

CANADIAN THESES ON MICROFICHE

I.S.B.N.

THESES CANADIENNES SUR MICROFICHE



National Library of Canada
Collections Development Branch

Canadian Theses on
Microfiche Service

Ottawa, Canada
K1A 0N4

Bibliothèque nationale du Canada
Direction du développement des collections

Service des thèses canadiennes
sur microfiche

NOTICE

The quality of this microfiche is heavily dependent upon the quality of the original thesis submitted for microfilming. Every effort has been made to ensure the highest quality of reproduction possible.

If pages are missing, contact the university which granted the degree.

Some pages may have indistinct print especially if the original pages were typed with a poor typewriter ribbon or if the university sent us a poor photocopy.

Previously copyrighted materials (journal articles, published tests, etc.) are not filmed.

Reproduction in full or in part of this film is governed by the Canadian Copyright Act, R.S.C. 1970, c. C-30. Please read the authorization forms which accompany this thesis.

THIS DISSERTATION
HAS BEEN MICROFILMED
EXACTLY AS RECEIVED

AVIS

La qualité de cette microfiche dépend grandement de la qualité de la thèse soumise au microfilmage. Nous avons tout fait pour assurer une qualité supérieure de reproduction.

S'il manque des pages, veuillez communiquer avec l'université qui a conféré le grade.

La qualité d'impression de certaines pages peut laisser à désirer, surtout si les pages originales ont été dactylographiées à l'aide d'un ruban usé ou si l'université nous a fait parvenir une photocopie de mauvaise qualité.

Les documents qui font déjà l'objet d'un droit d'auteur (articles de revue, examens publiés, etc.) ne sont pas microfilmés.

La reproduction, même partielle, de ce microfilm est soumise à la Loi canadienne sur le droit d'auteur, SRC 1970, c. C-30. Veuillez prendre connaissance des formules d'autorisation qui accompagnent cette thèse.

LA THÈSE A ÉTÉ
MICROFILMÉE TELLE QUE
NOUS L'AVONS REÇUE

EFFETS DE LA D-AMPHÉTAMINE ET DE LA PARA-CHLOROPHENYLALANINE
SUR L'AUTOSTIMULATION DE L'AIRE TEGMENTALE VENTRALE, DE
L'HYPOTHALAMUS LATÉRAL ET DU RAPHE MÉDIAN CHEZ LE RAT

Par Alain Gratton

Thèse présentée à l'Ecole des Etudes supérieures et de la Recherche
de l'Université d'Ottawa en vue de l'obtention
de la maîtrise ès arts en psychologie

Ottawa, Canada, 1981

A mes parents, René et Gertrude

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été préparée sous la direction de Thérès Miliareisis, D. Sc.. Je voudrais le remercier pour sa clarté d'esprit ainsi que pour son souci du détail. J'adresse également une reconnaissance toute spéciale à Gynette Marcil pour sa patience et ses encouragements.

CURRICULUM STUDIORUM

Alain Gratton naquit à Portage la Prairie, Manitoba, Canada, le 30 janvier 1956. Il obtint son B.A. spécialisé en psychologie à l'Université d'Ottawa, en 1978.

TABLE DES MATIERES

Chapitre	page
Remerciements.....	III
Résumé.....	X
Introduction.....	XII
1 A) Connaissances actuelles concernant le métabolisme des monoamines.....	1
B) Connaissances actuelles concernant la topographie des faisceaux monoaminergiques.....	3
2 A) Théorie catécholaminergique de l'autostimulation intracérébrale: données expérimentales.....	14
B) Base sérotonergique de l'autostimulation intracérébrale: données expérimentales.....	29
3 A) Hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation avec la d-amphétamine.....	38
B) Hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation avec la p-CPA.....	42
C) Techniques et méthodes.....	43
D) Résultats.....	58
E) Discussion.....	146
F) Discussion générale.....	157
Bibliographie.....	163
Appendice A.....	178

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		page
1	Intensité de la stimulation pour atteindre la performance maximale pour chacun des rats.....	66
2	Performance maximale moyenne et intensité moyenne de la stimulation pour chaque groupe de rats.....	67
3	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .2. Groupe ATV.....	71
4	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe ATV.....	75
5	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .2. Groupe HL.....	78
6	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe HL.....	81
7	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .2. Groupe RM.....	85
8	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe RM.....	88
9	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe ATV.....	93
10	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe HL.....	96
11	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe RM.....	100
12	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les trois groupes de rats (effets simples). Condition d-amp .2.....	105
13	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les trois groupes de rats (comparaisons multiples). Condition d-amp .2.....	106
14	Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les trois groupes de rats (effets simples). Condition d-amp .4.....	110

