the response and the drug infusion, individual mean omission response times were comparable to those measured in the previous experiment and ranged from 34.9 to 106.9 s (Figure 4A). In addition, the mean omission response time of the group was 59.0 ± 16.9 s which was also comparable to that measured previously and much shorter than the interval between rewarded responses from the same sessions (i.e., 271.0 ± 53.9 s). More importantly, adding a programmed delay between the response and the drug infusion increased the omission response time by a duration that was close, though not identical, to the added delay (i.e., + 14.5 s and + 18.3 s for the 10-s and 20-s programmed delays, respectively) ($F_{2,30} = 8.59$, $p < 0.01$, post-hoc Tukey HSD p -values < 0.01) (Figure 4B). This latter result suggests that when no programmed delay is present, the length of the omission response time should be close to the underlying delay to cocaine reward. Finally and as expected, adding a programmed delay did not affect the mean intervals between rewarded responses during testing ($F_{2,30} = 0.13$, NS).

Preference reversal experiment

As expected, when offered a choice between cocaine and sweet water, rats rapidly developed a strong preference for the latter ($F_{11,231} = 7.91$, $p < 0.01$). This preference was manifest from session 2 onward (different from the indifference level of 50%: $p < 0.05$, t-test) (Figure 5A). On the final 3 sessions, the large majority of individual rats showed either a marked preference for sweet water ($n = 19$, % cocaine choice $< 40\%$) or were indifferent ($n = 3$, % cocaine

choice between 40-60%) (Figure 5B). No individual rat showed a preference for cocaine in this study (i.e., % cocaine choice > 60%). In addition, all rats made their choice relatively rapidly (i.e., 16.5 ± 6.1 s), indicating little hesitation. Finally, the amount of sweet reward consumed per sweet water choice was maximal for all individuals (i.e., 0.32 ± 0.00 ml).

When a programmed delay was added to both options, rats became slower to make their choice and sometimes did not make a choice within the 5-min imparted time ($F_{4,84} = 16.76$, $p < 0.01$) (Figure 6A). As the result, they completed less choice trials ($F_{4,84} = 12.84$, $p < 0.01$) (Figure 6B). This outcome was expectable because adding a programmed delay to the two options should decrease both their values, thereby decreasing the choice stake. In 3 rats, the % of completed trials dropped below 25% when the delay was 40 s or higher, precluding any reliable analysis of their choice behavior at these programmed delays (Figure 6C). These rats were thus excluded, leaving a total of 19 rats for final analysis. Overall, increasing the length of the programmed delay caused rats to increase their choice of cocaine and eventually to reverse their preference for sweet water to cocaine ($F_{4,72} = 39.16$, $p < 0.01$) (Figure 7A). Preference for cocaine tended to level off above 40 s and reached statistical significance at the longest delay of 60 s (above the indifference level of 50%: $p < 0.05$, t-test). Importantly, this effect was not incidental to a reduction in the amount of sweet reward consumed per sweet water choice ($F_{4,72} = 2.24$, NS) which remained close to the maximum available even at the longest delay of 60 s (i.e., 0.30 ± 0.01 ml).

Interestingly, response latencies during sampling trials were generally congruent with and even predictive of subsequent choice behavior. Consistent with previous research (Lenoir et al, 2007), when no programmed delay was added (i.e., during baseline preference for sweet water), rats responded faster for sweet water, the preferred option, than for cocaine (2.79 ± 0.74 versus 9.32 ± 1.52 ; $F_{1,18} = 17.63$, $p < 0.01$). When a programmed delay was added to both rewards, rats became slower to respond for either reward, but the increase in response latency was steeper for sweet water than for cocaine ($F_{4,72} = 7.72$, $p < 0.01$). At the longest

programmed delay, rats now responded faster for cocaine, the now preferred reward, than for sweet water (73.52 ± 19.70 versus 123.36 ± 24.55 ; $F_{1,18} = 8.30$, $p < 0.01$). Once again, this effect was not incidental to a reduction in the amount of sweet reward consumed per sweet water sampling ($F_{4,72} = 1.98$, NS) which remained close to the maximum available even at the longest delay of 60 s (i.e., 0.30 ± 0.01 ml).

Though all rats increased their cocaine choice with increased programmed delays, 13 rats reversed their preference to cocaine at 60 s (i.e., % cocaine choice $> 60\%$) while the other 6 rats either became indifferent ($n = 4$) or continued to slightly prefer sweet water ($n = 2$) (Figure 7B). Importantly, when we looked at each of these subgroups separately, we found that the majority of rats that reversed their preference to cocaine continued to increase their cocaine choices with increased delays while the other rats did not (Subgroup: $F_{4,68} = 3.37$, $p < 0.05$). In the latter rats, cocaine choices tended instead to level off around the indifference level at 40 s. It is thus unlikely that they would have reversed their preference to cocaine at longer programmed delays (Figure 7C). The levelling-off of their cocaine choices around indifference may suggest that for these few rats, cocaine is not larger, but similar in reward magnitude than sweet water. There were no other differences between these two subgroups during choice testing. They initially acquired the same preference for sweet water and at the same rate than the majority of rats that subsequently reversed their preference to cocaine (Subgroup: $F_{1,17} = 0.01$, NS; Subgroup \times Delay: $F_{4,68} = 0.50$, NS). In addition, regardless of the programmed delays, rats that did not fully reverse their preference completed as many choice trials as rats that fully reversed their preference (Subgroup: $F_{1,17} = 0.84$; Subgroup \times Delay: $F_{4,68} = 2.40$, NS). They were also equally fast to make their choice (Subgroup: $F_{1,17} = 0.94$, NS; Subgroup \times Delay: $F_{4,68} = 2.34$, NS) and consumed the same amount of sweet reward when they happened to choose this reward (Subgroup: $F_{1,17} = 0.79$, NS; Subgroup \times Delay: $F_{4,68} = 0.64$, NS).

Discussion

As expected, the systematic analysis of the literature on the delays of action of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine parameters has revealed that these delays are relatively long, probably of the order of tens of seconds, as was suggested previously (Wise & Kiyatkin, 2011b). However, the analyzed data were relatively heterogeneous across studies which prevented us from inferring a specific delay. We could not relate this heterogeneity to nucleus accumbens subdivisions (i.e., core versus shell) or to variation in cocaine doses and infusion durations across studies. The latter finding was expectable from known cocaine pharmacokinetics (Pan et al, 1991), at least within the range of infusion durations considered here (see Table 1). We thus tried to complement this research with a behavioral approach which used rats' response time to drug reward omissions as a reflection of the delay to cocaine reward. Overall, this approach confirmed that the delay to cocaine reward is likely tens of seconds long, though once again data heterogeneity, both between- and within-subject, precluded any inference of a definite delay. Finally, having obtained sufficient converging evidence that cocaine is likely a long delayed reward, we conducted a preference reversal experiment in rats that were choosing between cocaine and sweet water. Adding a programmed delay to these two options caused all rats to increase their choice of cocaine and a large majority of them to shift their preference from sweet water to cocaine. Taken together, this research confirms the delayed drug reward hypothesis (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b) and offers a reconciliation of previous cocaine choice studies in rats and the dopamine hypothesis of addiction (Di Chiara, 1999; Kalivas & Volkow, 2005; Keiflin & Janak, 2015; Redish, 2004; Robinson & Berridge, 2008). Thus, for most rats, cocaine reward is supranormal in magnitude, but its inherently longer delay makes it a less desirable option during choice in comparison to smaller, sooner nondrug rewards. Since the delay to cocaine reward is imposed by pharmacokinetics, this also suggests that during choice, pharmacokinetics can trump pharmacodynamics, a conclusion

that should be taken more into account in future research, notably when comparing drug versus nondrug rewards.

Thus, previous drug choice studies in rats were likely intertemporal choice studies between a delayed drug reward and an immediate nondrug alternative. A major difference with more classic intertemporal choice studies, however, is that the delay to cocaine reward is less accessible and modifiable than the delay of a typical larger, longer nondrug reward is. As explained above, we have evidence that the delay to cocaine reward is relatively long, but we ignore its exact length, mainly because our available data are indirect and relatively heterogeneous. We can prolong the delay to cocaine reward by retarding a drug infusion, but we cannot shorten it, at least not sufficiently to make it as immediate as a nondrug reward alternative can be. For instance, in a previous study, we reduced the duration of intravenous cocaine infusion from 4 s (which is the duration of infusion used in our drug choice studies, including the present study) to 1 s, but this had no observable impact on drug choice outcomes (unpublished findings). This negative finding was not unexpected, however, since the duration of infusion should have little effect on the time course of drug concentration in the body and the brain, and thus on the delay to cocaine reward, except, of course, when the infusion duration is excessively long (Pan et al, 1991). Thus, it is not possible to offer rats a drug reward with either a known delay or no delay at all, a limitation that considerably restricts our ability to compare drug rewards with nondrug rewards. This analysis identifies an unforeseen gap in our knowledge on drug reward that needs to be filled by new research.

According to the delayed drug reward hypothesis, if one were able to offer cocaine reward without a delay, all rats should choose cocaine and this regardless of the magnitude of the immediate nondrug option available. One way to resolve this problem could be to train rats to self-administer cocaine directly into the ventral striatum via chronic intracerebral cannula (Goeders & Smith, 1987). However, there is little certitude that the rewarding effects of intrastriatal cocaine will reproduce appropriately the rewarding effects of intravenous cocaine

which also increases dopamine levels in several other reward-related brain regions. This factor may explain, at least in part, why intra-striatal cocaine was found in previous research to support only weakly self-administration in rats (Carlezon et al, 1995; Goeders & Smith, 1983; Rodd-Henricks et al, 2002). Thus, if rats were offered a choice between intravenous cocaine and intrastriatal cocaine, it is not sure that they would prefer the intracranial route. This analysis nevertheless raises a number of theoretical issues worth pursuing in future research.

There is, however, an alternative approach that may reproduce the rewarding effects of intravenous cocaine reward perhaps more accurately and equally rapidly than direct intracerebral infusions of cocaine. It consists of using optogenetics to photostimulate selectively and quasi-immediately midbrain dopamine neurons (Pascoli et al, 2018; Pascoli et al, 2015), thereby increasing dopamine levels in several brain regions, like intravenous cocaine does but more rapidly. Using this approach, it has recently been found that photostimulation of midbrain dopamine neurons is about 4 times more addictive than intravenous cocaine in mice (Pascoli et al, 2018; Pascoli et al, 2015). Specifically, a large majority of mice (i.e., 70%) developed addition-like behavior to photostimulation of midbrain dopamine neurons while only a minority (i.e., less than 20%) developed this behavior to intravenous cocaine (Pascoli et al, 2015). In addition, when mice were offered a concurrent choice between photostimulation of midbrain dopamine neurons and a normally highly rewarding palatable drink, virtually all of them chose the dopamine neuron stimulation nearly exclusively (C. Lüscher, personal communication). Thus, when the effects of cocaine on brain dopamine levels are reproduced but without the long delays, animals show a strong preference toward them, as predicted by the delayed drug reward hypothesis (Ahmed, 2018a; Ahmed, 2018b). This interpretation also predicts that if given a choice, mice should choose photostimulation of midbrain dopamine neurons over intravenous cocaine – a prediction that remains to be tested. Importantly, this interpretation does not exclude other possible explanations. For instance, the lower addictive effects of cocaine in comparison to photostimulation of midbrain dopamine neurons may also be due to its action

on other neurotransmitters in the brain that could mitigate its action on dopamine (Lüscher et al, 2020).

As explained in the Introduction, the delayed drug reward hypothesis was initially developed to explain why rats prefer nondrug reward over intravenous drug reward and reconcile this finding with the dopamine hypothesis of addiction. It is not clear, however, how this hypothesis can also explain the behavior of cocaine-preferring rats that are sometimes observed, though not always (e.g., present study), in drug choice studies (Ahmed, 2010; Ahmed et al, 2013). For instance, when we pooled all our cocaine choice experiments, we found that the prevalence of cocaine-preferring rats was about 10% (Cantin et al, 2010). This prevalence did not increase significantly after extended access to and escalation of cocaine self-administration (Cantin et al, 2010), suggesting that cocaine preference may be a preexisting individual trait. This interpretation is consistent with subsequent research on the neuronal correlates that predict individual drug preferences in rats (Guillem & Ahmed, 2018). What distinguishes drug-preferring rats from the majority of nondrug-preferring ones remains currently poorly understood, however. We previously suggested that these individuals may be homologous to the minority of cocaine users who go on to develop addiction in humans (Ahmed, 2010; Ahmed et al, 2013). However, the delayed drug reward hypothesis suggests another, more counterintuitive possibility. Cocaine-preferring rats could simply be less sensitive to long reward delays compared to the majority of rats. If true, they should also behave less impulsively in other intertemporal choice settings, choosing more often the larger, more delayed options than the other rats. In other words, low choice impulsivity would predispose to greater drug choice in rats. Obviously, this is the opposite of what we know about the relationship between choice impulsivity and vulnerability to drug use and addiction in people (Bickel et al, 2014; de Wit, 2009; Rung et al, 2019; Volkow & Baler, 2015). People who behave less impulsively in intertemporal choice settings are less, not more, vulnerable to use drugs and go on to develop addiction. Clearly, further research is needed to resolve this apparent translational gap

between rats and humans [for additional discussion of this translational gap, see (Ahmed, 2018b; Ahmed, 2019)].

In conclusion, the present study provides strong evidence for the delayed drug reward hypothesis and offers a reconciliation of cocaine choice studies in rats and the dopamine hypothesis of addiction. Thus, for most rats, cocaine reward is supranormal in magnitude, but its inherently long delay makes it a less preferred desirable option during choice in comparison to nondrug rewards. Since the delay to cocaine reward is imposed by pharmacokinetics, this suggests that pharmacokinetics can trump pharmacodynamics in drug self-administration studies, a conclusion that should be taken more into account in future research, notably when comparing drug versus nondrug rewards. Finally, this study also reveals several important knowledge gaps, notably in our understanding of drug reward delays, that need to be filled by future experimental and theoretical research.

Acknowledgements

We thank Christophe Bernard, Mathieu Louvet and Eric Wattelet for administrative assistance. We also thank Drs. Karine Guillem, Magalie Lenoir and Youna Vandaele for their helpful comments on a previous version of the manuscript.

Funding and Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest. This work was supported by the French Research Council (CNRS), the Université de Bordeaux, the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) and the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM DPA20140629788).

References

- 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 (2018a) Individual decision-making in the causal pathway to addiction: contributions and limitations of rodent models. *Pharmacol Biochem Behav* **164**: 22-31
- Ahmed SH (2018b) Trying to make sense of rodents' drug choice behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **87**: 3-10
- Ahmed SH (2019) "A walk on the wild side" of addiction: the history and significance of animal models. In *The Routledge Handbook of Philosophy and Science of Addiction*, Pickard H, Ahmed SH (eds), pp 192-204. New York: Routledge
- Ahmed SH, Cador M (2006) Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology* **31**: 563-571
- 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 (2005) Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology (Berl)* **180**: 473-490
- Ahmed SH, Lenoir M, Guillem K (2013) Neurobiology of addiction versus drug use driven by lack of choice. *Curr Opin Neurobiol* **23**: 581-587
- Ainslie G (1975) Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull* **82**: 463-496
- Ainslie GW, Herrnstein RJ (1981) Preference reversal and delayed reinforcement. *Animal Learning and Behavior* **9**: 476-482
- Aragona BJ (2011) The regional specificity of rapid actions of cocaine. *Nature Reviews Neuroscience* **12**: 700
- Aragona BJ, Cleaveland NA, Stuber GD, Day JJ, Carelli RM, Wightman RM (2008) Preferential enhancement of dopamine transmission within the nucleus accumbens shell by cocaine is attributable to a direct increase in phasic dopamine release events. *The Journal of Neuroscience* **28**: 8821-8831
- Bagley JR, Adams J, Bozadjian RV, Bubalo L, Ploense KL, Kippin TE (2019) Estradiol increases choice of cocaine over food in male rats. *Physiol Behav* **203**: 18-24
- Beeby E, White KG (2013) Preference reversal between impulsive and self-control choice. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* **99**: 260-276
- Bickel WK, Koffarnus MN, Moody L, Wilson AG (2014) The behavioral- and neuro-economic process of temporal discounting: A candidate behavioral marker of addiction. *Neuropharmacology* **76 Pt B**: 518-527
- Blanchard TC, Pearson JM, Hayden BY (2013) Postreward delays and systematic biases in measures of animal temporal discounting. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**: 15491-15496

Bradshaw CM, Szabadi E (1992) Choice between delayed reinforcers in a discrete-trials schedule: The effect of deprivation level. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* **44B**: 1-16

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

Caprioli D, Venniro M, Zeric T, Li X, Adhikary S, Madangopal R, Marchant NJ, Lucantonio F, Schoenbaum G, Bossert JM, Shaham Y (2015a) Effect of the Novel Positive Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 2 AZD8529 on Incubation of Methamphetamine Craving After Prolonged Voluntary Abstinence in a Rat Model. *Biol Psychiatry*

Caprioli D, Zeric T, Thorndike EB, Venniro M (2015b) Persistent palatable food preference in rats with a history of limited and extended access to methamphetamine self-administration. *Addict Biol*

Cardinal RN, Robbins TW, Everitt BJ (2000) The effects of d-amphetamine, chlórdiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **152**: 362-375

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

Cheer JF, Wassum KM, Sombors LA, Heien MLAV, Ariansen JL, Aragona BJ, Phillips PEM, Wightman RM (2007) Phasic dopamine release evoked by abused substances requires cannabinoid receptor activation. *The Journal of Neuroscience* **27**: 91-795

de Wit H (2009) Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol* **14**: 22-31

Di Chiara G (1999) Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* **375**: 13-30

Dreyer JK, Vander Weele CM, Lovic V, Aragona BJ (2016) Functionally Distinct Dopamine Signals in Nucleus Accumbens Core and Shell in the Freely Moving Rat. *The Journal of Neuroscience* **36**: 98-112

España RA, Roberts DCS, Jones SR (2008) Short-acting cocaine and long-acting GBR-12909 both elicit rapid dopamine uptake inhibition following intravenous delivery. *Neuroscience* **155**: 250-257

Evenden JL, Ryan CN (1996) The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* **128**: 161-170

Freese L, Durand A, Guillem K, Ahmed SH (2018) Pre-trial cocaine biases choice toward cocaine through suppression of the nondrug option. *Pharmacol Biochem Behav* **173**: 65-73

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

Goeders NE, Smith JE (1987) Intracranial self-administration methodologies. *Neuroscience and Biobehavioral Review* **11**: 319-329

Gratton A, Wise RA (1994) Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *The Journal of Neuroscience* **14**: 4130–4146

Green L, Estle SJ (2003) Preference reversals with food and water reinforcers in rats. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* **79**: 233-242

Green L, Fisher EBJ, Perlow S, Sherman L (1981) Preference reversal and self-control: choice as a function of reward amount and delay. *Behaviora analysis letters* **1**: 43-51

Green L, Myerson J (2004) A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull* **130**: 769-792

Guillem K, Ahmed SH (2018) Preference for Cocaine is Represented in the Orbitofrontal Cortex by an Increased Proportion of Cocaine Use-Coding Neurons. *Cerebral cortex* **28**: 819-832

Heien MLAV, Khan AS, Ariansen JL, Cheer JF, Phillips PEM, Wassum KM, Wightman RM (2005) Real-time measurement of dopamine fluctuations after cocaine in the brain of behaving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**: 10023–10028

Ito M, Asaki K (1982) Choice behavior of rats in a concurrent-chains schedule: amount and delay of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* **37**: 383-392

Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* **162**: 1403-1413

Kearns DN, Kim JS, Tunstall BJ, Silberberg A (2017) Essential values of cocaine and non-drug alternatives predict the choice between them. *Addict Biol* **22**: 1501-1514

Keiflin R, Janak PH (2015) Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron* **88**: 247-263

Kirby KN, Herrnstein RJ (1995) Preference reversals due to myopic discounting of delayed reward. *Psychological Science* **6**: 83-89