Tableau		page
15	Effet de la d-amphétaminé: comparaison entre les trois groupes rats (comparaisons multiples). Condition d-amp .4.....	111
16	Effet de la p-CPA: comparaison à posteriori (L.S.D.) à l'intérieur de SPD. Groupe ATV.....	116
17	Effet de la p-CPA: comparaison à posteriori (L.S.D.) entre SPD et les sessions post-drogue. Groupe ATV...	117
18	Effet de la p-CPA: comparaison à posteriori (L.S.D.) entre SPD et les sessions post-drogue. Groupe HL....	121
19	Effet de la p-CPA: comparaison à posteriori (L.S.D.) à l'intérieur de SPD. Groupe RM.....	125
20	Effet de la p-CPA: comparaison à posteriori (L.S.D.) entre SPD et les sessions post-drogue. Groupe RM....	126

LISTE DE FIGURES

Figure		page
1	Faisceaux noradrenergiques dorsal et ventral.....	6
2	Faisceaux dopaminergiques mésolimbique et nigrostriatal	8
3	Faisceaux serotonergiques.....	11
4	Exemple d'une courbe intensité-fréquence d'ASI.....	51
5	Illustration du protocole expérimental utilisé pour vérifier les effets de la d-amphétamine sur l'ASI.....	54
6	Illustration du protocole expérimental utilisé pour vérifier les effets de la p-CPA sur l'ASI.....	57
7	Histologie du groupe HL.....	60
8	Histologie du groupe ATV.....	62
9	Histologie du groupe RM.....	64
10	Graphique démontrant la fréquence d'ASI maximale pour chacune des structures en fonction de l'intensité de la stimulation.....	69
11	Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV..	73
12	Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV..	77
13	Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL...	80
14	Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL...	83
15	Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM.....	87
16	Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM.....	90
17	Comparaison entre les effets de .2 mg/kg et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV.....	95
18	Comparaison entre les effets de .2 mg/kg et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL.....	98
19	Comparaison entre les effets de .2 mg/kg et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM.....	102

Figure		page
20	Comparaison des effets de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM.....	108
21	Comparaison des effets de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM.....	113
22	Effet de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV.....	119
23	Effet de la p-CPA sur l'ASI de l'HL.....	123
24	Effet de la p-CPA sur l'ASI du RM.....	128
25	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV de l'HL et du RM pendant la session pré-drogue.....	131
26	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 1 journée post-drogue.....	133
27	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 2 jours post-drogue.....	135
28	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 3 jours post-drogue.....	137
29	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 5 jours post-drogue.....	139
30	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 7 jours post-drogue.....	141
31	Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM, 9 jours post-drogue.....	143

RESUME

Effets de la d-amphétamine et de la para-chlorophénylalanine sur l'autostimulation de l'aire tegmentale ventrale, de l'hypothalamus latéral et du raphé médian chez le rat.

par Alain Gratton

Un courant de recherche qui a largement contribué à l'effort d'identification des neurones de renforcement est la psychopharmacologie. Les données pharmacologiques ont également permis de formuler la théorie catécholaminergique (CA) de l'autostimulation intracérébrale (ASI). Cette théorie propose que la dopamine et/ou la noradrenaline sont responsables de la neurotransmission à l'intérieur du système de renforcement. Toutefois la présence d'un comportement d'ASI dans le raphé médian (RM), une structure serotonergique (5-HT), et la sensibilité que démontre l'ASI en général aux drogues 5-HT remet en question l'exclusivité neurochimique des CA dans l'ASI. Le but de la présente thèse est d'examiner les effets de la para-chlorophénylalanine (p-CPA) et de la d-amphétamine (d-amp) sur l'ASI du RM et de deux structures CA; l'hypothalamus latéral (HL) et l'aire tegmentale ventrale (ATV). La p-CPA (400 mg/kg) inhibe spécifiquement la synthèse de la 5-HT pendant 12-16 jours tandis que la d-amp (.2 et .4 mg/kg) facilite exclusivement la libération des CA. Il était attendu, suivant l'injection de la p-CPA, que l'ASI du RM soit réduite ou complètement inhibée. L'effet devrait par ailleurs être parallèle à