Kobayashi S, Schultz W (2008) Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience* **28**: 7837-7846

Krebs CA, Anderson KG (2012) Preference reversals and effects of d-amphetamine on delay discounting in rats. *Behavioural Pharmacology* **23**: 228-240

Lau CE, Sun L (2002) The pharmacokinetic determinants of the frequency and pattern of intravenous cocaine self-administration in rats by pharmacokinetic modeling. *Drug Metabolism and Disposition* **30**: 254-261

Lenoir M, Augier E, Vouillac C, Ahmed SH (2013a) 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 (2013b) Extended heroin access increases heroin choices over a potent nondrug alternative. *Neuropsychopharmacology* **38**: 1209-1220

Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH (2007) Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* **2**: e698

Logan FA (1965) Decision making by rats: delay versus amount of reward. *Journal of comparative physiology and psychology* **59**: 1-12

Lüscher C, Robbins TW, Everitt BJ (2020) The transition to compulsion in addiction. *Nature Reviews Neuroscience* **21**: 247-263

Madsen HB, Ahmed SH (2015) Drug versus sweet reward: greater attraction to and preference for sweet versus drug cues. *Addict Biol* **20**: 433-444

Mateo Y, Budygin EA, Morgan D, Roberts DCS, Jones SR (2004) Fast onset of dopamine uptake inhibition by intravenous cocaine. *European Journal of Neuroscience* **20**: 2838–2842

Mazur JE (1997) Choice, delay, probability, and conditioned reinforcement. *Animal Learning and Behavior* **25**: 131-147

Pan HT, Menacherry S, Justice JB, Jr. (1991) Differences in the pharmacokinetics of cocaine in naive and cocaine-experienced rats. *Journal of Neurochemistry* **56**: 1299-1306

Panlilio LV, Secci ME, Schindler CW, Bradberry CW (2017) Choice between delayed food and immediate opioids in rats: treatment effects and individual differences. *Psychopharmacology (Berl)* **234**: 3361-3373

Pascoli V, Hiver A, Van Zessen R, Loureiro M, Achargui R, Harada M, Flakowski J, Lüscher C (2018) Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature* **564**: 366-371

Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Luscher C (2015) Sufficiency of Mesolimbic Dopamine Neuron Stimulation for the Progression to Addiction. *Neuron* **88**: 1054-1066

Peterson JR, Hill CC, Kirkpatrick K (2015) Measurement of impulsive choice in rats: same- and alternate-form test-retest reliability and temporal tracking. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* **103**: 166-179

Pickens R, Meisch RA, Thompson T (1978) Drug self-administration: an analysis of the reinforcing effects of drugs. In *Handbook of Psychopharmacology: Drugs of Abuse*, Iversen LL, Iversen, S.D., Solomon, S.H. (ed), pp 1-37. New York: Plenum Press

Redish AD (2004) Addiction as a computational process gone awry. *Science* **306**: 1944-1947

Richards JB, Mitchell SH, De Wit H, Seiden LS (1997) Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* **67**: 353-366

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

Rodd-Henricks ZA, McKenzie DL, Li TK, Murphy JM, McBride WJ (2002) Cocaine is self-administered in the shell but not the core of the nucleus accumbens of Wistar rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **303**: 1216-1226

Rung JM, Peck S, Hinnenkamp JE, Preston E, Madden GJ (2019) Chaging delay discounting and impulsive choice: Implications for addictions, prevention, and human health. *Perspectives on Behavior Science* **42**: 397

Samaha A-N, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F, Robinson TE (2004) The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *The Journal of Neuroscience* **24**: 6362–6370

Schwartz LP, Kim JS, Silberberg A, Kearns DN (2017) Heroin and saccharin demand and preference in rats. *Drug Alcohol Depend* **178**: 87-93

Secci ME, Factor JA, Schindler CW, Panlilio LV (2016) Choice between delayed food and immediate oxycodone in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **233**: 3977-3989

Singer BF, Bryan MA, Popov P, Robinson TE, Aragona BJ (2017) Rapid induction of dopamine sensitization in the nucleus accumbens shell induced by a single injection of cocaine. *Behav Brain Res* **324**: 66–70

Somers LA, Beyene M, Carelli RM, Wightman RM (2009) Synaptic overflow of dopamine in the nucleus accumbens arises from neuronal activity in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience* **29**: 1735–1742

Sozou PD (1998) On hyperbolic discounting and uncertain hazard rates. *Proceedings of the Royal Society B* **265**: 2015-2020

Stevens JE, Stephens DW (2010) The adaptive nature of impulsivity. In *Impulsivity: The Behavioral and Neurological Science of Discounting*, Madden GJ, Bickel WK (eds), pp 361-388. Washington, DC: American Psychological Association

Stuber GD, Roitman MF, Phillips PEM, Carelli RM, Wightman RM (2005) Rapid dopamine signaling in the nucleus accumbens during contingent and noncontingent cocaine administration. *Neuropsychopharmacology* **30**: 853–863

Tunstall BJ, Kearns DN (2014) Reinstatement in a cocaine versus food choice situation: reversal of preference between drug and non-drug rewards. *Addict Biol* **19**: 838-848

Tunstall BJ, Kearns DN (2015) Sign-tracking predicts increased choice of cocaine over food in rats. *Behav Brain Res* **281**: 222-228

Tunstall BJ, Kearns DN (2016) Cocaine can generate a stronger conditioned reinforcer than food despite being a weaker primary reinforcer. *Addict Biol* **21**: 282-293

Tunstall BJ, Riley AL, Kearns DN (2014) Drug specificity in drug versus food choice in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol* **22**: 364-372

van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer ANM, Vanderschuren LJMJ (2006) Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biological Psychiatry* **60**: 66-73

Vandaele Y, Cantin L, Serre F, Vouillac-Mendoza C, Ahmed SH (2016) Choosing Under the Influence: A Drug-Specific Mechanism by Which the Setting Controls Drug Choices in Rats. *Neuropsychopharmacology* **41**: 646-657

Vandaele Y, Vouillac-Mendoza C, Ahmed SH (2019) Inflexible habitual decision-making during choice between cocaine and a nondrug alternative. *Translational psychiatry* **9**: 109

Vanderveldt A, Oliveira L, Green L (2016) Delay discounting: Pigeon, rat, human – does it matter? . *Journal of experimental psychology: animal learning and cognition* **42**: 141-162

Veniro M, Caprioli D, Zhang M, Whitaker LR, Zhang S, Warren BL, Cifani C, Marchant NJ, Yizhar O, Bossert JM, Chiamulera C, Morales M, Shaham Y (2017) The Anterior Insular Cortex-->Central Amygdala Glutamatergic Pathway Is Critical to Relapse after Contingency Management. *Neuron* **96**: 414-427 e418

Veniro M, Russell TI, Zhang M, Shaham Y (2019) Operant Social Reward Decreases Incubation of Heroin Craving in Male and Female Rats. *Biol Psychiatry* **86**: 848-856

Veniro M, Zhang M, Caprioli D, Hoots JK, Golden SA, Heins C, Morales M, Epstein DH, Shaham Y (2018) Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models. *Nat Neurosci*

Volkow ND, Baler RD (2015) NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci* **38**: 345-352

Volkow ND, Michaelides M, Baler R (2019) The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev* **99**: 2115-2140

Welling PG (1986) *Pharmacokinetics: Processes and mathematics*, Vol. 185, Washington, DC: American Chemical Society.

Wightman RM, Heien MLAV, Wassum KM, Sombers LA, Aragona BJ, Khan AS, Ariansen JL, Cheer JF, Phillips PEM, Carelli RM (2007) Dopamine release is heterogeneous within microenvironments of the rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience* **26**: 2046–2054

Wise RA (1987) Intravenous drug self-administration: a special case of positive reinforcement. In *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*, Bozarth MA (ed), pp 117-141. New York: Springer-Verlag

Wise RA, Kiyatkin EA (2011a) Differentiating the rapid actions of cocaine. *Nat Rev Neurosci* **12**: 479-484

Wise RA, Kiyatkin EA (2011b) On the speed of cocaine. *Nature Reviews Neuroscience* **12**: 700

Yokel RA (1987) Intravenous self-administration: response rates, the effects of pharmacological challenges, and drug preference. In *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*, Bozarth MA (ed), pp 1-33. New York: Springer-Verlag

Yorgason JT, Jones SR, España RA (2011) Low and high affinity dopamine transporter inhibitors block dopamine uptake within 5 sec of intravenous injection. *Neuroscience*. *Neuroscience* **182**: 125–132

Table 1. Selected articles after systematic analysis of the literature

References	# Obs	Infusion (s)	Dose (mg/kg)	DA parameters	NAC region	Meth ods
Aragona et al. 2008	4	6	2	[DA]	Shell & Core	FSC V
Cheer et al. 2007	1	20	3	[DA]	Shell	FSC V
Dreyer et al. 2016	2	6	3	[DA]	Shell & Core	FSC V
Espana et al. 2008	3	2	0.75 - 3	DA UI	Core	FSC V
Gratton & Wise 1994	1	10	0.7 - 1	[DA]	Core	FSC V
Heien et al. 2005	4	20	0.3 - 3	[DA]	Shell	FSC V
Mateo et al. 2004	2	2	1.5	[DA] and DA UI	Core	FSC V
Samaha et al. 2004	1	5	2	DA UI	Core	CV
Singer et al. 2017	2	3	1	[DA]	Shell	FSC V
Somers et al. 2009	4	5	3	[DA]	Shell	FSC V
Stuber et al. 2005	1	6	0.3	[DA]	Core	FSC V
Wightman et al. 2007	1	20	1	[DA]	Shell	FSC V
Yorgason et al. 2011	1	2	1.5	DA UI	Core	FSC V

Each selected article is referenced in the reference list (Aragona et al, 2008; Cheer et al, 2007; Dreyer et al, 2016; España et al, 2008; Gratton & Wise, 1994; Heien et al, 2005; Mateo et al, 2004; Samaha et al, 2004; Singer et al, 2017; Somers et al, 2009; Stuber et al, 2005; Wightman et al, 2007; Yorgason et al, 2011). The number of observations (# Obs) corresponds to the number of independent measurements reported in the referenced article. The table also shows the range of infusion durations and doses used across the different studies. Dopamine concentration [DA] or dopamine uptake inhibition (DA UI) was measured in either the core or shell of the nucleus accumbens using *in vivo* fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) or more rarely continuous voltammetry (CV).

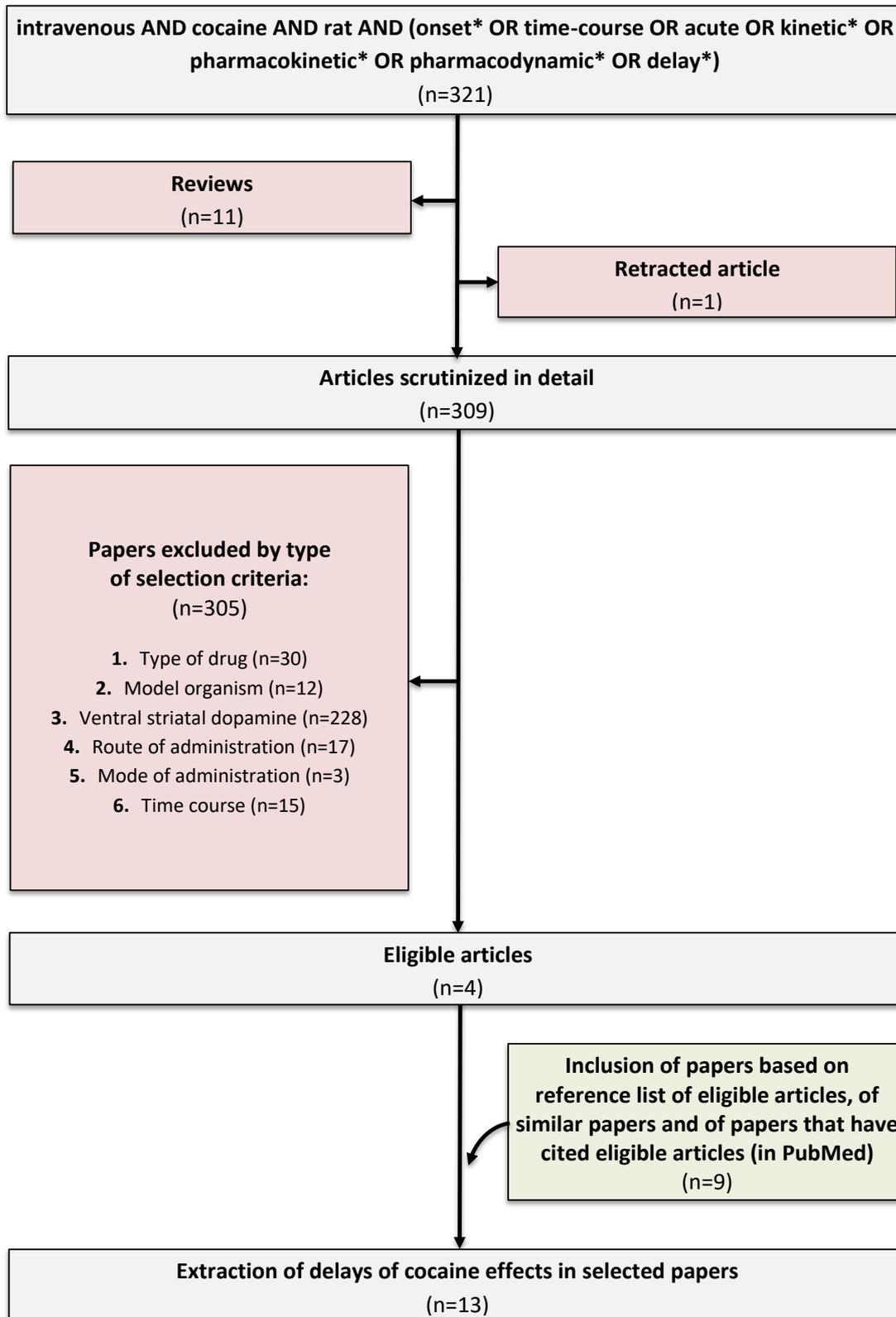


Figure 1: Systematic analysis of the literature. This diagram represents the search and selection process of the primary research articles that were used for extraction of delays of cocaine effects on ventral striatal dopamine. In the end, 13 articles were retrieved that met the selection criteria of this study.

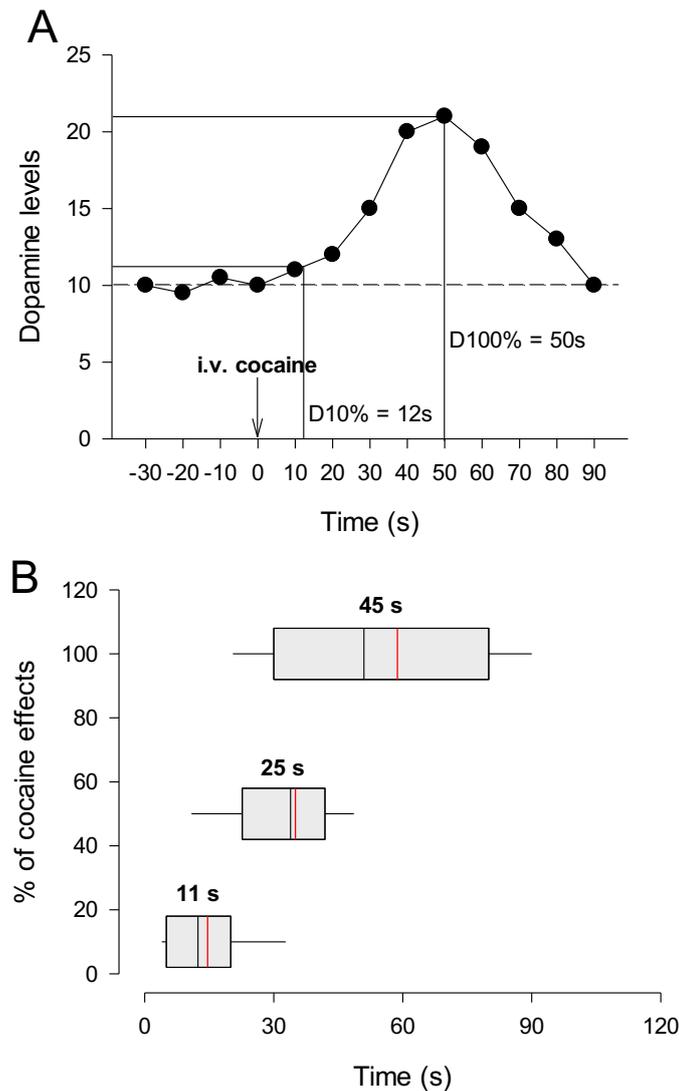


Figure 2: Delays of effects of intravenous cocaine on ventral striatal dopamine. A. Schematic illustration showing how D10% and D100% delays were extracted from a figure in a paper selected from the literature. The curve in the figure represents the time course of the effects of cocaine on ventral striatal dopamine levels. First, the units of each axis were converted in distance. On the horizontal time axis, the onset of the cocaine injection (downward arrow) was used as the origin. A horizontal baseline was then traced from which the height and length of the peak effect (i.e., 100%) were measured. Next, a second horizontal line was traced above the baseline, at a height corresponding to 10% of the peak height. The length of the point of intersection of this 10% line with the curve was then measured. Finally, the lengths of the 10% and 100% effects were converted back in the corresponding time units to obtain the D10% and D100% delays (12 and 50 s, respectively, in the example). A similar method was used to measure the D50% delay (not shown). **B.** Box plots for all estimated delays of effects (i.e., D10%, D50% and D100%). Boxes represent the first, second (i.e., median) and third quartiles; vertical red lines within boxes represent the means; error bars represent the 5 and 95 percentiles. The corresponding statistically indistinguishable shortest delays are indicated above each box.

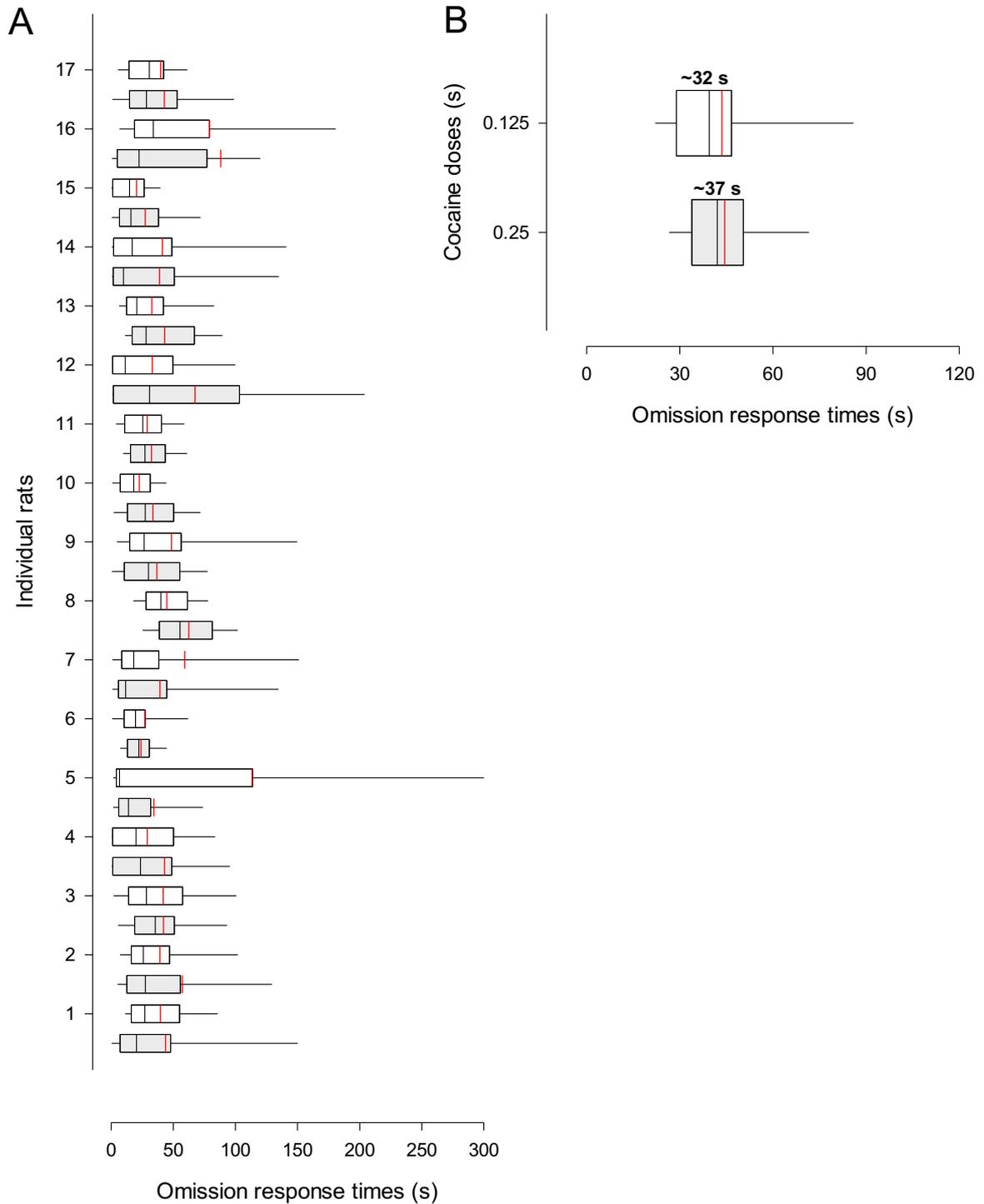


Figure 3: Omission response times during intravenous cocaine self-administration.
A. Box plots of omission response times for each individual ($n = 17$) at doses 0.25 mg (light grey) and 0.125 mg (white). Boxes represent the first, second (i.e., median) and third quartiles; vertical red lines within boxes represent the means; error bars represent the 5 and 95 percentiles. **B.** Box plots of all individual mean omission response times at doses 0.25 mg (light grey) and 0.125 mg (white). The corresponding statistically indistinguishable shortest delays are indicated above each box.

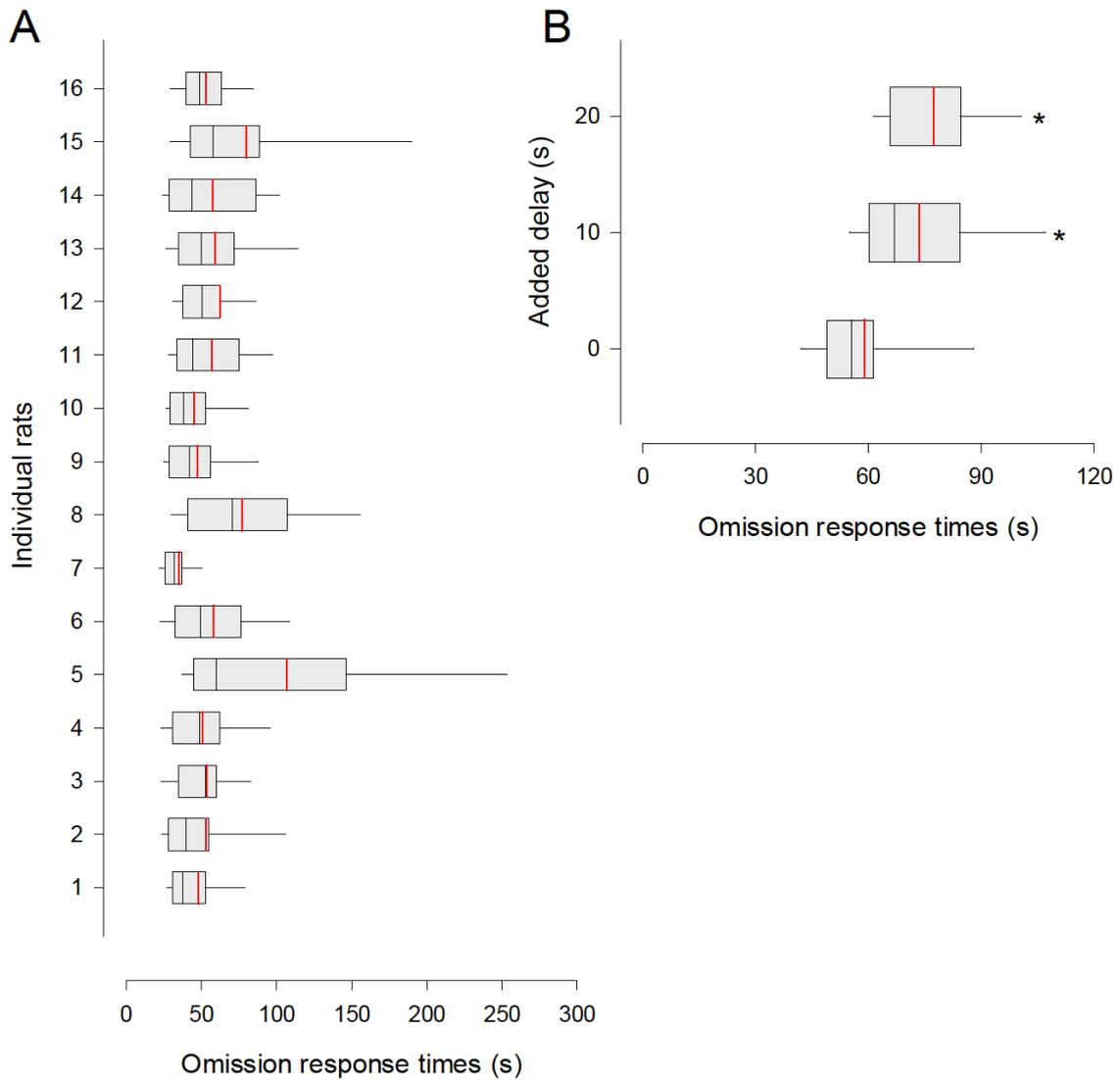


Figure 4: Effects of adding a programmed drug delay on omission response times. **A.** Box plots of omission response times for each individual ($n = 16$) at the control 0-s delay. Boxes represent the first, second (i.e., median) and third quartiles; vertical red lines within boxes represent the means; error bars represent the 5 and 95 percentiles. **B.** Box plots of all individual mean omission response times as a function of the added delay. * different from added 0-s delay, post-hoc Tukey p -value < 0.05 .

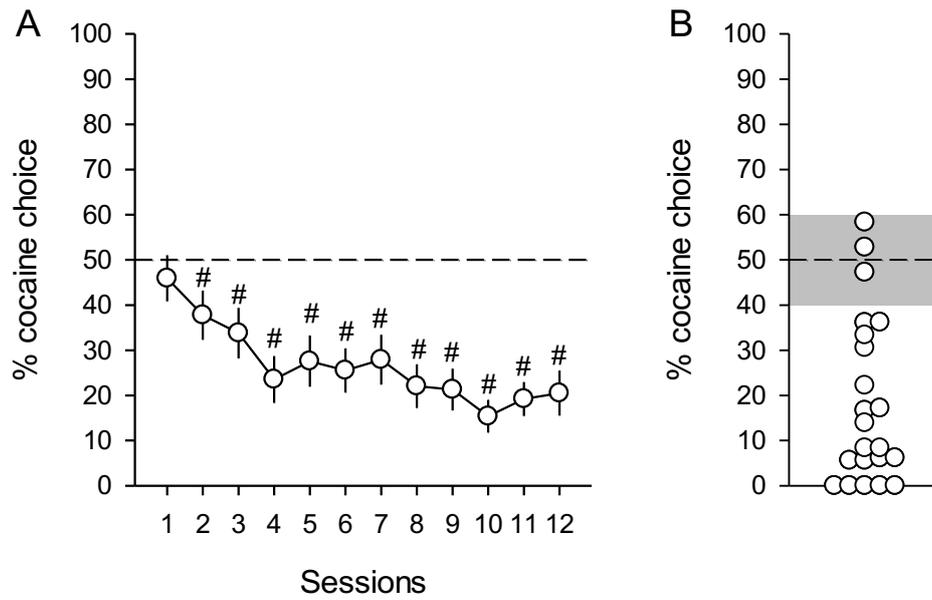


Figure 5: Preference for sucrose over cocaine during choice. A. Mean (\pm s.e.m.) percentage of cocaine choice across sessions. The horizontal dotted line represents indifference level. # different from indifference, t-test p-values < 0.05 . **B.** Average individual preferences over the last 3 choice sessions. Each point represents a different individual ($n = 22$). The grey zone represents $\pm 10\%$ around the indifference level.

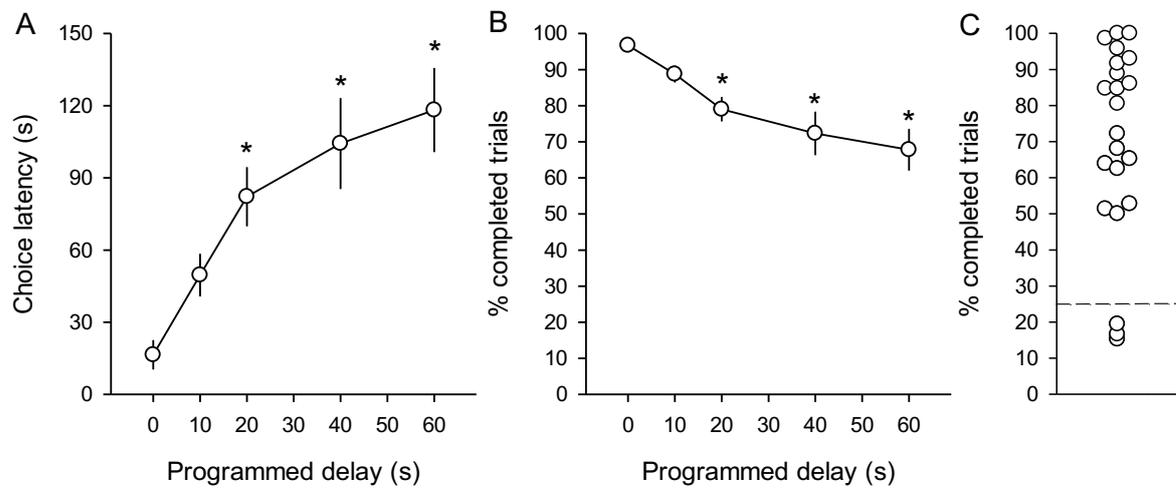


Figure 6: Effects of adding an increasing programmed delay to both options on choice performance. A. Mean (\pm s.e.m.) choice latencies as a function of programmed delays. **B.** Mean (\pm s.e.m.) % of completed choice trials as a function of programmed delays. **C.** Average % completed trials at the two longest programmed delays. Each point represents a different individual ($n = 22$). Points below the dotted line represent individuals ($n = 3$) that completed less than 25% of their choice trials. * different from 0-s delay, post-hoc Tukey p -value < 0.05 .

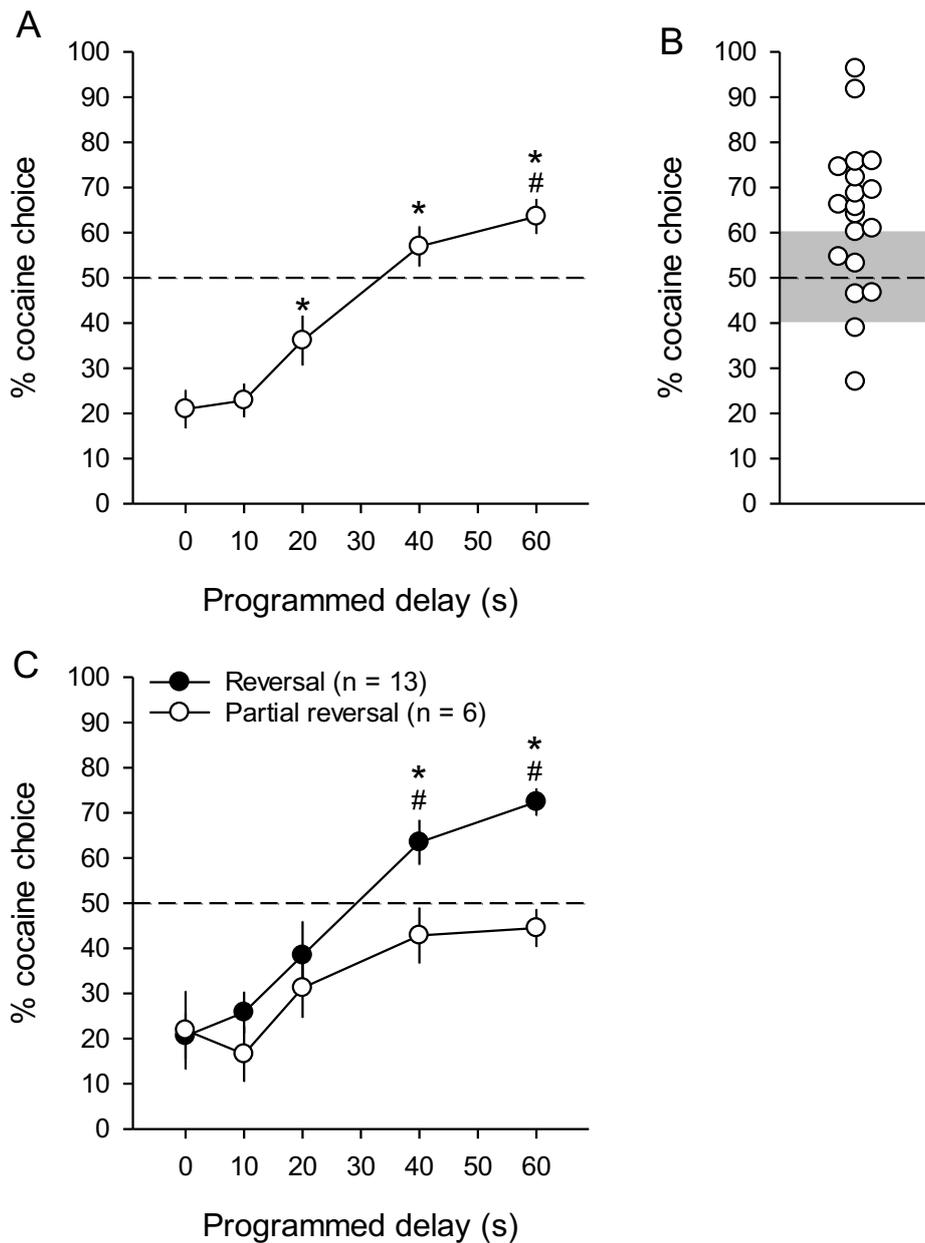


Figure 7: Effects of adding an increasing programmed delay to both options on preference. **A.** Mean (\pm s.e.m.) % cocaine choices as a function of programmed delays. **B.** Average individual preferences over the last 3 choice sessions with the longest programmed delay of 60 s. Each point represents a different individual ($n = 19$). The grey zone represents $\pm 10\%$ around the indifference level. **C.** Mean (\pm s.e.m.) % cocaine choices in the two subgroups of rats as a function of programmed delays. # above indifference, t-test p-values < 0.05 ; * different from the other subgroup, post-hoc Tukey p-value < 0.05 .

Discussion

Synthèse des résultats

Ces différentes expériences apportent des preuves supplémentaires quant à l'existence d'un long délai, intrinsèque et incompressible, associé à la cocaïne et ce, malgré son administration par la voie intraveineuse, une des voies les plus rapides. La présence de ce long délai permettrait, comme expliqué précédemment, de justifier le fossé qui existe entre les prédictions liées à l'hypothèse dopaminergique, qui sont en faveur d'une préférence pour la cocaïne, et les résultats de choix obtenus ces dernières années chez le rat, qui montrent une préférence nette et reproductible pour l'alternative « non-drogue ».

A. Analyse systématique de la littérature

Bien que l'on considère généralement que les premiers effets induits par la cocaïne surviennent une à plusieurs dizaines de secondes après une injection intraveineuse, la durée exacte de ce délai n'a été, jusqu'ici, que très peu étudiée et aucune valeur robuste n'a pu être établie. C'est pourquoi nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature, afin d'obtenir une mesure fiable de la latence d'apparition des effets dopaminergiques, à la suite d'une injection intraveineuse aigue et non contingente de cocaïne. Du fait de l'hétérogénéité des mesures obtenues par cette analyse, nous n'avons pu en établir qu'une approximation qui confirme, malgré tout, un délai supérieur à 10 secondes. Or, cette libération de DA est considérée comme un effet précoce de l'injection de cocaïne et n'est pas forcément synonyme de perception chez le rat. En effet, un laps de temps supplémentaire est potentiellement requis pour que ce délai soit pris en compte, de façon consciente, par l'animal. Et bien qu'il soit admis que les premiers effets comportementaux apparaissent très précocement (i.e. effets locomoteurs ; Lenoir et al., 2007), nous n'avons aucune idée, à l'heure actuelle, de la durée expérimentée par l'animal, avant que celui-ci perçoive les premiers effets d'une injection intraveineuse de cocaïne.

De nombreuses études suggèrent que la perception du délai par les organismes est principalement régie par une horloge biologique interne qui leur permet d'évaluer et de quantifier les durées expérimentées (Church, 1984). Cette appréciation, qu'elle soit consciente ou non, oriente indirectement le choix de l'animal. En effet, elle conditionnera, en fonction de la durée du délai perçu, la valeur attribuée à l'option retardée, selon le principe de dégradation temporelle de la récompense, tel que nous l'avons précédemment explicité (voir partie II.D.2.). La perception plus ou moins longue de cet

intervalle de temps par l'animal est donc susceptible d'influencer sa préférence pour la récompense immédiate (i.e. la boisson sucrée) ou pour l'option plus récompensante mais retardée (i.e. l'injection de cocaïne). Par conséquent, notre estimation du délai par l'analyse systématique de la littérature est insuffisante et des études comportementales complémentaires ont dû être envisagées pour évaluer le délai tel qu'il est perçu et expérimenté par les animaux.

B. Les expériences d'omissions des injections

De façon à obtenir une mesure la plus fiable possible, nous avons conçu une expérience dans laquelle le rat est confronté à un environnement l'obligeant à diriger son attention uniquement sur les effets internes induits par la cocaïne, et à ne se référer qu'à ces derniers pour évaluer la durée du délai qui lui est associé. Pour ce faire, les animaux ont été soumis à un protocole d'auto-administration classique pour lequel aucune injection n'est signalée par un signal prédictif et où certains appuis, répartis de façon pseudo-aléatoire au cours de la séance, ne sont pas récompensés (i.e. omission). Dans de telles conditions, les rats n'ont d'autre signal que les premiers effets ressentis, suite à l'injection de cocaïne, pour les aiguiller. Par conséquent, si les effets de la drogue sont bel et bien retardés et que les animaux ont assimilé ce délai, ils devraient, lors d'une omission, attendre un certain laps de temps avant de juger que l'injection n'aura pas lieu et de réaliser un nouvel appui. Ainsi, les rats attendent en moyenne, et de façon constante entre les séances, une quarantaine de secondes avant d'appuyer de nouveau sur le levier (i.e. latence d'omission). Ceci se fait indépendamment de la dose et sans perturber le patron de consommation de drogue pendant la séance ; confirmant l'existence d'un long délai-droge perçu par les animaux.

Dans une expérience complémentaire ayant pour objectif de confirmer et d'étayer ces résultats, un délai artificiel (fixé par l'expérimentateur) est ajouté entre l'appui et l'injection de cocaïne, lors des séances d'entraînement à l'auto-administration (toujours en l'absence d'un signal prédictif). Les animaux, alors habitués à expérimenter ce délai supplémentaire pendant plusieurs jours, sont censés présenter des latences d'omission supérieures à celles obtenues lors des conditions basales (i.e. en l'absence de ce délai artificiel). En effet, si notre mesure précédente reflète bien le délai nécessaire à la perception des premiers effets de la cocaïne, les rats devraient attendre un intervalle de temps supplémentaire, avant de renouveler leur appui sur le levier ; ce dernier correspondant à la somme du délai artificiel et du délai-droge. Nos résultats ont ainsi démontré qu'en ajoutant un délai programmé de 10s puis de 20s, la latence d'omission augmente approximativement d'une durée équivalente avant que l'appui soit renouvelé (i.e. respectivement 10s et 20s supplémentaires par rapport à la latence mesurée dans des conditions sans délai). Cette expérience met donc en lumière, qu'en plus d'avoir intégré le délai-droge, les animaux sont capables d'ajuster leur comportement proportionnellement à la durée de ce délai.