l'effet de la drogue sur la synthèse de la 5-HT. Par contre, l'ASI de l'ATV et de l'HL ne devrait pas être affectée. Quant à la d-amp, elle devrait faciliter l'ASI de l'ATV et de l'HL mais non l'ASI du RM. Les résultats démontrent que l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM est facilitée proportionnellement à la dose de d-amp administrée, l'ATV étant comparativement plus sensible à .2 mg/kg de d-amp que l'HL et le RM. A .4 mg/kg, la d-amp a provoqué une facilitation équivalente sur l'ASI de l'ATV et du RM, tandis que la facilitation de l'ASI de l'HL était comparativement moins élevée. La p-CPA a inhibé l'ASI des trois structures de façon identique 1, 2 et 3 jours après le traitement, une suppression maximale étant observée à 24 heures post-drogue. A trois jours post-drogue, l'ATV et l'HL ont démontré une rémission partielle de l'ASI, tandis qu'au même temps l'ASI du RM était pleinement restituée. L'absence de corrélation temporelle entre l'inhibition de 5-HT endogène et la suppression de l'ASI du RM d'une part et le manque de différences entre l'ASI des trois structures après la p-CPA d'autre part, ainsi que la sensibilité qu'a démontrée l'ASI du RM à la d-amp ne militent pas en faveur d'une base serotonergique de l'ASI. La possibilité d'une participation des pédoncules cérébelleux supérieurs dans l'ASI de la région du RM est avancée. Les résultats obtenus de l'expérimentation ainsi que la validité de l'approche pharmacologique sont discutés à la lumière des récentes données électrophysiologiques.

INTRODUCTION

Pourquoi un organisme se comporte-t-il comme il le fait? Quelle est la génèse de l'acte volontaire? Voilà en très peu de mots la question centrale que de nombreux disciples des sciences comportementales se sont posés. Bien que le problème tel que présenté ne soit en aucun sens résolu, de nombreuses explications, ayant toutes une part de vérité, ont été formulées. Le caractère des modèles et des théories élaborés par une  cole est souvent le reflet de l'approche méthodologique employée pour expliquer un phénomène.

L' cole qui a le plus contribué à l'étude du comportement volontaire est certes l' cole behavioriste. Réagissant au climat mentaliste qui régnait à l'époque sous l'étendard structuraliste de Wundt (1832-1920) et la réaction fonctionnaliste de James (1842-1910), les behavioristes ont rejeté l'étude des structures et des fonctions du psych  en faveur des conditions externes qui régissent ses manifestations. Ce nouveau mode de pensée; initié par Thorndike (1874-1949) et Pavlov (1849-1936) et cristallisé par Watson (1878-1958), se développe en une étude systématique du comportement de l'organisme en interaction avec les stimuli de son environnement. La scission, cr e e entre les écoles structuraliste et fonctionnaliste d'une part et l' cole behavioriste d'autre part, porte autant sur le plan méthodologique que sur l'objet d'étude de la psychologie. Avec le behaviorisme l'accent est mis non pas sur la description et l'explication des structures et du fonctionnement des processus mentaux sous-jacents au comportement, mais sur les conditions régissant la réaction de l'organisme face aux contingences de son milieu.

S'inspirant d'une part de la rigueur et de l'objectivité des sciences naturelles et d'autre part de la tradition des psychophysiciens tels que Helmholtz, Weber et Fechner, les behavioristes se donnent la tâche d'établir avec précision les conditions externes dans lesquelles la réponse d'un organisme est produite. Les dix-huit postulats et douze corollaires de Hull (1884-1952) illustrent parfaitement la nouvelle direction que prend la psychologie en générale. Bien qu'une énumération des principes démontrés empiriquement par les behavioristes dépasse les bornes de cette thèse, un thème central ressort de façon consistante de l'école behavioriste, celui du renforcement. L'observation en milieu naturel ou en laboratoire démontre que l'organisme produit une réponse dans le but d'obtenir ou éviter un stimulus. Ainsi la probabilité qu'un animal répète une réponse est beaucoup plus élevée si cette réponse est temporellement associée à un stimulus renforçant que si elle n'a aucune conséquence. A l'inverse, la réponse de l'animal peut s'éteindre plus ou moins rapidement si elle est suivie d'un stimulus punitif.