Cependant, la latence d'omission mesurée (i.e. intervalle de temps entre le premier appui non récompensé et le second appui) englobe le délai expérimenté par les animaux avant de percevoir les premiers effets de la cocaïne, ainsi que le temps nécessaire pour qu'ils considèrent que l'injection n'a pas eu lieu. Par conséquent, notre mesure du délai perçu par les animaux manque de spécificité. De plus, la perception de la durée est sensible à différents facteurs qui peuvent influencer l'animal tels que son état émotionnel (Droit-Volet and Meck, 2007; Droit-Volet, 2013), les ressources cognitives et attentionnelles disponibles et allouées à l'estimation de la durée (Buhusi and Meck, 2000), ou encore la consommation de substances psychoactives. Sous l'influence des psychostimulants, les animaux sous-estimeraient la durée des intervalles de temps (Maricq et al., 1981; Maricq and Church, 1983; Buhusi and Meck, 2002; Çevik, 2003; Cheng et al., 2007; Lake and Meck, 2013; Heilbronner and Meck, 2014 mais voir Kurti and Matell, 2011; Sanchez-Castillo et al., 2015; Zhang et al., 2019). Or, sachant que nos animaux sont soumis aux effets de la cocaïne lors de nos expériences, leur perception de la durée est susceptible d'être perturbée, ne permettant que d'approximer le délai qu'ils expérimentent.

Malgré tout, la combinaison des résultats de l'analyse systématique de la littérature et de ces mesures comportementales, nous permet donc, pour la première fois, de démontrer l'existence d'un long délai expérimenté par les animaux suite à une injection de cocaïne. Bien qu'il soit difficile d'établir une corrélation entre le pourcentage d'augmentation de la libération de DA présynaptique et la perception des premiers effets par le rat, toutes ces données convergent vers la conclusion que les effets de la cocaïne ne surviennent qu'après un délai de plusieurs dizaines de secondes. Or, dans des expériences classiques de choix intertemporels, un tel délai est suffisant pour diminuer la valeur de la grosse récompense en faveur de la plus petite récompense immédiate. Il devrait donc, selon notre hypothèse, pouvoir expliquer le paradoxe existant entre les prédictions théoriques de l'hypothèse dopaminergique et les résultats de choix.

C. Choix et ajout d'un délai commun

En effet, un délai aussi long devrait être suffisant pour diminuer la valeur de la cocaïne au moment du choix, par rapport à celle d'une autre récompense plus immédiate et ce, même si la quantité de récompense associée à la drogue est largement supérieure (i.e. signal DA supranormal). Cette hypothèse est démontrée, pour la première fois, grâce à notre expérience d'inversion de préférence par ajout d'un délai commun (voir partie II.D.3.c.). Dans cette expérience, les rats ont été confrontés à un choix similaire à celui décrit dans l'introduction (voir partie II.C.3.), excepté qu'au bout d'un certain nombre de séances, un délai parfaitement identique a été ajouté aux deux récompenses. Une fois les performances des animaux stabilisées sur plusieurs séances, ce délai a été graduellement augmenté (i.e. 0s, 10s, 20s, 40s et 60s), favorisant, comme attendu, le choix « cocaïne ». En effet, dès 40s, les animaux se sont montrés indifférents entre les deux récompenses (i.e. 50%) et nous avons vu émerger

une préférence en faveur de la drogue (i.e. >50% des choix) pour un délai commun de 60s. L'augmentation du délai commun a aussi induit une baisse générale des performances se traduisant par une réduction du nombre d'essais complétés. Celle-ci s'explique par une dégradation de la valeur subjective des deux options, réduisant la motivation des animaux pour réaliser la tâche. Cette baisse de motivation pour les deux options est aussi confirmée par l'augmentation des latences d'échantillonnage des deux options. Cette augmentation de latence était plus importante pour la boisson sucrée que pour la cocaïne, indiquant une perte de valeur plus importante, ce qui est confirmé par l'inversion de préférence observée pendant le choix.

Bien que ces différentes observations aient été obtenues chez la grande majorité des animaux, cette étude a aussi révélé l'existence d'un petit groupe d'animaux qui n'ont pas inversé complètement leur préférence en faveur de la cocaïne. Il est possible que, pour ces animaux, la cocaïne ne soit pas plus récompensante que la boisson sucrée.

Afin d'établir la généralisabilité de notre hypothèse, la robustesse du shift de préférence observé devra être évaluée en remplaçant la boisson sucrée par un autre type de récompense alternative (e.g. pellets de nourriture, récompense sociale). Par exemple, en remplaçant le saccharose par de la saccharine (i.e. boisson édulcorée sans valeur nutritive), on peut s'attendre à voir émerger plus rapidement, et de façon plus importante, une préférence pour la cocaïne. En effet, par l'action du glucose sur le système de la récompense (Tellez et al., 2016; Han et al., 2018), le saccharose aurait une valeur récompensante supérieure à celle de la saccharine (Tan et al., 2020). Ainsi, ces démonstrations garantiraient la robustesse de l'hypothèse du délai-drogue et ce, peu importe le type de récompense alternative proposée. Dans de telles conditions, il serait légitime d'affirmer que la cocaïne surpasse bien toute récompense naturelle, du fait de son action supranormale sur la libération de DA.

Par ailleurs, les autres drogues, tout comme la cocaïne, ne sont sûrement perçues par l'animal qu'après un certain délai, lui aussi, indéterminé à l'heure actuelle. Ainsi, remplacer la cocaïne par une drogue différente (e.g. héroïne, méthamphétamine) permettrait, dans un premier temps, de vérifier par l'ajout d'un délai commun, que la plupart des drogues surpassent les récompenses naturelles, en accord avec l'hypothèse dopaminergique. D'autre part, ces expériences complémentaires pourraient contribuer à l'établissement d'un comparatif des drogues entre elles, aussi bien en termes de délai que de valeur, puisque ces relations sont encore aujourd'hui méconnues.

L'inversion de préférence est-elle due au délai ?

Bien que nos expériences soient pertinentes et particulièrement déterminantes dans le contexte du choix, elles soulèvent pourtant d'autres problématiques relatives à la procédure. En effet, le

comportement est une discipline complexe pour laquelle certains évènements qui ne peuvent être anticipés lors de la conception de l'expérience (et qui sont parfois engendrés par l'animal lui-même), viennent bousculer nos prédictions quant aux résultats obtenus. Or, dans ce type d'expériences, la difficulté majeure réside dans le fait qu'il nous est impossible de contrôler tous les paramètres, et notamment le comportement de l'animal, alors qu'il s'agit incontestablement d'une source majeure d'erreurs d'interprétation des données générées.

Au regard de ses informations, il paraît évident que l'ajout d'un délai à la récompense alternative, contrairement au délai-drogue qui est intrinsèque à la cocaïne, contribue, malgré nous, à l'introduction d'un biais à l'expérience. Or, cela est d'autant plus vrai que nos deux types de récompenses sont difficilement comparables. En effet, contrairement aux procédures classiques de choix intertemporel où seuls la quantité de récompense (e.g. nombre de pellets de nourriture) et le délai différent, les options proposées à l'animal, dans notre protocole de choix, sont des récompenses totalement différentes se distinguant aussi bien par leur nature, que par leur quantité de récompense. Dès lors, il n'est pas exclu que d'autres variables puissent inférer avec l'inversion de préférence observée, bien que tout converge, jusqu'ici, vers un rôle prédominant du délai.

A. Le délai, une variable difficile à isoler

L'ajout d'un délai à la récompense alternative n'est pas sans conséquence sur le comportement de l'animal. En effet, il est quasiment inconcevable qu'un animal, et notamment un rat, considéré comme curieux et impulsif, puisse rester immobile dans la cage de conditionnement à attendre la survenue d'une récompense retardée. Des équipes de recherche se sont donc attachées à étudier le comportement des animaux pendant le délai et ces expériences ont ainsi démontré que ces derniers mettent en place, de façon très prononcée, un comportement de léchages sur le dispositif permettant la distribution de la boisson sucrée (Fiorillo et al., 2008; Kobayashi and Schultz, 2008). Les auteurs ont alors interprété ces léchages comme un comportement d'anticipation de la récompense ; le nombre de léchages augmentant pendant le délai, pour atteindre un maximum au moment où les animaux s'attendent le plus à obtenir la boisson sucrée.

Toutefois, bien que les léchages fassent partie de la batterie de comportements innés et naturels réalisés par les animaux, des études ont récemment démontré qu'ils pouvaient être considérés comme un effort dans des expériences dites de progressive ratio (PR). Dans ce type de procédure, l'effort (i.e. le nombre de léchages) requis pour obtenir la récompense augmente à chaque fois selon un ratio pré-défini (e.g. 3 fois plus de léchages que précédemment en PR3) et ce, jusqu'à ce que les animaux ne soient plus suffisamment motivés du fait d'un coût comportemental trop élevé. Dans ces conditions, les animaux cessent, en général, de rechercher la récompense après une centaine de léchages pour un volume défini de boisson sucrée (Buxton and Allison, 1990; Reilly, 1999; Sclafani and Ackroff, 2003;

Mathes et al., 2013). Bien que ces observations ne soient que très peu décrites dans un contexte de choix intertemporels, il est possible que l'animal réalise une séquence de comportements pendant le délai imposé, qu'il interprète comme un prérequis à l'obtention de la récompense. Dans ce cas, les léchages (ou tout autre comportement réalisé pendant le délai) sont susceptibles de modifier la valeur subjective attribuée, par l'animal, à la boisson sucrée et leur impact dans les résultats d'inversion de préférence ne peut être exclu sans analyse complémentaire.

Si tel est le cas, ces résultats ne viendraient pas remettre en question uniquement les interprétations issues des résultats de choix « cocaïne versus boisson sucrée » mais également celles de toutes les expériences de choix intertemporels où les comportements réalisés pendant le délai n'ont pas été analysés. En effet, l'impact du comportement réalisé par l'animal pendant le délai n'a été, jusqu'à lors, que très peu étudié dans un contexte de choix et ce manque d'informations soulève des questions quant au rôle unique du délai sur la dégradation de la valeur de la grosse récompense retardée. Par conséquent, comment nous assurer que les inversions de préférence observées et jusqu'ici attribuées à l'action du délai sur la valeur de la récompense, ne sont pas, au final, le résultat d'un effort produit par l'animal pendant le délai (e.g. léchages, exploration de la mangeoire etc.) ?

Dans nos expériences de choix, des analyses réalisées a posteriori nous ont révélé une augmentation de la durée de contact avec la cupule lors de l'ajout du délai commun pour la boisson sucrée. Or, un tel comportement n'a pas lieu pendant le délai lorsque celui-ci est associé à l'obtention d'une injection de cocaïne (ce qui n'exclue pas que d'autres types de comportements puissent être réalisés). À l'heure actuelle, nous ne sommes, cependant, pas en mesure de vérifier si ces contacts sont bien synonymes de léchages sur la cupule et s'ils représentent bien un effort pour les animaux. Il pourrait être intéressant, à l'avenir, de filmer les animaux et d'analyser, par vidéo, la séquence de comportements qu'ils réalisent pendant le délai, et, si possible, de la quantifier afin d'établir une comparaison fiable entre les deux options proposées.

B. Le délai, une variable difficile à contrôler

Cette augmentation des contacts sur la cupule prend tout son sens lorsque l'on prend en compte le manque d'informations dont dispose le rat vis-à-vis de la boisson sucrée. Le signal étant présent de façon continue pendant toute la durée du délai, l'animal ne peut savoir avec précision quand la cupule commence à se remplir de boisson sucrée. En effet, contrairement à l'injection de cocaïne qui est obtenue automatiquement à la suite des deux appuis consécutifs sur le levier, l'obtention de la boisson sucrée dépend du comportement de l'animal. Il doit, après avoir appuyé sur le levier, se diriger vers la cupule et la contacter. Lorsque le début du remplissage de la cupule n'est pas signalé, ce comportement peut influencer le délai réel expérimenté par l'animal qui peut être plus long que celui

programmé par l'expérimentateur. En effet, si l'animal est éloigné de la cupule, il peut rater le moment de son remplissage. Pour résoudre en partie ce problème, l'animal peut apprendre à rester à proximité de la cupule pendant le délai, ce qui expliquerait pourquoi il la contacte plus souvent (voir ci-dessus).

Ces observations mettent en lumière des différences notoires entre les deux récompenses, susceptibles d'introduire d'autres biais à nos expériences. Nous avons donc envisagé des protocoles de choix alternatifs permettant de réduire l'influence potentielle du comportement de l'animal sur le délai de la récompense alternative.

L'utilisation d'un système de canule intra-orale permettrait de résoudre, en partie, ces problèmes. En effet, ce système consiste à délivrer le liquide directement dans la cavité orale du rat, rendant la présence de la cupule dans la cage inutile. Les contacts avec la cupule pendant le délai seraient donc empêchés et l'intervalle de temps entre l'appui sur le levier et l'obtention de la récompense serait parfaitement contrôlé. Par conséquent, dans nos expériences de choix, le délai commun ajouté aux deux récompenses serait strictement similaire et consoliderait la préférence du rat en faveur de la drogue. Dans ces conditions, la comparaison entre la boisson sucrée et l'injection de cocaïne serait, ainsi, beaucoup plus aisée et les erreurs d'interprétations, limitées.

Toutefois, bien que cette expérience semble, en théorie, idéale, elle présente tout de même certaines limites pratiques. En effet, même si les contacts avec la cupule sont empêchés, d'autres types de comportements (e.g. mouvements de langue) pourraient être réalisés par les animaux pendant le délai, dans l'anticipation de l'infusion intra-orale de boisson sucrée. Des mesures supplémentaires, quant à de tels comportements, seraient nécessaires et permettraient d'évaluer leur impact sur la préférence des animaux, aussi bien pour l'infusion intra-orale de liquide sucrée que pour l'injection de cocaïne. De plus, cette technique reste, d'un point de vue pratique, difficile à mettre en place dans notre laboratoire puisque peu compatible avec la présence d'un cathéter intraveineux à demeure. De nombreuses expériences de mises au point doivent donc être réalisées avant de pouvoir utiliser cette technique en routine dans notre laboratoire.

Afin de nous soustraire de ces difficultés, la cupule pourrait être rétractée pendant le délai, de sorte à empêcher le contact permanent avec celle-ci, et sa présentation au moment de l'obtention de la récompense pourrait servir de signal prédictif à l'animal. La présentation de la cupule apporterait donc une information supplémentaire au rat qui contribuerait à amoindrir son incertitude, et qui pourrait, de par sa saillance, augmenter sa réactivité. Par conséquent, cette manipulation pourrait considérablement réduire les contacts avec la cupule ainsi que le temps nécessaire à l'animal pour obtenir la récompense. Toutefois, cette expérience n'est pas encore réalisable dans nos cages d'auto-administration ; il est donc nécessaire d'envisager une expérience alternative de principe similaire. Ainsi, en signalant simplement le début de l'accès à chacune des récompenses par la présentation d'un signal

lumineux saillant, l'animal devrait obtenir suffisamment d'informations vis-à-vis de la boisson sucrée pour rendre l'interaction permanente avec la cupule inutile. Dans une telle procédure, le signal n'apparaît non plus après l'appui sur le levier, mais uniquement lorsque la récompense choisie est délivrée (i.e. début de l'infusion de cocaïne ou distribution de la boisson sucrée dans la cupule). De ce fait, la durée de ce signal n'augmente pas avec le délai mais reste stable (i.e. 20s) tout au long de l'expérience, et ce, indépendamment de la récompense choisie.

Or, dans ces conditions, des données préliminaires nous indiquent que la durée de contact avec la cupule ne diffère pas significativement des expériences précédentes (où le signal était présent pendant le délai) pour un délai commun de 10s. On peut, cependant, imaginer que cette différence émergera pour des délais plus importants qui sont censés accentuer l'incertitude de nos animaux quant à l'obtention de la boisson sucrée. De plus, lors de l'ajout d'un délai commun de 10s, les animaux présentent une indifférence de préférence entre les deux options proposées en choix ; laissant penser qu'une augmentation de quelques secondes supplémentaires induirait une inversion de leur préférence en faveur de la drogue. Bien que cette différence soit très étonnante, elle témoigne probablement de la forte prédictibilité du signal. En effet, un signal très prédictif est susceptible de réduire la force de l'association « réponse opérante - boisson sucrée » et donc de favoriser un choix pour la drogue ; ce qui semble être le cas ici.

Ces résultats surprenants nous montrent, une fois de plus, toute la complexité propre aux études comportementales et la difficulté à mettre en évidence l'impact d'une seule variable bien identifiée, ici, le délai. Malgré les questions qui restent en suspens en l'attente d'expériences complémentaires, il reste indéniable que le délai-drogue existe et, qu'outre son rôle considérable dans le choix, il est censé impacter divers autres aspects du comportement de l'animal. Un certain nombre de prédictions liées au délai peuvent donc être énoncées et leur vérification apporterait des preuves supplémentaires quant à la véracité de l'hypothèse du délai-drogue.

Des prédictions évidentes liées à la présence du « délai-drogue »

A. Acquisition et signal prédictif

Comme nous venons de le voir, le signal prédictif joue un rôle non négligeable dans le comportement des animaux face à une récompense retardée. Nous avons précédemment mentionné dans l'introduction (partie II.C.3.b.), que ce signal participe activement à l'acquisition du comportement d'auto-administration d'une récompense associée à un délai mais pas à son maintien. Par conséquent, si la cocaïne est bien une récompense retardée du fait du délai-drogue, l'absence d'un signal prédictif

devrait compromettre l'acquisition de son auto-administration en ralentissant, voire en empêchant cet apprentissage. En revanche, cette acquisition devrait être tout à fait envisageable pour des récompenses immédiates telles que la boisson sucrée en l'absence d'un signal prédictif.

Or, dans les études d'auto-administration, un signal est souvent concomitant à l'obtention de drogue lors de l'acquisition du comportement d'auto-administration. Et bien que nous manquions de données quant au rôle de ce signal dans l'acquisition du comportement d'auto-administration de cocaïne, des résultats non publiés témoignent de son importance lorsque le comportement opérant requis n'est pas instinctif, comme c'est le cas lors d'un appui sur le levier (Keiflin et al., 2005). En revanche, ce stimulus n'est pas indispensable à l'apprentissage lorsque l'action opérante est davantage spontanée comme le « nosepoke » qui consiste à visiter un trou avec le museau (Deroche-Gamonet et al., 2002; Schindler et al., 2011).

Par ailleurs, des expériences d'auto-administration de récompenses naturelles retardées (i.e. saccharose 10% ; délai de 10s) ont montré que dans certaines conditions, l'acquisition du comportement est plus difficile en l'absence d'un signal prédictif alors que cet apprentissage se fait rapidement lorsque le signal est présent (résultats non publiés). Enfin, comme nous l'avions prévu, l'absence de signal dans nos expériences d'« omissions » n'a pas perturbé le comportement d'auto-administration des animaux qui ont simplement multiplié le nombre d'appuis pendant le TO lors des premières séances (ces appuis sont devenus très occasionnels pendant cette période au fur et à mesure des séances). Ces résultats tendent à confirmer notre première prédiction selon laquelle le signal facilite l'acquisition du comportement d'auto-administration de cocaïne mais n'est pas requis pour son maintien (comme pour n'importe quelle récompense retardée).