Le conditionnement opérant de B. F. Skinner (1904-) est aussi basé sur le concept de renforcement. Dans une situation expérimentale, du type skinnérien, un animal apprend à appuyer sur un levier pour obtenir un renforçateur positif (i.e., pastille de nourriture) ou pour arrêter ou éviter un renforcement négatif (i.e., choc électrique). La réponse de l'animal peut être modifiée en altérant la durée, l'intensité, l'ordre et la latence de présentation du stimulus. La psychologie S-R-S (stimulus-réponse-stimulus), en plus de bien se prêter à l'étude de l'apprentissage, se dit premièrement une science descriptive, le but

ultime étant de prédire avec précision le comportement. Selon le behaviorisme skinnérien strict, la prédiction du comportement est possible en se basant sur une connaissance intime de la relation stimulus-réponse-stimulus. Dans ce contexte, l'étude des processus physiologiques de l'animal est secondaire. L'organisme, selon les behavioristes, est une boîte noire ayant une entrée et sortie. Si tout ce qui est introduit dans cette boîte noire est contrôlé, ce qui en sortira est prévisible.

Bien que les behavioristes stricts aient démontré que le comportement varie de façon prévisible selon les contingences de l'environnement, Lashley (1890-1958) a démontré que le comportement dépend également de l'intégrité du système nerveux central. S'inspirant des travaux classiques de Flourens (1794-1867) en matière d'extirpation de tissu cérébral, Lashley a démontré que la capacité d'apprentissage de l'animal est inversement proportionnelle à la quantité de tissu cérébral prélevé (Lashley, 1929). Une analogie peut être dressée afin d'éclaircir les différences entre les behavioristes stricts et la nouvelle direction prise par Lashley. Ainsi on peut dire que les behavioristes étudient le comportement en modifiant systématiquement les paramètres de l'information (stimulus) introduite dans la boîte noire (CNS), tandis que Lashley tout en gardant constant les paramètres de stimulation, étudie les changements comportementaux que produit l'extirpation systématique de quelques composantes de la boîte noire. Bien que rudimentaires, les expériences de Lashley ont démontré que le rapport S-R est intimement lié à l'activité interne de l'organisme. La relation cerveau-comportement est devenue à cette époque l'objet d'étude de ce qu'on appelle aujourd'hui la psychologie physiologique.

Une étape importante dans l'avancement de cette nouvelle science sont les travaux de Hess. La contribution de Hess consistait en une description qualitative des réactions motrices, émotionnelles et neurovégétatives produites par la stimulation électrique de diverses structures cérébrales (Hess, 1954, 1957). De ses travaux, Hess a postulé l'existence de deux régions diencephaliques topographiquement distinctes, à savoir une région ergotrope responsable de la facilitation du comportement qui serait fonctionnellement opposée à une région trophotrope qui générerait l'inhibition du comportement. Au début des années cinquante, Delgado, en utilisant des électrodes intracérébrales implantées dans le tegmentum dorsomédian du mésencéphale, a démontré que la stimulation électrique pouvait induire chez l'animal une réaction de fuite (Delgado, 1955). A partir de ses travaux, Delgado a émis l'hypothèse qu'il existait un système neuronal d'aversion. A l'inverse, Olds et Milner, en 1954, ont remarqué qu'un rat stimulé électriquement au niveau du septum, pouvait apprendre à émettre une réponse opérante afin d'obtenir la stimulation. Ainsi, tout comme des rats peuvent apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir une pastille de nourriture, ils peuvent également effectuer une tâche opérante afin de recevoir une stimulation électrique; sauf que cette fois le stimulus est livré intracérébralement. L'autostimulation électrique intracérébrale semble obéir à la même loi de base régissant le conditionnement Skinnerien: la probabilité qu'un animal répète une réponse est plus élevée lorsqu'elle est temporellement associée à la stimulation de certaines structures cérébrales que lorsque la réponse est sans conséquence. Cependant, sur quelques aspects, l'autostimulation

intracérébrale (ASI) diffère du conditionnement opérant ou Skinnérien. Premièrement, la fréquence des réponses peut dépasser, selon le site nerveux stimulé, le cap des 10,000 demandes par heure; deuxièmement, il semble avoir absence de satiété; et enfin l'extinction du comportement d'ASI semble instantée lorsque la stimulation est retirée.

Au début de ses recherches, Olds attribuait à la stimulation électrique la capacité d'induire un état de "bien-être" ou une sensation de "plaisir" que l'animal cherchait à renouveler (Olds, 1956a). De cette hypothèse émerge la notion de "centre cérébral du plaisir". Cette notion subjective en plus de manquer de pouvoir heuristique s'éloigne de l'objectivité behavioriste. Cependant, l'idée de centre du plaisir évoque également l'existence d'un système neuronal impliqué exclusivement dans la transmission d'informations liées au renforcement. L'existence d'un tel système neuronal était partiellement appuyée par le fait que le comportement d'ASI n'était retrouvé que dans une région relativement bien délimitée du cerveau. Les premières études topographiques de Olds démontraient que les sites positivement renforçants s'étendaient du mésencéphale rostral jusqu'à l'hypothalamus latéral et le septum (Olds, 1956b). La topographie du système de renforcement décrit par Olds correspond grossièrement à ce qui est communément appelé aujourd'hui le faisceau médian telencéphalique (FMT). Bien que les chercheurs ne s'entendent pas sur le rôle exact de ce système de renforcement, plusieurs le conçoivent comme étant impliqué dans la régulation homéostasique de l'organisme. Cette hypothèse est appuyée par le fait que la stimulation

électrique des centres neurovégétatifs peut induire à la fois l'apparition de comportements consommatoires tels que manger et boire ainsi que d'un comportement d'ASI. Il était postulé que la stimulation électrique activait les mêmes fibres nerveuses que les stimuli exteroceptifs et interoceptifs associés à l'action de boire et manger. Ainsi, le système de renforcement serait le mécanisme permettant de maintenir un comportement biologiquement pertinent à la survie de l'organisme. Bien que cette conception du système de renforcement contienne probablement une part de vérité, elle se trouve limitée entre autre par le fait que les données cartographiques les plus récentes suggèrent que le réseau neuronal impliqué dans l'ASI est considérablement plus étendu qu'originellement décrit par Olds, touchant des régions cérébrales qui sont plus étroitement liées au système moteur extrapyramidal (substance noire compacte, noyaux caudé-putamen, pédoncules cérébelleux).

Malgré le fait que le rôle exact du système de renforcement est encore une question ouverte au débat, les chercheurs ont reconnu que la découverte de Olds et Milner ouvrait la porte sur une meilleure compréhension des systèmes neuronaux sous-jacents à l'apprentissage, à la motivation et aux émotions. Sur le plan neuroanatomique, le comportement d'ASI donnait aux chercheurs les moyens d'examiner la nature et la distribution des neurones de renforcement.

Une des voies expérimentales qui a été le plus souvent employée pour caractériser les neurones impliqués dans l'ASI est la psychopharmacologie.

En fait, la tentative d'identification des neurotransmetteurs responsables du relai synaptique des neurones de renforcement résulte de la rencontre de deux courants de recherche indépendants. D'une part, les expériences en matière d'histochimie fluorescente effectuées par l'école scandinave ont permis de constater dès 1964 l'existence de systèmes de fibres monoaminergiques (dopamine, noradrenaline et serotonine) ascendants qui prenaient leurs origines dans divers noyaux, du bulbe rachidien, de la protubérance et du mésencéphale (Dahlström & Fuxe, 1964). Les spécialistes de l'ASI ont reconnu qu'il existait une corrélation topographique entre ces systèmes monoaminergiques et les sites nerveux qui soutenaient le comportement d'ASI. Ainsi le faisceau médian télencéphalique dont la participation à l'ASI avait été démontrée par Olds, semblait être constitué de fibres monoaminergiques. D'autre part, il a été démontré que les drogues psychotropes qui exercent leurs actions sur les neurones monoaminergiques semblaient affecter le comportement d'ASI. Mentionnons entre autres le cas des tranquillisants majeurs (réserpine, chlorpromazine), des antidépresseurs (tranylcypromine, nialamide) et des psychotoniques (amphétamine). Ainsi, l'inhibition de l'activité des neurones monoaminergiques par la réserpine par exemple, provoque une suppression du comportement d'ASI, tandis qu'une facilitation de la libération des monoamines par l'amphétamine produit une augmentation du comportement d'ASI.