B. Signal DA et choix

Il est évident que, par les différentes notions citées précédemment, le signal prédictif est une variable cruciale de l'auto-administration et du choix ; notamment dans un contexte de délai. Or, cette importance devrait pouvoir se traduire à l'échelle du signal DA qui reflète l'erreur de prédiction et la valeur attribuée par l'animal à une récompense. Comme mentionné précédemment, le signal DA associé à l'obtention de la récompense augmente avec le délai tandis que celui associé au signal prédictif diminue considérablement (partie II.C.2.). Par ailleurs, les sujets impulsifs présentent des réponses dopaminergiques aux signaux prédictifs atténuées, par rapport à d'autres (Moschak and Carelli, 2017). Cette atténuation du signal DA est directement corrélée à leur préférence accrue pour l'immédiateté qui peut donc s'expliquer par une perte de valeur excessive de la récompense avec le délai.

Par conséquent, si la cocaïne est bien associée à une quantité de récompense supérieure à celle de la boisson sucrée, le signal DA associé à son obtention devrait surpasser celui de la boisson sucrée. Toutefois, cet effet devrait être contrebalancé par le délai qui lui est associé puisqu'il est censé réduire considérablement l'intensité du signal DA associé au signal prédictif et ce, d'autant plus que le délai-drogue est long. De telles expériences de mesures dopaminergiques n'ont pas été réalisées dans un contexte de choix mais une équipe s'est attachée à mesurer le signal DA associé à la cocaïne et à la saccharine en auto-administration. Dans ces conditions, il n'existe pas de différence de signal entre les différents signaux prédictifs de chacune des récompenses (i.e. sortie du levier et signal lumineux) (Cameron et al., 2014). Cependant, ces mesures n'ont pas été corrélées avec les préférences respectives des animaux pour la drogue ou la boisson sucrée et ne permettent pas de confirmer notre seconde prédiction.

A l'avenir, il conviendra de réaliser, chez l'animal vigile, une mesure en temps réel du signal DA associé à l'élément prédictif (e.g. signal lumineux) ainsi qu'à la récompense dans nos différentes procédures de choix (i.e. choix classique ou choix lors de l'ajout d'un délai commun) et de corréler cette mesure à la préférence de l'animal. Selon notre prédiction, l'ajout d'un délai devrait, pour chacune des récompenses, réduire considérablement le signal DA associé aux signaux lumineux qui les prédisent et augmenter celui associé à leur obtention. Toutefois, l'évolution respective des signaux DA pour chacune des récompenses reste à déterminer avec l'augmentation de la durée du délai commun. L'analyse de ces signaux au fur et à mesure des séances et de la mise en place de l'inversion de préférence permettrait d'en apprendre davantage sur la dynamique dopaminergique pendant le choix et sur sa capacité à refléter précisément la préférence des animaux en fonction des conditions. Par ailleurs, en analysant la différence de libération de DA entre l'échantillonnage et le choix, nous pourrions éventuellement expliquer les résultats obtenus dans les études d'auto-administration en choix forcé, citées précédemment, qui ne sont pas en accord avec nos différentes prédictions.

C. Choix entre une activation artificielle des neurones DA et la cocaïne

Le signal DA généré par l'injection de cocaïne, semble donc, du fait du délai-drogue, insuffisant pour rivaliser avec la récompense alternative, dans des conditions de choix classique. Or, du fait de la pharmacocinétique de la drogue, ce délai est incompressible et donc difficile à écourter. Même la réduction de la vitesse d'infusion (i.e. de 4s à 1s) n'a pas eu de conséquences concluantes sur nos expériences de comportements, y compris sur la préférence des animaux (résultats non publiés). Par conséquent, seule une activation directe des neurones dopaminergiques recrutés à la suite d'une injection de cocaïne, permettrait de s'affranchir du délai, et donc, de contrer cette préférence robuste et constante pour la boisson sucrée (Ahmed, 2018a).

Selon cette hypothèse, la valeur d'une stimulation artificielle des neurones DA devrait surpasser celle d'une injection de cocaïne, et se voir préférée dans un contexte de choix. Bien qu'une telle procédure n'ait pas encore été réalisée, il a toutefois été démontré que la stimulation optogénétique de ces neurones était associée, dans un contexte d'administration volontaire, à la survenue de comportements classiquement observés dans un contexte d'auto-administration de drogue (voir Tableau 2). En effet, contrairement à l'auto-administration de saccharose, les animaux persistent à s'auto-administrer la cocaïne et à s'auto-stimuler et ce, même lorsque l'obtention de l'une ou l'autre récompense est associée à des chocs électriques (Pascoli et al., 2015, 2018). Or, cette résistance à la punition est présente chez davantage d'animaux lors de la stimulation des neurones DA par rapport à l'auto-administration de cocaïne. Ce résultat peut s'expliquer par l'immédiateté de la stimulation dont la valeur serait supérieure à celle de l'injection de cocaïne, du fait de l'absence du délai-droge.

Bien que ce résultat semble évoquer un potentiel addictif accru pour l'autostimulation, la seule présence du critère de résistance à la punition est insuffisante pour l'affirmer. Afin de confirmer ce postulat, d'autres critères de l'addiction doivent être évalués, parmi lesquels, le maintien de l'autostimulation face à une récompense alternative, dans une procédure de choix telle qu'elle a été décrite précédemment. Des expériences équivalentes ont évalué la préférence entre une récompense naturelle (i.e. boisson sucrée) et une stimulation du faisceau médian du télencéphale par lequel passent les fibres dopaminergiques du système de la récompense (McMurray et al., 2017). De façon surprenante, les animaux ont manifesté, dans la majorité des cas, une préférence pour la boisson sucrée, au détriment de la stimulation, bien que celle-ci ne soit pas associée à un délai. Toutefois, il est nécessaire de garder à l'esprit que cette stimulation très artificielle prive l'animal de tous les effets périphériques intéroceptifs de la drogue qui, comme nous l'avons vu précédemment, contribuent aux effets récompensants de celle-ci. Ainsi, ces différents travaux ouvrent la voie à davantage d'expériences qui permettraient de confirmer ou de réfuter l'incidence du délai-droge sur la préférence des animaux.

D. La séquence de récompenses devrait augmenter le choix drogue

Comme nous l'avons précédemment souligné, ce délai-droge est d'autant plus déterminant dans la prise de décision que les rats sont ancrés dans le présent. Ces animaux semblent dégrader, avec le délai, la valeur des récompenses de façon très importante ; les incitant à réaliser des choix orientés vers l'immédiateté, et sans prise de conscience des conséquences à venir. C'est pourquoi la valeur de la cocaïne est fortement dégradée au moment du choix par rapport à celle de la récompense alternative ; expliquant le choix quasi constant en faveur de la boisson sucrée. Toutefois, des expériences ont précédemment montré qu'en réalisant des « groupements » de récompenses, les animaux voyaient leur préférence augmenter en faveur de la grosse récompense retardée (Brunner and Gibbon, 1995; Brunner, 1999; Ainslie and Monterosso, 2003a).

En effet, selon le principe de dégradation hyperbolique de la récompense, la valeur dégradée de chacune des récompenses qui composent la séquence est cumulée aux précédentes. Par conséquent, la valeur finale de la séquence de grosses récompenses retardées (i.e. somme des valeurs dégradées ; Mazur, 1984) devrait surpasser, de par la forme de la courbe, celle de la séquence des petites récompenses immédiates et donc réduire les choix impulsifs (Monterosso and Ainslie, 2007; pour revue voir Ashe and Wilson, 2020). En d'autres termes, le choix sous forme de séquences de récompenses permet au rat de réaliser des choix plus orientés vers un bénéfice à long terme. Ainsi, selon cette théorie, face à un choix entre une séquence d'injections de cocaïne et une séquence de récompenses naturelles, les animaux devraient voir leur préférence pour la cocaïne augmenter considérablement, au détriment de la boisson sucrée.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons demandé à nos animaux de réaliser un choix entre une séquence de trente injections de cocaïne (séquence « 30C ») et une séquence de trente (« séquence 30S ») ou de trois (séquence « 3S ») volumes de boisson sucrée. Dans de telles conditions, le premier choix conditionne le reste de la séance ; si l'animal choisit le levier S, il aura exclusivement accès à la boisson sucrée pendant toute la durée de la séance et il ne lui sera possible d'obtenir une injection de cocaïne que lors de la prochaine séance (i.e. 24h après). Dans le cas de la séquence 3S, le nombre d'accès à la boisson sucrée a été réduit de sorte à favoriser un choix cocaïne, et la durée de la séance a été fixée à trois heures, peu importe le nombre de récompenses afin de limiter les biais expérimentaux. Malgré ces précautions préalables et en dépit des prédictions précédentes, nos animaux manifestent une préférence nette pour la boisson sucrée, peu importe le nombre de récompenses qui la composent et ce, même lorsque ce choix les conduit à expérimenter plusieurs jours voire plusieurs semaines consécutives d'abstinence. Pour autant, quand ces animaux replacés dans une procédure classique d'auto-administration de cocaïne, leur consommation de drogue est similaire à ce que l'on observait avant la procédure de choix de séquences (résultats non publiés).

Néanmoins, dans le choix de séquence, nos animaux ne sont pas placés dans des conditions similaires à l'auto-administration puisqu'ils ne sont pas en mesure de se charger en début de séance ni de pouvoir contrôler leur patron de consommation de drogue. Or, ces deux paramètres sont fondamentaux et conditionnent les concentrations cérébrales de cocaïne et donc, potentiellement, la quantité de DA libérée. Pour permettre une libération de DA optimale, la séquence « 30C » a été modifiée en permettant aux animaux, d'une part, de se charger et d'autre part, de s'auto-administrer selon leur propre patron de consommation (i.e. sans imposer d'IIE). Malgré ces modifications, les animaux ont continué de manifester une préférence exclusive pour la boisson sucrée (résultats non publiés).

Bien que ces résultats semblent aller à l'opposé de nos prédictions, ils ne sont pas forcément incompatibles avec l'hypothèse du délai-drogue. En effet, comme l'ont montré les résultats de la méta-

analyse et des expériences d'omissions, le délai associé à la cocaïne est excessivement long. Or, il est possible qu'il soit justement trop élevé pour nos animaux impulsifs ; favorisant un premier choix pour la boisson sucrée et ce, peu importe les conditions.

Impulsivité et addiction : une prédiction insolite du « délai-drogue »

A. Impulsivité et choix « cocaïne »

En effet, les rats sont une espèce caractérisée par une myopie temporelle qui favorise leur ancrage dans le présent. Ils envisagent donc la cocaïne comme une grosse récompense retardée et se voient préférer, lorsqu'ils y sont confrontés, une alternative moins récompensante mais plus immédiate. Toutefois, lors d'un choix classique, certains rats (environ 10%) maintiennent une préférence évidente pour la cocaïne, malgré la présentation d'une récompense naturelle caractérisée par ses effets quasi-instantanés (Lenoir et al., 2007; Cantin et al., 2010; Augier et al., 2012; Guillem and Ahmed, 2018). Ce sous-groupe d'individus est donc censé présenter une tolérance accrue au délai puisque la présence du délai-drogue ne semble pas suffire, au moment du choix, à réduire la valeur de la cocaïne par rapport à celle de la récompense alternative. Ces résultats mettent en lumière une prédiction contre-intuitive selon laquelle les rats les plus impulsifs choisissent plus fréquemment la boisson sucrée au détriment d'une dose de drogue (Ahmed, 2018a, 2018b). Or, cette prédiction, diamétralement opposée au concept actuel de l'addiction, remet en question la pertinence du modèle quant à l'étude de l'incidence de l'impulsivité sur le développement et le maintien de ce trouble psychiatrique.

Pour que cette prédiction issue de l'hypothèse du délai-drogue soit validée, il est fondamental d'établir une corrélation entre les résultats de choix et le caractère impulsif des animaux. Pour ce faire, ces derniers doivent être confrontés à des conditions variables de choix intertemporels, avant toute exposition à la drogue, de sorte à quantifier leur impulsivité (i.e. sans que la drogue ne vienne interférer avec ces mesures). Selon notre hypothèse, les individus les plus impulsifs, devraient préférer, de façon quasi-exclusive, la boisson sucrée à la cocaïne. De plus, de par leur intolérance au délai, il est envisageable que ces mêmes animaux acquièrent le comportement d'auto-administration de drogue moins rapidement, voire même qu'ils consomment la drogue en moindre quantité.

Par conséquent, si cette prédiction est validée, une exposition prolongée préalable à des récompenses retardées devrait réduire l'impulsivité des animaux (Smith et al., 2015; Renda and Madden, 2016; Renda et al., 2018; Rung et al., 2018; Fox et al., 2019) et donc, in fine, favoriser le développement de comportements addictifs. Un tel entraînement est donc susceptible d'une part, d'améliorer le processus d'acquisition du comportement d'auto-administration de drogue et, d'autre part, de réduire la

proportion de choix en faveur de la boisson sucrée. Selon ce raisonnement, la cocaïne étant une récompense retardée, une exposition prolongée à celle-ci devrait habituer les animaux à expérimenter le délai et donc considérablement orienter leur choix en faveur de la drogue. En dépit de cela, les résultats précédents ont montré que la grande majorité des animaux se détournent de la drogue, peu importe leur historique de consommation (Lenoir et al., 2007). Cependant, il est possible que, sans cet entraînement préalable, la préférence pour la boisson sucrée aurait été beaucoup plus rapide ou prononcée. Nous ne pouvons donc, sans condition contrôlée pertinente, conclure quant à la validité de cette prédiction.

Enfin, la cocaïne n'est pas qu'une récompense retardée puisqu'elle est associée à divers effets pharmacologiques (principalement dopaminergiques) susceptibles d'influencer le caractère impulsif des individus (Dalley and Roiser, 2012; London, 2016). En effet, du fait de son action psychostimulante, l'exposition prolongée à cette drogue devrait, a contrario, accentuer l'impulsivité des animaux. En effet, une exposition chronique à la cocaïne, qu'elle soit volontaire (i.e. auto-administration) ou contrainte (i.e. injections passives), augmente la proportion des choix impulsifs d'un individu ainsi que le taux auquel il dégrade les récompenses (Simon et al., 2007; Dandy and Gatch, 2009; Mendez et al., 2010; Mitchell et al., 2014). Par conséquent, l'exposition prolongée à la cocaïne est davantage susceptible de rendre les animaux encore plus impulsifs ; expliquant pourquoi elle ne diminue pas la proportion de choix en faveur de la boisson sucrée (Lenoir et al., 2007; Cantin et al., 2010) .

B. Un parallèle à établir entre les modèles animaux et l'Homme

En revanche, chez l'Homme, la réalité est toute autre. En effet, les sujets addicts, dont les choix sont orientés de façon quasi-exclusive vers la drogue, sont des individus particulièrement impulsifs. Ils présentent des taux de dégradation temporelle de la récompense largement supérieurs à ceux d'individus sains et ce, même pour des délais très courts (Kirby et al., 1999; Bickel and Marsch, 2001; Coffey et al., 2003; Kirby and Petry, 2004; Heil et al., 2006; Bickel et al., 2007; Johnson, 2012; van den Bos and McClure, 2013; García-Rodríguez et al., 2013; Wesley et al., 2014; Johnson et al., 2015; Cox et al., 2019 pour revue voir Ainslie and Monterosso, 2003a). De plus, bien que l'on décrive une myopie temporelle chez ces individus, les difficultés qu'ils présentent à se projeter dans le futur (e.g. Orphanides and Zervos, 1998; Petry et al., 1998) les empêchent, quant à eux, de considérer des perspectives à long terme, alternatives à la drogue (e.g. réussite scolaire, vie familiale, opportunités professionnelles). Par conséquent, contrairement au rat, l'Homme considère davantage la cocaïne comme une récompense immédiate, et non plus comme une récompense retardée.

Compte tenu de cette différence, comment mettre en parallèle les rats impulsifs qui choisissent majoritairement la boisson sucrée et les sujets humains impulsifs qui sont, quant à eux, considérés

comme plus susceptibles de choisir la drogue face à d'autres alternatives bien plus tardives ? Cette comparaison est-elle possible du fait de l'horizon temporel limité des animaux par rapport à l'Homme ?

Le rat, bon ou mauvais modèle d'addiction ?

A. Un horizon temporel limité, un facteur limitant ?

A la différence de l'Homme, le rat n'est pas capable de prendre en compte les conséquences futures de ses choix. Même si certaines études ont cherché à attribuer au rat des capacités d'anticipation (pour revue voir Crystal, 2012, 2013), il n'existe pas de preuve robuste attestant de cette aptitude chez ce dernier. Au contraire, nos résultats semblent montrer que le rat accorde peu de valeur aux événements et aux récompenses futures. Toutefois, il reste capable d'associer la prise de drogue à des événements et des conséquences immédiats et est tout à fait à même de poursuivre des buts à court terme en prenant en considération des événements et choix qu'il aura anticipés. Seulement, l'horizon temporel de cette anticipation n'excède pas quelques secondes ; ce qui empêche à l'animal d'accorder du crédit à la prise de drogue en tant que telle et de prendre en considération son influence sur des comportements à plus long terme (Pickard and Ahmed, 2016) .

En revanche, cette propriété, qui ne se développe chez le petit enfant qu'à partir de l'âge de 5 ans (Dickerson et al., 2018; Moffett et al., 2018), serait présentée par les grands singes. Les primates non humains seraient aptes à évaluer et anticiper les conséquences futures de leurs actes en adaptant leur comportement présent, dans l'optique de bénéfices à venir. Cette forme de planification a pu être observée pour la sélection d'outils permettant, a posteriori, l'obtention d'une récompense (Mulcahy and Call, 2006; Dufour and Sterck, 2008; Osvath and Osvath, 2008). Toutefois, à la différence de l'Homme qui peut prendre des décisions pour des récompenses futures très éloignées dans le temps (Suddendorf and Corballis, 2007) et ce, indépendamment des phénomènes périodiques propres à une espèce (e.g. accumulation des ressources alimentaires en prévision d'une période d'hibernation), le singe ne serait capable d'anticiper les événements futurs qu'à hauteur de quelques heures.

Ces différences s'expliquent par des divergences évolutives entre nos trois espèces, pour qui un développement plus ou moins important des fonctions cognitives a pu se mettre en place. En effet, du fait d'une divergence évolutive entre la famille des rongeurs (ancêtre commun partagé avec toutes les souches de rats de laboratoire) et la famille des primates (à laquelle l'être humain et le singe appartiennent), de grandes différences existent dans l'anatomie et les fonctions du cerveau de l'Homme et du rat. Contrairement à l'être humain, le rat dispose d'un cortex peu développé (tout particulièrement au niveau du CPF) et ses fonctions cognitives se voient donc limitées (Ahmed, 2005). Aussi, le cortex

est le siège des mécanismes d'inhibition, de la prise de décision, ainsi que des capacités d'anticipation (Ahmed, 2005, 2008) qui sont, comme cela a été soulevé par l'hypothèse du délai-drogue, cruciales dans un choix entre une récompense alternative et la drogue. Ces fonctions cognitives peu élaborées chez le rat l'empêcheraient donc de réaliser des choix similaires à ceux réalisés par l'Homme. Par ailleurs, bien que le primate soit davantage proche évolutivement de l'Homme que ne l'est le rat, il ne semble pas posséder des fonctions cognitives aussi élaborées telles qu'elles sont présentées par l'être humain (e.g. langage).

Or, ces différences entre l'Homme et les autres animaux ont conduit certains scientifiques à penser que l'utilisation des modèles animaux serait inadaptée à l'étude de l'addiction.

B. La controverse de la modélisation chez l'animal

Ces limitations cognitives, bien que moins importantes chez le primate, ont effectivement interrogé sur le bien-fondé de l'utilisation des animaux dans la modélisation de l'addiction. Déjà soulevé par Lindesmith (Lindesmith, 1965, 1968), ce sujet épineux a évolué depuis les prémices de la modélisation de l'addiction et continue, encore aujourd'hui d'être questionné (pour revue, voir Ahmed, 2019). En effet, les mouvements en faveur des droits animaux, tout comme le manque de transposabilité des études précliniques vers le clinique ont poussé la société, mais également la communauté scientifique, à s'interroger sur ces modèles. Il est vrai que, parmi les expériences réussies chez le rat ou la souris, peu d'entre elles ont abouti à des résultats concluants chez l'Homme (Clarac, 2015), conduisant certains à suggérer que l'utilisation des modèles animaux a limité les progrès en recherche et a constitué un frein au développement de thérapeutiques (Field and Kersbergen, 2020).

Pourtant, ces modèles animaux restent grandement utiles à l'étude de l'addiction et permettent une meilleure compréhension des mécanismes basiques mis en jeu lors de la consommation de drogues. Cela est d'autant plus vrai que les résultats de choix obtenus chez l'Homme (pour revue, voir Moeller and Stoops, 2015) sont extrêmement variables et qu'il est difficile d'étudier finement les mécanismes mis en jeu du fait de la complexité qui lui est inhérente (Green and Myerson, 2018, 2019). Ainsi, les modèles animaux permettent, avant tout, via la découverte des mécanismes sous-jacents, la compréhension des comportements inadaptés et pathologiques (Krakauer et al., 2017) et ont donc toute leur place en tant que point de départ dans la recherche scientifique sur l'addiction. Néanmoins, ils ne doivent jamais chercher à remplacer la recherche chez l'Homme (Perry and Lawrence, 2020) mais doivent, au contraire, la compléter.

De plus, même si les animaux, et tout particulièrement le rat, ne disposent pas de toutes les facultés cognitives nécessaires au développement de l'addiction, elles n'excluent pas leur utilisation dans la recherche dans ce domaine. En effet, la définition même du modèle, telle que nous l'avons décrite

précédemment (voir partie II.A.3.B.), précise qu'un bon modèle ne doit en aucun cas chercher à reproduire la pathologie dans son intégralité mais doit se contenter de n'en modéliser que certains aspects. Par ailleurs, sachant que le modèle parfait n'existe pas, le simple fait que les scientifiques qui utilisent ces modèles animaux pour la recherche soient au fait des problèmes et des pièges qui leur sont associés (van der Staay, 2006) légitime leur utilisation.

Par conséquent, malgré la myopie temporelle qui le caractérise, le rat ne doit pas être abandonné en tant que modèle d'addiction. Son utilisation requiert simplement une prise en compte de ses limites, lors de la conception d'expériences et de l'interprétation des données qui en résultent. Bien que l'hypothèse du délai-drogue soulève des questions quant à la modélisation de l'addiction, elle permettra certainement une sélection plus appropriée des individus à étudier. Et même si cette hypothèse nécessite, certes, d'être approfondie, elle ouvre la voie à des études prometteuses et novatrices qui pourront conduire à une meilleure compréhension de ce phénomène.

Bibliographie

- Ahmed SH (2004) NEUROSCIENCE: Addiction as Compulsive Reward Prediction. *Science* (80-) 306:1901–1902.
- 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. *Behav Brain Sci* 31:437–438.
- 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 (2011) Escalation of Drug Use. In: *Animal Models of Drug Addiction* (Olmstead MC, ed), pp 267–292 *Neuromethods*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Ahmed SH (2012a) The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience* 211:107–125.
- Ahmed SH (2012b) Une brève histoire des modèles animaux de l’addiction. *BIOFUTUR*:36–38.
- Ahmed SH (2018a) Individual decision-making in the causal pathway to addiction: contributions and limitations of rodent models. *Pharmacol Biochem Behav* 164:22–31.
- Ahmed SH (2018b) Trying to make sense of rodents’ drug choice behavior. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 87:3–10.
- Ahmed SH (2019) “A Walk on the Wild Side” of Addiction. In: *The Routledge Handbook of Philosophy and Science of Addiction*, 1st Editio. (Pickard H, Ahmed SH, eds), pp 192–203. 1 [edition]. | New York : Routledge, 2018. | Series: Routledge handbooks in philosophy: Routledge.
- Ahmed SH, Cador M (2006) Dissociation of Psychomotor Sensitization from Compulsive Cocaine Consumption. *Neuropsychopharmacology* 31:563–571.
- Ahmed SH, Kenny PJ (2011) Cracking the Molecular Code of Cocaine Addiction. *ILAR J* 52:309–320.
- Ahmed SH, Kenny PJ, Koob GF, Markou A (2002) Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci* 5:625–626.
- Ahmed SH, Koob GF (1998) Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* (80-) 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, Lin D, Koob GF, Parsons LH (2003) Escalation of cocaine self-administration does not depend on altered cocaine-induced nucleus accumbens dopamine levels. *J Neurochem* 86:102–113.
- Aigner TG, Balster RL (1978) Choice behavior in rhesus monkeys: Cocaine versus food. *Science* (80-) 201:534–535.
- Ainslie G (1975) Specious reward: A behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull* 82:463–496.
- Ainslie G, Herrnstein RJ (1981) Preference reversal and delayed reinforcement. *Anim Learn Behav* 9:476–482.
- Ainslie G, Monterosso JR (2003a) Building blocks of self-control: increased tolerance for delay with bundled rewards. *J Exp Anal Behav* 79:37–48.
- Ainslie G, Monterosso JR (2003b) Hyperbolic Discounting as a Factor in Addiction. In: *Choice, Behavioural Economics and Addiction* (Vuchinich RE, Heather N, eds), pp 35–69. Elsevier.
- Ainslie GW (1974) Impulse control in pigeons. *J Exp Anal Behav* 21:485–489.
- Alexander BK (2008) The globalisation of addiction : a study in poverty of the spirit.
- Alexander BK, Coombs RB, Hadaway PF (1978) The effect of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 58:175–179.
- Allain F, Bouayad-Gervais K, Samaha A-N (2018) High and escalating levels of cocaine intake are dissociable from subsequent incentive motivation for the drug in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 235:317–328.
- Allain F, Minogianis E-A, Roberts DCS, Samaha A-N (2015) How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 56:166–179.
- Allain F, Samaha A (2019) Revisiting long-access versus short-access cocaine self-administration in rats: intermittent intake promotes addiction symptoms independent of session length. *Addict Biol* 24:641–651.
- Allen CP, Park K, Li A, Volkow ND, Koob GF, Pan Y, Hu X, Du C (2019) Enhanced neuronal and blunted hemodynamic reactivity to cocaine in the prefrontal cortex following extended cocaine access: optical imaging study in anesthetized rats. *Addict Biol* 24:485–497.
- Allen RM, Uban KA, Atwood EM, Albeck DS, Yamamoto DJ (2007) Continuous intracerebroventricular infusion of the competitive NMDA receptor antagonist, LY235959, facilitates escalation of cocaine self-administration and increases break point for cocaine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav* 88:82–88.
- Anker JJ, Perry JL, Gliddon LA, Carroll ME (2009) Impulsivity predicts the escalation of cocaine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 93:343–348.

- 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. *Exp Clin Psychopharmacol* 2:244–268.
- Aparicio C, Hughes C, Pitts R (2013) Impulsive Choice in Lewis and Fischer 344 rats. *Conductual* 1:22–46.
- Aparicio CF, Elcoro M, Alonso-Alvarez B (2015) A long-term study of the impulsive choices of Lewis and Fischer 344 rats. *Learn Behav* 43:251–271.
- Aparicio CF, Hennigan PJ, Mulligan LJ, Alonso-Alvarez B (2019) Spontaneously hypertensive (SHR) rats choose more impulsively than Wistar-Kyoto (WKY) rats on a delay discounting task. *Behav Brain Res* 364:480–493.
- Ashe ML, Wilson SJ (2020) A brief review of choice bundling: A strategy to reduce delay discounting and bolster self-control. *Addict Behav Reports* 11:100262.
- 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.
- Austin GA (1985) *Alcohol in Western society from antiquity to 1800 : a chronological history* . Santa Barbara, Calif: ABC-Clío Information Services.
- Barbara J-G (2015) *Histoire contemporaine des modèles animaux en médecine*. *Hist la Rech Contemp*:8–14.
- Barceloux DG (2012) *Medical Toxicology of Drug Abuse*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- 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.
- Barrett SP, Boileau I, Okker J, Pihl RO, Dagher A (2004) The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Synapse* 54:65–71.
- Baudelaire C (1860) *Les paradis artificiels, opium et haschisch*. Paris : Poulet-Malassis et de Broise.
- Belin D, Balado E, Piazza PV, Deroche-Gamonet V (2009) Pattern of Intake and Drug Craving Predict the Development of Cocaine Addiction-like Behavior in Rats. *Biol Psychiatry* 65:863–868.
- Ben-Shahar O, Ahmed SH, Koob GF, Ettenberg A (2004) The transition from controlled to compulsive drug use is associated with a loss of sensitization. *Brain Res* 995:46–54.

- Ben-Shahar O, Moscarello JM, Ettenberg A (2006) One hour, but not six hours, of daily access to self-administered cocaine results in elevated levels of the dopamine transporter. *Brain Res* 1095:148–153.
- Ben-Shahar O, Obara I, Ary AW, Ma N, Mangiardi MA, Medina RL, Szumlinski KK (2009) Extended daily access to cocaine results in distinct alterations in Homer 1b/c and NMDA receptor subunit expression within the medial prefrontal cortex. *Synapse* 63:598–609.
- Ben-Shahar O, Posthumus 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.
- Berke JD (2018) What does dopamine mean? *Nat Neurosci* 21:787–793.
- Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191:391–431.
- Berridge KC (2017) Is Addiction a Brain Disease? *Neuroethics* 10:29–33.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 28:309–369.
- Berridge KC, Robinson TE (2016) Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol* 71:670–679.
- Beveridge TJR, Wray P, Brewer A, Shapiro B, Mahoney JJ, Newton TF, Haile CN, De La Garza IID (2012) Analyzing human cocaine use patterns to inform animal addiction model development. *Coll Probl Drug Depend Palm Springs, CA*.
- Bickel WK, Marsch LA (2001) Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction* 96:73–86.
- Bickel WK, Miller ML, Yi R, Kowal BP, Lindquist DM, Pitcock JA (2007) Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: Competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug Alcohol Depend* 90:S85–S91.
- Bisiou Y (2016) Deux siècles de politiques publiques des drogues. *Psychotropes* 23:25.
- Blanchard TC, Pearson JM, Hayden BY (2013) Postreward delays and systematic biases in measures of animal temporal discounting. *Proc Natl Acad Sci* 110:15491–15496.
- Blanchard TC, Wolfe LS, Vlaev I, Winston JS, Hayden BY (2014) Biases in preferences for sequences of outcomes in monkeys. *Cognition* 130:289–299.
- Boileau I, Assaad J-M, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49:226–231.
- Bolam JP, Smith Y (1990) The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain Res* 529:57–78.

Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Gerven JMA, Ramsey NF, Lammertsma AA, Kahn RS (2009) Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Induces Dopamine Release in the Human Striatum. *Neuropsychopharmacology* 34:759–766.

Bradshaw CM, Szabadi E (1992) Choice between delayed reinforcers in a discrete-trials schedule: The effect of deprivation level. *Q J Exp Psychol Sect B* 44:1–16.

Briand LA, Flagel SB, Garcia-Fuster MJ, Watson SJ, Akil H, Sarter M, Robinson TE (2008a) Persistent Alterations in Cognitive Function and Prefrontal Dopamine D2 Receptors Following Extended, but Not Limited, Access to Self-Administered Cocaine. *Neuropsychopharmacology* 33:2969–2980.

Briand LA, Flagel SB, Seeman P, Robinson TE (2008b) Cocaine self-administration produces a persistent increase in dopamine D2High receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:551–556.

Briand LA, Gross JP, Robinson TE (2008c) Impaired object recognition following prolonged withdrawal from extended-access cocaine self-administration. *Neuroscience* 155:1–6.

Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O (2010) Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron* 68:815–834.

Brown PL, Kiyatkin EA (2006) The role of peripheral Na⁺ channels in triggering the central excitatory effects of intravenous cocaine. *Eur J Neurosci* 24:1182–1192.

Brown PL, Kiyatkin EA (2008) Sensory effects of intravenous cocaine on dopamine and non-dopamine ventral tegmental area neurons. *Brain Res* 1218:230–249.

Brunner D (1999) Preference for sequences of rewards: further tests of a parallel discounting model. *Behav Processes* 45:87–99.

Brunner D, Gibbon J (1995) Value of food aggregates: parallel versus serial discounting. *Anim Behav* 50:1627–1634.

Buhusi C V., Meck WH (2000) Timing for the absence of a stimulus: The gap paradigm reversed. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 26:305–322.

Buhusi C V., Meck WH (2002) Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav Neurosci* 116:291–297.

Buxton A, Allison J (1990) Efficiency and persistence of licking in rats. *Physiol Behav* 47:239–247.

Caffino L, Mottarlini F, Van Reijmersdal B, Telese F, Verheij MMM, Fumagalli F, Homberg JR (2020) The role of the serotonin transporter in prefrontal cortex glutamatergic signaling following short- and long-access cocaine self-administration. *Addict Biol*, e12896.

Caine S, Koob G (1993) Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science (80-)* 260:1814–1816.

Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30:211–219.

- Calipari ES, Bagot RC, Purushothaman I, Davidson TJ, Yorgason JT, Peña CJ, Walker DM, Pirpinias ST, Guise KG, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Nestler EJ (2016) In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:2726–2731.
- Calipari ES, Siciliano CA, Zimmer BA, Jones SR (2015) Brief Intermittent Cocaine Self-Administration and Abstinence Sensitizes Cocaine Effects on the Dopamine Transporter and Increases Drug Seeking. *Neuropsychopharmacology* 40:728–735.
- Calvert AL, Green L, Myerson J (2010) Delay discounting of qualitatively different reinforcers in rats. *J Exp Anal Behav* 93:171–184.
- Cameron CM, Wightman RM, Carelli RM (2014) Dynamics of rapid dopamine release in the nucleus accumbens during goal-directed behaviors for cocaine versus natural rewards. *Neuropharmacology* 86:319–328.
- Cannon CM, Palmiter RD (2003) Reward without dopamine. *J Neurosci* 23:10827–10831.
- 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.
- Caprioli D, Zeric T, Thorndike EB, Venniro M (2015) Persistent palatable food preference in rats with a history of limited and extended access to methamphetamine self-administration. *Addict Biol* 20:913–926.
- Cardinal RN (2001) Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science (80-)* 292:2499–2501.
- Carroll ME, Lac ST (1992) Effects of buprenorphine on self-administration of cocaine and a nondrug reinforcer in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 106:439–446.
- 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.
- Castro DC, Cole SL, Berridge KC (2015) Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci* 9:1–17.
- Çevik MO (2003) Effects of methamphetamine on duration discrimination. *Behav Neurosci* 117:774–784.
- Chauvet C, Goldberg SR, Jaber M, Solinas M (2012) Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology* 63:635–641.

- Cheng R-K, Etcheagaray M, Meck WH (2007) Impairments in timing, temporal memory, and reversal learning linked to neurotoxic regimens of methamphetamine intoxication. *Brain Res* 1186:255–266.
- Church RM (1984) Properties of the internal clock. *Ann N Y Acad Sci* 423:566–582.
- Clarac F (2015) Les modèles animaux et leur limites. *Hist la Rech Contemp*:15–22.
- Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM (2017) Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 18:72–145.
- 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.
- Cohen JY, Haesler S, Vong L, Lowell BB, Uchida N (2012) Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482:85–88.
- Collier G, Bolles R (1968a) Some determinants of intake of sucrose solutions. *J Comp Physiol Psychol* 65:379–383.
- Collier G, Bolles R (1968b) Hunger, thirst, and their interaction as determinants of sucrose consumption. *J Comp Physiol Psychol* 66:633–641.
- Collier G, Novell K (1967) Saccharin as a sugar surrogate. *J Comp Physiol Psychol* 64:401–408.
- Cox DJ, Dolan SB, Johnson P, Johnson MW (2019) Delay and probability discounting in cocaine use disorder: Comprehensive examination of money, cocaine, and health outcomes using gains and losses at multiple magnitudes. *Exp Clin Psychopharmacol*.
- Critchfield TS, Kollins SH (2001) Temporal discounting: basic research and the analysis of socially important behavior. *J Appl Behav Anal* 34:101–122.
- Crocq M-A (2007) Historical and cultural aspects of man’s relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 9:355–361.
- Cronbach LJ, Meehl PE (1955) Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull* 52:281–302.
- Crystal JD (2012) Prospective cognition in rats. *Learn Motiv* 43:181–191.
- Crystal JD (2013) Remembering the past and planning for the future in rats. *Behav Processes* 93:39–49.
- Dalley JW, Roiser JP (2012) Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 215:42–58.
- Dandy KL, Gatch MB (2009) The effects of chronic cocaine exposure on impulsivity in rats. *Behav Pharmacol* 20:400–405.
- Darwin C (1859) *On the origin of species by means of natural selection, or, the preservation of favoured races in the struggle for life*. London: J. Murray.
- Day JJ, Jones JL, Wightman RM, Carelli RM (2010) Phasic Nucleus Accumbens Dopamine Release Encodes Effort- and Delay-Related Costs. *Biol Psychiatry* 68:306–309.

- de Araujo IE (2016) Circuit organization of sugar reinforcement. *Physiol Behav* 164:473–477.
- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV (2004) Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* (80-) 305:1014–1017.
- Deroche-Gamonet V, Piat F, Le Moal M, Piazza PV (2002) Influence of cue-conditioning on acquisition, maintenance and relapse of cocaine intravenous self-administration. *Eur J Neurosci* 15:1363–1370.
- Di Chiara G (1998) A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol* 12:54–67.
- Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 137:75–114.
- Di Chiara G, Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 85:5274–5278.
- Dickerson KL, Ainge JA, Seed AM (2018) The Role of Association in Pre-schoolers’ Solutions to “Spoon Tests” of Future Planning. *Curr Biol* 28:2309-2313.e2.
- Dickinson A, Watt A, Griffiths WJH (1992) Free-operant acquisition with delayed reinforcement. *Q J Exp Psychol Sect B* 45:241–258.
- Dixon MR, Lik NMK, Green L, Myerson J (2013) Delay discounting of hypothetical and real money: the effect of holding reinforcement rate constant. *J Appl Behav Anal* 46:512–517.
- Dobi A, Margolis EB, Wang H-L, Harvey BK, Morales M (2010) Glutamatergic and Nonglutamatergic Neurons of the Ventral Tegmental Area Establish Local Synaptic Contacts with Dopaminergic and Nondopaminergic Neurons. *J Neurosci* 30:218–229.
- Domic Z (2017) L’histoire de la coca et de la cocaïne. *Chimères* 91:178.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA (2001) Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* 49:81–96.
- Droit-Volet S (2013) Time perception, emotions and mood disorders. *J Physiol* 107:255–264.
- Droit-Volet S, Meck WH (2007) How emotions colour our perception of time. *Trends Cogn Sci* 11:504–513.
- Dufour V, Sterck EHM (2008) Chimpanzees fail to plan in an exchange task but succeed in a tool-using procedure. *Behav Processes* 79:19–27.
- Edwards S, Koob GF (2012) Experimental psychiatric illness and drug abuse models: from human to animal, an overview. Kobeissy FH, ed. *Methods Mol Biol* 829:31–48.
- Einhorn L, Johansen P, White F (1988) Electrophysiological effects of cocaine in the mesoaccumbens dopamine system: studies in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 8:100–112.

España RA, Roberts DCS, Jones SR (2008) Short-acting cocaine and long-acting GBR-12909 both elicit rapid dopamine uptake inhibition following intravenous delivery. *Neuroscience* 155:250–257.

Evenden JL, Ryan CN (1999) The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: the effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 146:413–421.

Farrar AM, Kieres AK, Hausknecht KA, de Wit H, Richards JB (2003) Effects of reinforcer magnitude on an animal model of impulsive behavior. *Behav Processes* 64:261–271.

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.

Ferrario CR, Robinson TE (2007) Amphetamine pretreatment accelerates the subsequent escalation of cocaine self-administration behavior. *Eur Neuropsychopharmacol* 17:352–357.

Ferster CB, Skinner BF (1957) Schedules of reinforcement. East Norwalk: Appleton-Century-Crofts.

Field M, Kersbergen I (2020) Are animal models of addiction useful? *Addiction* 115:6–12.

Fiorillo CD, Newsome WT, Schultz W (2008) The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat Neurosci* 11:966–973.

Foltin RW, Haney M, Rubin E, Reed SC, Vadhan N, Balter R, Evans SM (2015) Development of translational preclinical models in substance abuse: Effects of cocaine administration on cocaine choice in humans and non-human primates. *Pharmacol Biochem Behav* 134:12–21.

Fox AE, Visser EJ, Nicholson AM (2019) Interventions aimed at changing impulsive choice in rats: Effects of immediate and relatively long delay to reward training. *Behav Processes* 158:126–136.

Freeman KB, Nonnemacher JE, Green L, Myerson J, Woolverton WL (2012) Delay discounting in rhesus monkeys: Equivalent discounting of more and less preferred sucrose concentrations. *Learn Behav* 40:54–60.

Freese L, Durand A, Guillem K, Ahmed SH (2018) Pre-trial cocaine biases choice toward cocaine through suppression of the nondrug option. *Pharmacol Biochem Behav* 173:65–73.

García-Rodríguez O, Secades-Villa R, Weidberg S, Yoon JH (2013) A systematic assessment of delay discounting in relation to cocaine and nicotine dependence. *Behav Processes* 99:100–105.

Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 43:107–113.

Gentry RN, Schuweiler DR, Roesch MR (2019) Dopamine signals related to appetitive and aversive events in paradigms that manipulate reward and avoidability. *Brain Res* 1713:80–90.

Geyer MA, Markou A (1995) Animal models of psychiatric disorders. In: *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (Bloom FE, Kupfer DJ, eds), pp 787–798. Raven Press, San Diego, CA.

- Ghiselin MT (2016) Homology, convergence and parallelism. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 371:20150035.
- Gibbon J, Church RM, Fairhurst S, Kacelnik A (1988) Scalar expectancy theory and choice between delayed rewards. *Psychol Rev* 95:102–114.
- 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.
- Glantz MD (2013) The Terminology of Addictive Behavior. *Princ Addict*:13–22.
- Glimcher PW (2011) Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 108:15647–15654.
- Gobin C, Schwendt M (2017) The Effects of Extended-Access Cocaine Self-Administration on Working Memory Performance, Reversal Learning and Incubation of Cocaine-Seeking in Adult Male Rats. *J Addict Prev* 5:1–6.
- Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J (1992) Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *Br J Addict* 87:1527–1536.
- Green L, Estle SJ (2003) Preference Reversals With Food and Water Reinforcers in Rats. *J Exp Anal Behav* 79:233–242.
- Green L, Fisher EB, Perlow S, Sherman L (1981) Preference reversal and self control: Choice as a function of reward amount and delay. *Behav Anal Lett* 1:43–51.
- Green L, Myerson J (2004) A Discounting Framework for Choice With Delayed and Probabilistic Rewards. *Psychol Bull* 130:769–792.
- Green L, Myerson J (2018) Preference Reversals, Delay Discounting, Rational Choice, and the Brain. In: *Self-Control, Decision Theory, and Rationality*, pp 121–146. Cambridge University Press.
- Green L, Myerson J (2019) On the Complexity of Discounting, Choice Situations, and People. *Perspect Behav Sci* 42:433–443.
- Green L, Myerson J, Holt DD, Slevin JR, Estle SJ (2004) Discounting of delayed food rewards in pigeons and rats: is there a magnitude effect? *J Exp Anal Behav* 81:39–50.
- Griffiths RR, Wurster RM, Brady J V. (1975) Discrete trial choice procedure: effects of naloxone and methadone on choice between food and heroin. *Pharmacol Rev* 27:357–365.
- Griffiths RR, Wurster RM, Brady J V. (1981) Choice between food and heroin: effects of morphine, naloxone, and secobarbital. *J Exp Anal Behav* 35:335–351.
- Gueye AB, Allain F, Samaha A-N (2019) Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes the risk of relapse and increases mesocorticolimbic BDNF levels during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 44:1027–1035.

- Guillem K, Ahmed SH (2018) Preference for Cocaine is Represented in the Orbitofrontal Cortex by an Increased Proportion of Cocaine Use-Coding Neurons. *Cereb Cortex* 28:819–832.
- Haber SN (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26:317–330.
- Haber SN, Knutson B (2010) The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4–26.
- Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ (1990) Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: An anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 293:282–298.
- Hall BK (2013) Homology, homoplasmy, novelty, and behavior. *Dev Psychobiol* 55:4–12.
- Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, Ferreira TL, Quinn D, Liu Z-W, Gao X-B, Kaelberer MM, Bohórquez D V., Shammah-Lagnado SJ, de Lartigue G, de Araujo IE (2018) A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*:1–14.
- Hansen ST, Mark GP (2007) The nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecamylamine prevents escalation of cocaine self-administration in rats with extended daily access. *Psychopharmacology (Berl)* 194:53–61.
- 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. *Am J Psychiatry* 170:834–851.
- Heien MLA V., Khan AS, Ariansen JL, Cheer JF, Phillips PEM, Wassum KM, Wightman RM (2005) Real-time measurement of dopamine fluctuations after cocaine in the brain of behaving rats. *Proc Natl Acad Sci* 102:10023–10028.
- 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.
- Heilbronner SR, Meck WH (2014) Dissociations between interval timing and intertemporal choice following administration of fluoxetine, cocaine, or methamphetamine. *Behav Processes* 101:123–134.
- Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C (1991) Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41:89–125.
- Heyman GM (2009) *Addiction: A disorder of choice*. Cambridge, MA, US: Harvard University Press.

- Hitzemann R (2000) Animal models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol Res Health* 24:149–158.
- Holmes P V (2003) Rodent Models of Depression: Reexamining Validity Without Anthropomorphic Inference. *Crit Rev Neurobiol* 15:143–174.
- Horwitz A V., Grob GN (2011) The Checkered History of American Psychiatric Epidemiology. *Milbank Q* 89:628–657.
- Huskinson SL, Anderson KG (2013) Effects of different fixed-ratio requirements on delay discounting in rats. *Behav Processes* 100:18–22.
- Huskinson SL, Woolverton WL, Green L, Myerson J, Freeman KB (2015) Delay discounting of food by rhesus monkeys: Cocaine and food choice in isomorphic and allomorphic situations. *Exp Clin Psychopharmacol* 23:184–193.
- Huynh C, Fam J, Ahmed SH, Clemens KJ (2017) Rats quit nicotine for a sweet reward following an extensive history of nicotine use. *Addict Biol* 22:142–151.
- Hyman SE (2005) Addiction: A Disease of Learning and Memory. *Am J Psychiatry* 162:1414–1422.
- Hyman SE (2007) Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nat Rev Neurosci* 8:725–732.
- Ikemoto S, Panksepp J (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Rev* 31:6–41.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 167:748–751.
- Inzlicht M, Shenhav A, Olivola CY (2018) The Effort Paradox: Effort Is Both Costly and Valued. *Trends Cogn Sci* 22:337–349.
- Javaid JI, Musa MN, Fischman M, Schuster CR, Davis JM (1983) Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. *Biopharm Drug Dispos* 4:9–18.
- 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.
- Johnson AR, Banks ML, Blough BE, Lile JA, Nicholson KL, Negus SS (2016) Development of a translational model to screen medications for cocaine use disorder I: Choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 165:103–110.
- Johnson MW (2012) An efficient operant choice procedure for assessing delay discounting in humans: Initial validation in cocaine-dependent and control individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 20:191–204.

- Johnson MW, Bruner NR, Johnson PS (2015) Cocaine dependent individuals discount future rewards more than future losses for both cocaine and monetary outcomes. *Addict Behav* 40:132–136.
- Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162:1403–1413.
- Kaplan RM, Saccuzzo DP (1997) *Psychological testing: Principles, applications, and issues*.
- Kaplan RM, Saccuzzo DP (2013) *Psychological Testing: Principles, Applications, and Issues, Eighth Edition*. :736.
- Kawa AB, Allain F, Robinson TE, Samaha A-N (2019a) The transition to cocaine addiction: the importance of pharmacokinetics for preclinical models. *Psychopharmacology (Berl)* 236:1145–1157.
- Kawa AB, Bentzley BS, Robinson TE (2016) Less is more: prolonged intermittent access cocaine self-administration produces incentive-sensitization and addiction-like behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 233:3587–3602.
- Kawa AB, Valenta AC, Kennedy RT, Robinson TE (2019b) Incentive and dopamine sensitization produced by intermittent but not long access cocaine self-administration. *Eur J Neurosci* 50:2663–2682.
- Keiflin R, Ahmed SH, Cador M (2005) A94 ABSENCE OF DRUG SIGNALS PREVENTS THE INITIATION OF COCAINE SELF-ADMINISTRATION. *Behav Pharmacol* 16.
- Keiflin R, Janak PH (2015) Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron* 88:247–263.
- Kenny PJ, Boutrel B, Gasparini F, Koob GF, Markou A (2005) Metabotropic glutamate 5 receptor blockade may attenuate cocaine self-administration by decreasing brain reward function in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 179:247–254.
- 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.
- Kirby KN, Petry NM, Bickel WK (1999) Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol Gen* 128:78–87.

- Kiyatkin EA, Brown PL (2007) I.v. cocaine induces rapid, transient excitation of striatal neurons via its action on peripheral neural elements: Single-cell, iontophoretic study in awake and anesthetized rats. *Neuroscience* 148:978–995.
- 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.
- Kobayashi S, Schultz W (2008) Influence of Reward Delays on Responses of Dopamine Neurons. *J Neurosci* 28:7837–7846.
- Koob, G, Kreek MJ (2007) Stress, Dysregulation of Drug Reward Pathways, and the Transition to Drug Dependence. *Am J Psychiatry* 164:1149–1159.
- Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, O’Dell LE, Parsons LH, Sanna PP (2004) Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 27:739–749.
- Koob GF, Le Moal M (2006) Psychostimulants. In: *Neurobiology of Addiction*, pp 69–120. Elsevier.
- Krakauer JW, Ghazanfar AA, Gomez-Marín A, MacIver MA, Poeppel D (2017) Neuroscience Needs Behavior: Correcting a Reductionist Bias. *Neuron* 93:480–490.
- Kravitz A V., Tye LD, Kreitzer AC (2012) Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15:816–818.
- Kurti AN, Dallery J (2012) REVIEW OF HEYMAN’S ADDICTION: A DISORDER OF CHOICE. *J Appl Behav Anal* 45:229–240.
- Kurti AN, Matell MS (2011) Nucleus accumbens dopamine modulates response rate but not response timing in an interval timing task. *Behav Neurosci* 125:215–225.
- Laborda MA, Miguez G, Polack CW, Miller RR (2012) Animal models of psychopathology: Historical models and the pavlovian contribution. *Ter psicológica* 30:45–59.
- Lak A, Stauffer WR, Schultz W (2014) Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proc Natl Acad Sci* 111:2343–2348.
- Lake JJ, Meck WH (2013) Differential effects of amphetamine and haloperidol on temporal reproduction: Dopaminergic regulation of attention and clock speed. *Neuropsychologia* 51:284–292.
- Lattal KA (2010) Delayed reinforcement of operant behavior. *J Exp Anal Behav* 93:129–139.
- Lattal KA, Gleeson S (1990) Response acquisition with delayed reinforcement. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 16:27–39.
- Lenoir M, Augier E, Vouillac C, Ahmed SH (2013a) A Choice-Based Screening Method for Compulsive Drug Users in Rats. *Curr Protoc Neurosci* 64:9.44.1-9.44.17.
- Lenoir M, Cantin L, Vanhille N, Serre F, Ahmed SH (2013b) Extended Heroin Access Increases Heroin Choices Over a Potent Nondrug Alternative. *Neuropsychopharmacology* 38:1209–1220.

- Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH (2007) Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward. *PLoS One* 2:e698.
- Lewis M (2017) Addiction and the Brain: Development, Not Disease. *Neuroethics* 10:7–18.
- Lewis M (2018) Brain Change in Addiction as Learning, Not Disease Longo DL, ed. *N Engl J Med* 379:1551–1560.
- Lindesmith AR (1965) Problems in the social psychology of addiction. *Narcotics* New York McGraw-Hill:118–139.
- Lindesmith AR (1968) *Addiction and opiates*. Chicago: Aldine Publ.
- London ED (2016) Impulsivity, Stimulant Abuse, and Dopamine Receptor Signaling. In: *Advances in Pharmacology*, 1st ed., pp 67–84. Elsevier Inc.
- Lynch WJ, Nicholson KL, Dance ME, Morgan RW, Foley PL (2010) Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comp Med* 60:177–188.
- 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.
- Malcolm R, Barth KS, Veatch LM (2013) Cocaine Addiction. In: *Principles of Addiction*, pp 669–678. Elsevier.
- Mantsch J, Yuferov V, Mathieu-Kia A-M, Ho A, Kreek M (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 (2008a) 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.
- Mantsch JR, Baker DA, Serge JP, Hoks MA, Francis DM, Katz ES (2008b) Surgical Adrenalectomy with Diurnal Corticosterone Replacement Slows Escalation and Prevents the Augmentation of Cocaine-Induced Reinstatement in Rats Self-Administering Cocaine Under Long-Access Conditions. *Neuropsychopharmacology* 33:814–826.
- Maricq A V., Church RM (1983) The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 79:10–15.
- Maricq A V., Roberts S, Church RM (1981) Methamphetamine and time estimation. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 7:18–30.
- Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF (1993) Animal models of drug craving. *Psychopharmacology (Berl)* 112:163–182.

Mateo Y, Budygin EA, Morgan D, Roberts DCS, Jones SR (2004) Fast onset of dopamine uptake inhibition by intravenous cocaine. *Eur J Neurosci* 20:2838–2842.

Mathes CM, Gregson JR, Spector AC (2013) The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine Decreases Breakpoint of Rats Engaging in a Progressive Ratio Licking Task for Sucrose and Quinine Solutions. *Chem Senses* 38:211–220.

Matsumoto M, Hikosaka O (2009) Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459:837–841.

Matthysse S (1986) Animal Models in Psychiatric Research. In: *Progress in Brain Research*, pp 259–270.

Mazur JE (1984) Tests of an equivalence rule for fixed and variable reinforcer delays. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 10:426–436.

Mazur JE (1987) An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. In: *The effect of delay and of intervening events on reinforcement value.*, pp 55–73 *Quantitative analyses of behavior*, Vol. 5. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Mazur JE (2001) Hyperbolic value addition and general models of animal choice. *Psychol Rev* 108:96–112.

Mazur JE (2006) Mathematical models and the experimental analysis of behavior. *J Exp Anal Behav* 85:275–291.

Mazur JE (2007) Rats' choices between one and two delayed reinforcers. *Learn Behav* 35:169–176.

McClure SM, Daw ND, Read Montague P (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 26:423–428.

McKinney WT (1974) Animal Models in Psychiatry. *Perspect Biol Med* 17:529–542.

McKinney WT (1988) *Models of Mental Disorders*. Boston, MA: Springer US.

McKinney WT (1989) Basis of development of animal models in psychiatry: an overview. In: *Animal models of depression*, pp 3–17. Springer.

McMurray MS, Conway SM, Roitman JD (2017) Brain Stimulation Reward Supports More Consistent and Accurate Rodent Decision-Making than Food Reward. *eNeuro* 4:ENEURO.0015-17.2017.

Mejías-Aponte CA, Kiyatkin EA (2012) Ventral tegmental area neurons are either excited or inhibited by cocaine's actions in the peripheral nervous system. *Neuroscience* 207:182–197.

Mendez IA, Simon NW, Hart N, Mitchell MR, Nacion 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.

Misgeld U (2004) Innervation of the substantia nigra. *Cell Tissue Res* 318:107–114.

Mitchell MR, Weiss VG, Ouimet DJ, Fuchs RA, Morgan D, Setlow B (2014) Intake-dependent effects of cocaine self-administration on impulsive choice in a delay discounting task. *Behav Neurosci* 128:419–429.

- Mitchell SH, Reeves JM, Li N, Phillips TJ (2006) Delay Discounting Predicts Behavioral Sensitization to Ethanol in Outbred WSC Mice. *Alcohol Clin Exp Res* 30:429–437.
- Mitchell SH, Rosenthal AJ (2003) Effects of multiple delayed rewards on delay discounting in an adjusting amount procedure. *Behav Processes* 64:273–286.
- Mobini S, Body S, Ho M-Y, Bradshaw CM, Szabadi E, Deakin JFW, Anderson IM (2002) Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 160:290–298.
- Moeller SJ, Stoops WW (2015) Cocaine choice procedures in animals, humans, and treatment-seekers: Can we bridge the divide? *Pharmacol Biochem Behav* 138:133–141.
- Moffett L, Moll H, FitzGibbon L (2018) Future planning in preschool children. *Dev Psychol* 54:866–874.
- Mohebi A, Pettibone JR, Hamid AA, Wong J-MT, Vinson LT, Patriarchi T, Tian L, Kennedy RT, Berke JD (2019) Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature* 570:65–70.
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (2004) Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431:760–767.
- Monterosso J, Ainslie G (1999) Beyond discounting: possible experimental models of impulse control. *Psychopharmacology (Berl)* 146:339–347.
- Monterosso J, Ainslie G (2007) The behavioral economics of will in recovery from addiction. *Drug Alcohol Depend* 90:S100–S111.
- Morris SE, Cuthbert BN (2012) Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 14:29–37.
- Moschak TM, Carelli RM (2017) Impulsive Rats Exhibit Blunted Dopamine Release Dynamics during a Delay Discounting Task Independent of Cocaine History. *eneuro* 4:ENEURO.0119-17.2017.
- Mulcahy NJ, Call J (2006) Apes save tools for future use. *Science* 312:1038–1040.
- Nader J, Claudia C, Rawas R El, Favot L, Jaber M, Thiriet N, Solinas M (2012) Loss of Environmental Enrichment Increases Vulnerability to Cocaine Addiction. *Neuropsychopharmacology* 37:1579–1587.
- Nader MA, Hedeker D, Woolverton WL (1993) Behavioral economics and drug choice: effects of unit price on cocaine self-administration by monkeys. *Drug Alcohol Depend* 33:193–199.
- 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) Choice between cocaine and food by rhesus monkeys: effects of conditions of food availability. *Behav Pharmacol* 3:635–638.
- Nader MA, Woolverton WL (1992b) Effects of increasing response requirement on choice between cocaine and food in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 108:295–300.
- Naqvi NH, Bechara A (2009) The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci* 32:56–67.

- Nathan PE, Conrad M, Skinstad AH (2016) History of the Concept of Addiction. *Annu Rev Clin Psychol* 12:29–51.
- 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.
- 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.
- Nourrisson D (2017) La représentation des drogues dans l’histoire des sociétés. Le cas français. *Drogues, Santé et Société* 16:1.
- O’Brien CP, Volkow N, Li T-K (2006) What’s in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 163:764–765.
- Odum AL (2011) Delay discounting: I’m a k, you’re a k. *J Exp Anal Behav* 96:427–439.
- Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419–427.
- Oleson EB, Roberts DCS (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.
- 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.
- Orphanides A, Zervos D (1998) Myopia and Addictive Behaviour. *Econ J* 108:75–91.
- Orsini CA, Blaes SL, Dragone RJ, Betzhold SM, Finner AM, Bizon JL, Setlow B (2020) Distinct relationships between risky decision making and cocaine self-administration under short- and long-access conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 98:109791.
- 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. *Anim Cogn* 11:661–674.
- Overall KL (2000) Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24:727–776.
- Owen R (1843) Lectures on the comparative anatomy and physiology of the invertebrate animals : delivered at the Royal College of Surgeons, in 1843. London : Longman, Brown, Green, and Longmans.
- Pacchioni AM, Gabriele A, See RE (2011) Dorsal striatum mediation of cocaine-seeking after withdrawal from short or long daily access cocaine self-administration in rats. *Behav Brain Res* 218:296–300.
- Pagliari LA, Pagliaro AM (2011) The Psychostimulants. In: *Handbook of Child and Adolescent Drug and Substance Abuse*, pp 43–86. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.

- Pan W-X, Schmidt R, Wickens JR, Hyland BI (2005) Dopamine Cells Respond to Predicted Events during Classical Conditioning: Evidence for Eligibility Traces in the Reward-Learning Network. *J Neurosci* 25:6235–6242.
- Panksepp J, Moskal JR, Panksepp JB, Kroes RA (2002) Comparative approaches in evolutionary psychology: molecular neuroscience meets the mind. *Neuro Endocrinol Lett* 23 Suppl 4:105–115.
- Panksepp J, Panksepp JB (2000) The seven sins of evolutionary psychology. *Evol Cogn* 6:108–131.
- Panlilio L V. (2011) Stimulant Self-Administration. In: *Animal Models of Drug Addiction* (Olmstead MC, ed), pp 57–81 *Neuromethods*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Paronis CA, Gasior 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.
- Pascoli V, Hiver A, Van Zessen R, Loureiro M, Achargui R, Harada M, Flakowski J, Lüscher C (2018) Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature* 564:366–371.
- Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C (2015) Sufficiency of Mesolimbic Dopamine Neuron Stimulation for the Progression to Addiction. *Neuron* 88:1054–1066.
- Paterson NE, Markou A (2003) Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport* 14:2229–2232.
- Paulus MP (2007) Neural basis of reward and craving--a homeostatic point of view. *Dialogues Clin Neurosci* 9:379–387.
- Paulus MP, Stewart JL (2014) Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology* 76:342–350.
- Pavlov I V (1928) *Lectures on conditioned reflexes: The higher nervous activity of animals*. Trans, H Gantt, ed(International Publ Co).
- Peciña S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X (2003) Hyperdopaminergic Mutant Mice Have Higher “Wanting” But Not “Liking” for Sweet Rewards. *J Neurosci* 23:9395–9402.
- Peciña S, Smith KS, Berridge KC (2006) Hedonic Hot Spots in the Brain. *Neurosci* 12:500–511.
- Peele S (2009) L’addiction au xxie siècle. *Psychotropes* 15:27.
- Pelloux Y, Degoulet M, Tiran-Cappello A, Cohen C, Lardeux S, George O, Koob GF, Ahmed SH, Baunez C (2018) Subthalamic nucleus high frequency stimulation prevents and reverses escalated cocaine use. *Mol Psychiatry* 23:2266–2276.
- Perry AN, Westenbroek C, Becker JB (2013) The Development of a Preference for Cocaine over Food Identifies Individual Rats with Addiction-Like Behaviors Homberg J, ed. *PLoS One* 8:e79465.
- Perry CJ, Lawrence AJ (2020) An imperfect model is still useful. *Addiction* 115:14–16.

- Perry JL, Morgan AD, Anker JJ, Dess NK, Carroll ME (2006) Escalation of i.v. cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats bred for high and low saccharin intake. *Psychopharmacology (Berl)* 186:235–245.
- Peterson JR, Hill CC, Kirkpatrick K (2015) Measurement of impulsive choice in rats: Same- and alternate-form test-retest reliability and temporal tracking. *J Exp Anal Behav* 103:166–179.
- Petry NM, Bickel WK, Arnett M (1998) Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction* 93:729–738.
- Pickard H (2018) The puzzle of addiction. In: *The Routledge Handbook of Philosophy and Science of Addiction*, 1st Editio. (Pickard H, Ahmed SH, eds), pp 9–22. 1 [edition]. | New York : Routledge, 2018. | Series: Routledge handbooks in philosophy: Routledge.
- Pickard H, Ahmed SH (2016) How do you know you have a drug problem? The role of knowledge of negative consequences in explaining drug choice in humans and rats. In: *Addiction and Choice*, pp 29–48. Oxford University Press.
- Pierre JM (2010) The borders of mental disorder in psychiatry and the DSM: past, present, and future. *J Psychiatr Pract* 16:375–386.
- Pignatelli M, Bonci A (2015) Role of Dopamine Neurons in Reward and Aversion: A Synaptic Plasticity Perspective. *Neuron* 86:1145–1157.
- Pomara C, Cassano T, D’Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, Serviddio G (2012) Data Available on the Extent of Cocaine Use and Dependence: Biochemistry, Pharmacologic Effects and Global Burden of Disease of Cocaine Abusers. *Curr Med Chem* 19:5647–5657.
- Preston RJ, Bishop GA, Kitai ST (1980) Medium spiny neuron projection from the rat striatum: An intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res* 183:253–263.
- Quadros IMH, Miczek KA (2009) Two modes of intense cocaine bingeing: increased persistence after social defeat stress and increased rate of intake due to extended access conditions in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206:109–120.
- Rachlin H, Green L (1972) Commitment, choice and self-control. *J Exp Anal Behav* 17:15–22.
- Ragoucy-Sengler C, Simonetti M, Kintz P (2003) Cocaine chlorhydrate et cocaine base ou crack : quelles différences ? *Psychotropes* 9:9.
- Redish AD (2004) Addiction as a Computational Process Gone Awry. *Science (80-)* 306:1944–1947.
- Reilly S (1999) Reinforcement value of gustatory stimuli determined by progressive ratio performance. *Pharmacol Biochem Behav* 63:301–311.
- Renda CR, Madden GJ (2016) Impulsive choice and pre-exposure to delays: III. Four-month test-retest outcomes in male wistar rats. *Behav Processes* 126:108–112.

- Renda RC, Rung JM, Hinnenkamp JE, Lenzini SN, Madden GJ (2018) Impulsive choice and pre-exposure to delays: iv. effects of delay- and immediacy-exposure training relative to maturational changes in impulsivity. *J Exp Anal Behav* 109:587–599.
- Reynolds B, de Wit H, Richards JB (2002) Delay of gratification and delay discounting in rats. *Behav Processes* 59:157–168.
- Richards C., Shiroyama T, Kitai S. (1997a) Electrophysiological and immunocytochemical characterization of GABA and dopamine neurons in the substantia nigra of the rat. *Neuroscience* 80:545–557.
- Richards JB, Lloyd DR, Kuehlewind B, Militello L, Paredes M, Solberg Woods L, Palmer AA (2013) Strong genetic influences on measures of behavioral-regulation among inbred rat strains. *Genes, Brain Behav* 12:490–502.
- Richards JB, Mitchell SH, de Wit H, Seiden LS (1997b) Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *J Exp Anal Behav* 67:353–366.
- Richter CP, Campbell KH (1940) Taste Thresholds and Taste Preferences of Rats for Five Common Sugars. *J Nutr* 20:31–46.
- Roberts DCS, Morgan D, Liu Y (2007) How to make a rat addicted to cocaine. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 31:1614–1624.
- Roberts WA (2002) Are animals stuck in time? *Psychol Bull* 128:473–489.
- Robinson T (1993) The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 18:247–291.
- Robinson TE, Berridge KC (2001) Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 96:103–114.
- Rodriguez ML, Logue AW (1988) Adjusting delay to reinforcement: comparing choice in pigeons and humans. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 14:105–117.
- Roesch MR, Calu DJ, Schoenbaum G (2007) Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat Neurosci* 10:1615–1624.
- Rozaire C, Landreat MG, Grall-bronnec M, Rocher B, Vénisse J (2009) Qu'est-ce que l'addiction ?. *Archives De Politique Criminelle*, 31, 11-24.
- Rubinstein A (2003) "Economics and Psychology"? The Case of Hyperbolic Discounting. *Int Econ Rev (Philadelphia)* 44:1207–1216.
- Rung JM, Buhusi C V., Madden GJ (2018) Reducing impulsive choice: V. The role of timing in delay-exposure training. *Behav Processes* 157:557–561.
- Russell RW (1964) Extrapolation from animals to man. *Anim Behav drug action London Churchill*:410–418.
- Sackett DA, Saddoris MP, Carelli RM (2017) Nucleus Accumbens Shell Dopamine Preferentially Tracks Information Related to Outcome Value of Reward. *eNeuro* 4:ENEURO.0058-17.2017.

- Saddoris MP, Sugam JA, Cacciapaglia F, Carelli RM (2013) Rapid dopamine dynamics in the accumbens core and shell: Learning and action. *Front Biosci - Elit 5 E*:273–288.
- Saddoris MP, Sugam JA, Stuber GD, Witten IB, Deisseroth K, Carelli RM (2015) Mesolimbic Dopamine Dynamically Tracks, and Is Causally Linked to, Discrete Aspects of Value-Based Decision Making. *Biol Psychiatry* 77:903–911.
- Samaha AN, Robinson TE (2005) Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol Sci* 26:82–87.
- Sanchez-Castillo H, Taylor KM, Ward RD, Paz-Trejo DB, Arroyo-Araujo M, Castillo OG, Balsam PD (2015) Subjective and Real Time: Coding Under Different Drug States. *Int J Comp Psychol* 28:0–16.
- Sanchis-Segura C, Spanagel R (2006) Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol* 11:2–38.
- Saunders JB (2017) Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Curr Opin Psychiatry* 30:227–237.
- Schenk S, Partridge B (2001) Influence of a conditioned light stimulus on cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 154:390–396.
- Schindler CW, Cogan ES, Thorndike EB, Panlilio L V. (2011) Rapid delivery of cocaine facilitates acquisition of self-administration in rats: An effect masked by paired stimuli. *Pharmacol Biochem Behav* 99:301–306.
- Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, Marenco S, Dannals RF (1997) PET study of competition between intravenous cocaine and [¹¹C]raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 154:1209–1213.
- Schmeichel BE, Matzeu A, Koebel P, Vendruscolo LF, Sidhu H, Shahryari R, Kieffer BL, Koob GF, Martin-Fardon R, Contet C (2018) Knockdown of hypocretin attenuates extended access of cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 43:2373–2382.
- Schultz W (1986) Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey. *J Neurophysiol* 56:1439–1461.
- Schultz W (1998) Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *J Neurophysiol* 80:1–27.
- Schultz W (2007) Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annu Rev Neurosci* 30:259–288.
- Schultz W (2013) Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol* 23:229–238.
- Schultz W (2015) Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev* 95:853–951.
- Schultz W (2016) Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat Rev Neurosci* 17:183–195.
- Schultz W (2017) Reward prediction error. *Curr Biol* 27:R369–R371.

- Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13:900–913.
- Schultz W, Romo R (1990) Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *J Neurophysiol* 63:607–624.
- Sclafani A, Ackroff K (2003) Reinforcement value of sucrose measured by progressive ratio operant licking in the rat. *Physiol Behav* 79:663–670.
- Secci ME, Factor JA, Schindler CW, Panlilio L V. (2016) Choice between delayed food and immediate oxycodone in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 233:3977–3989.
- Shaffer HJ, Eber GB (2002) Temporal progression of cocaine dependence symptoms in the US National Comorbidity Survey. *Addiction* 97:543–554.
- Sikora M, Nicolas C, Istin M, Jaafari N, Thiriet N, Solinas M (2018) Generalization of effects of environmental enrichment on seeking for different classes of drugs of abuse. *Behav Brain Res* 341:109–113.
- Simon NW, Mendez IA, Setlow B (2007) Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behav Neurosci* 121:543–549.
- Smith AP, Marshall AT, Kirkpatrick K (2015) Mechanisms of impulsive choice: II. Time-based interventions to improve self-control. *Behav Processes* 112:29–42.
- Smith JC, Sclafani A (2002) Saccharin as a Sugar Surrogate Revisited. *Appetite* 38:155–160.
- Smith MA (2020) Nonhuman animal models of substance use disorders: Translational value and utility to basic science. *Drug Alcohol Depend* 206:107733.
- Solinas M, Belujon P, Fernagut PO, Jaber M, Thiriet N (2019) Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126(4), 481–516.
- Somers LA, Beyene M, Carelli RM, Mark Wightman R (2009) Synaptic Overflow of Dopamine in the Nucleus Accumbens Arises from Neuronal Activity in the Ventral Tegmental Area. *J Neurosci* 29:1735–1742.
- Spanagel R (2017) Animal models of addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 19:247–258.
- Spragg SDS (1940) Morphine addiction in chimpanzees. *Comp Psychol Monogr* 15, 7:132.
- Steffensen SC, Taylor SR, Horton ML, Barber EN, Lyle LT, Stobbs SH, Allison DW (2008) Cocaine disinhibits dopamine neurons in the ventral tegmental area via use-dependent blockade of GABA neuron voltage-sensitive sodium channels. *Eur J Neurosci* 28:2028–2040.
- Stein JS, Pinkston JW, Brewer AT, Francisco MT, Madden GJ (2012) Delay discounting in Lewis and Fischer 344 rats: steady-state and rapid-determination adjusting-amount procedures. *J Exp Anal Behav* 97:305–321.

- Stevens JR, Stephens DW (2010) The adaptive nature of impulsivity. In: *Impulsivity: The behavioral and neurological science of discounting.*, pp 361–387. Washington: American Psychological Association.
- Stuber GD, Roitman MF, Phillips PEM, Carelli RM, Wightman RM (2005) Rapid Dopamine Signaling in the Nucleus Accumbens during Contingent and Noncontingent Cocaine Administration. *Neuropsychopharmacology* 30:853–863.
- Suddendorf T, Corballis MC (2007) The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behav Brain Sci* 30:299–313.
- Tan H-E, Sisti AC, Jin H, Vignovich M, Villavicencio M, Tsang KS, Goffer Y, Zuker CS (2020) The gut–brain axis mediates sugar preference. *Nature* 580:511–516.
- Tanaka S, O’Doherty JP, Sakagami M (2019) The cost of obtaining rewards enhances the reward prediction error signal of midbrain dopamine neurons. *Nat Commun* 10:3674.
- Tellez LA, Han W, Zhang X, Ferreira TL, Perez IO, Shammah-Lagnado SJ, Pol AN van den, DeAraujo IE (2016) Separate Circuitries Encode the Hedonic and Nutritional Values of Sugar. 19:465–470.
- Thompson T, Schuster CR (1964) Morphine self-administration, food-reinforced, and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 5:87–94.
- Thomsen M, Hall FS, Uhl GR, Caine SB (2009a) Dramatically Decreased Cocaine Self-Administration in Dopamine But Not Serotonin Transporter Knock-Out Mice. *J Neurosci* 29:1087–1092.
- Thomsen M, Han DD, Gu HH, Caine SB (2009b) Lack of Cocaine Self-Administration in Mice Expressing a Cocaine-Insensitive Dopamine Transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 331:204–211.
- Tobler PN (2005) Adaptive Coding of Reward Value by Dopamine Neurons. *Science (80-)* 307:1642–1645.
- Tsibulsky VL, Norman AB (1999) Satiety threshold: a quantitative model of maintained cocaine self-administration. *Brain Res* 839:85–93.
- Usuda I, Tanaka K, Chiba T (1998) Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Res* 797:73–93.
- van den Bos W, McClure SM (2013) Towards a general model of temporal discounting. *J Exp Anal Behav* 99:58–73.
- van der Staay F (2006) Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Res Rev* 52:131–159.
- Vandaele Y, Cantin L, Serre F, Vouillac-Mendoza C, Ahmed SH (2016) Choosing Under the Influence: A Drug-Specific Mechanism by Which the Setting Controls Drug Choices in Rats. *Neuropsychopharmacology* 41:646–657.
- Vandaele Y, Vouillac-Mendoza C, Ahmed SH (2019) Inflexible habitual decision-making during choice between cocaine and a nondrug alternative. *Transl Psychiatry* 9:109.

- Vanderschuren LJM, Ahmed SH (2020) Animal Models of the Behavioral Symptoms of Substance Use Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1:a040287.
- Vanderschuren LJM, Everitt BJ (2004) Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* (80-) 305:1017–1019.
- Veniro M, Russell TI, Zhang M, Shaham Y (2019) Operant Social Reward Decreases Incubation of Heroin Craving in Male and Female Rats. *Biol Psychiatry* 86:848–856.
- Veniro M, Zhang M, Caprioli D, Hoots JK, Golden SA, Heins C, Morales M, Epstein DH, Shaham Y (2018) Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models. *Nat Neurosci* 21:1520–1529.
- Verdejo-Garcia A, Clark L, Dunn BD (2012) The role of interoception in addiction: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1857–1869.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J (1999a) Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J Psychopharmacol* 13:337–345.
- Volkow ND, Koob G (2015) Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *The Lancet Psychiatry* 2:677–679.
- Volkow ND, Koob GF, McLellan AT (2016) Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. Longo DL, ed. *N Engl J Med* 374:363–371.
- Volkow ND, Morales M (2015) The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162:712–725.
- Volkow ND, Wang G-J, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE (1997) Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386:827–830.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Hitzemann R, Pappas NR (1999b) Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 291:409–415.
- Wahab M, Panlilio L V., Solinas M (2018) An improved within-session self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 235:2123–2135.
- Wakabayashi KT, Weiss MJ, Pickup KN, Robinson TE (2010) Rats Markedly Escalate Their Intake and Show a Persistent Susceptibility to Reinstatement Only When Cocaine Is Injected Rapidly. *J Neurosci* 30:11346–11355.
- Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N (1999) Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: A pilot study. *Biol Psychiatry* 45:1138–1142.
- Wee S, Mandyam CD, Lekic DM, Koob GF (2008) α 1-Noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:303–311.
- Wee S, Specio SE, Koob GF (2007) Effects of Dose and Session Duration on Cocaine Self-Administration in Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 320:1134–1143.

- Weeks JR (1962) Experimental Morphine Addiction: Method for Automatic Intravenous Injections in Unrestrained Rats. *Science* (80-) 138:143–144.
- Wesley MJ, Lohrenz T, Koffarnus MN, McClure SM, De La Garza R, Salas R, Thompson-Lake DGY, Newton TF, Bickel WK, Montague PR (2014) Choosing Money over Drugs: The Neural Underpinnings of Difficult Choice in Chronic Cocaine Users. *J Addict* 2014:1–14.
- Westermeyer J (2013) Historical Understandings of Addiction. In: *Principles of Addiction*, pp 3–12. Elsevier.
- Wilhelm CJ, Mitchell SH (2009) Strain differences in delay discounting using inbred rats. *Genes, Brain Behav* 8:426–434.
- Willner P (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 83:1–16.
- Willner P (1986) Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 10:677–690.
- Willner P (1991) *Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge University Press.
- Willuhn I, Wanat MJ, Clark JJ, Phillips PEM (2010) Dopamine Signaling in the Nucleus Accumbens of Animals Self-Administering Drugs of Abuse. In: *Current topics in behavioral neurosciences*, pp 29–71.
- Wise RA (1980) Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol Biochem Behav* 13:213–223.
- Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 51:13–22.
- Wise RA (2009) Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci* 32:517–524.
- Wise RA, Kiyatkin EA (2011) Differentiating the rapid actions of cocaine. *Nat Rev Neurosci* 12:479–484.
- Wise RA, Leeb K, Pocock D, Newton P, Burnette B, Justice JB (1995) Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 120:10–20.
- Wise RA, Wang B, You Z-B (2008) Cocaine serves as a peripheral interoceptive conditioned stimulus for central glutamate and dopamine release. García AV, ed. *PLoS One* 3:e2846.
- 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.
- 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, Balster RL (1979) The effects of lithium on choice between cocaine and food in the rhesus monkey. *Commun Psychopharmacol* 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, 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.
- Yücel M et al. (2018) A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction (Abingdon, England)*, 114(6), 1095–1109.
- Zhang M, Zhao D, Zhang Z, Cao X, Yin L, Liu Y, Yuan TF, Luo W (2019) Time perception deficits and its dose-dependent effect in methamphetamine dependents with short-term abstinence. *Sci Adv* 5:1–11.
- Zhou Y, Bunney BS, Shi W-X (2006) Differential Effects of Cocaine on Firing Rate and Pattern of Dopamine Neurons: Role of α_1 Receptors and Comparison with l-Dopa and Apomorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 317:196–201.
- Zimmer BA, Dobrin C V., Roberts DCS (2011) Brain-Cocaine Concentrations Determine the Dose Self-Administered by Rats on a Novel Behaviorally Dependent Dosing Schedule. *Neuropsychopharmacology* 36:2741–2749.
- Zimmer BA, Oleson EB, Roberts DCS (2012) The Motivation to Self-Administer is Increased After a History of Spiking Brain Levels of Cocaine. *Neuropsychopharmacology* 37:1901–1910.