Les changements de l'activité neurochimique du système de renforcement induits par des manipulations pharmacologiques constituent

une source importante de données expérimentales sur le comportement d'ASI. L'expérimentation présentée dans cette thèse, ainsi que la méthodologie employée s'inscrivent dans ce courant de recherche. Les études pharmacologiques ont également généré une quantité importante de données qui ont servi à l'élaboration de la théorie catécholaminergique de l'ASI (German & Bowden, 1974). Cette théorie propose que les neurones noradrenergiques et dopaminergiques sont les éléments nerveux qui soutiennent le comportement d'ASI. Cependant des données pharmacologiques récentes impliquent également la sérotonine dans l'ASI. Le but général de l'expérimentation présentée dans cette thèse est d'évaluer le rôle de la sérotonine dans le comportement d'ASI. Cependant, avant d'aborder ces questions en plus grand détail, il est important qu'une revue des processus métaboliques et des données anatomiques des faisceaux monoaminergiques soit faite. Cette matière sera traitée au chapitre 1. Le deuxième chapitre fera une revue des données expérimentales appuyant d'une part, la théorie catécholaminergique de l'ASI et d'autre part une base serotonergique de l'ASI. Les hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation, une description du travail effectué en laboratoire, les résultats obtenus ainsi que les conclusions qui en découlent seront présentés au chapitre trois.

CHAPITRE I

A) CONNAISSANCES ACTUELLES CONCERNANT LE METABOLISME DES MONOAMINES

Les monoamines peuvent être divisées en deux classes. D'une part les catécholamines comprennent la noradrenaline (NA) et la dopamine (DA) et d'autre part la sérotonine ou la 5-hydroxytryptamine (5-HT) constitue la plus connue des indoleamines retrouvées dans le SNC.

Biosynthèse des catécholamines

La DA et la NA ont une chaîne métabolique commune, la production de NA impliquant une étape de synthèse de plus que la DA. Les catécholamines sont synthétisées presque exclusivement à partir de la tyrosine, un précurseur d'acide aminé d'origine hématique qui est transporté activement dans le cerveau. La tyrosine est constituée d'un anneau phénolique attaché à une chaîne aminergique. L'enzyme limitatif dans la biosynthèse des catécholamines semble être la tyrosine hydroxylase ou tyrosinase. Cet enzyme est un constituant propre aux neurones catécholaminergiques, son action oxydante étant stéréospécifique à la l-tyrosine. L'addition d'un groupe hydroxyl (OH) à la position trois de l'anneau phénolique de la tyrosine produit la dihydroxyphenylalanine ou DOPA.

La deuxième étape dans la synthèse de catécholamines implique l'action aspécifique d'un enzyme nommé l-acide-aminé-aromatique-

décarboxylase. L'action de cet enzyme occasionne la perte d'une molécule de dioxyde de carbone sur le groupe alpha de la chaîne aminergique produisant en l'occurrence la dopamine. La voie métabolique décrite ci-dessus caractérise les neurones dopaminergiques. On retrouve une troisième étape enzymatique chez les neurones noradrénergiques impliquant l'activité de l'enzyme dopamine-beta-hydroxylase (DBH). Cet enzyme est un agent limitatif dans la production de la noradrénaline. On le retrouve majoritairement intégré à la membrane des vésicules synaptiques. La mise en contact de la DBH avec la dopamine provoque l'addition d'un atome d'oxygène sur le groupe beta de la chaîne aminergique de la dopamine. Cette réaction produit la noradrénaline.

Biosynthèse de la sérotonine (5-HT)

La sérotonine est synthétisée à partir d'un précurseur d'acide aminé plasmatique nommé tryptophane. Le tryptophane d'origine diététique est constitué d'un anneau indolique attaché à une chaîne aminergique. La première étape dans la synthèse de 5-HT implique l'addition d'un groupe hydroxyl à la position cinq de l'anneau indolique par l'activité de l'enzyme tryptophane hydroxylase. Cette réaction provoque la formation de 5-hydroxytryptophane. L'hydroxydation du tryptophane est l'étape limitative du métabolisme sérotonergique. Parallèlement aux catécholamines on retrouve une étape décarboxylante dans la synthèse de la 5-HT. La L-acide aminé aromatique-décarboxylase provoque la perte d'une molécule de dioxyde de carbone dans le groupe alpha de la chaîne aminergique. Cette réaction produit la 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine.

Désactivation enzymatique des monoamines

Une autre activité métabolique propre aux neurones monoaminergiques est la désactivation des monoamines par l'action des monoamines oxydases. Cet enzyme est retrouvé dans les terminaisons synaptiques et dans une proportion moins importante dans la fente synaptique. Son action oxydante enrayer les propriétés excitatrices ou inhibitrices des neurotransmetteurs monoaminergiques et provoque selon le type de monoamines, la formation de différents métabolites. Ainsi la mise en contact des monoamines oxydases avec la dopamine forme entre autres l'acide dihydroxyphenylacétique (DOPAC), tandis que l'action des monoamines oxydases sur la noradrénaline engendre la formation de dihydroxyphenylglycolaldehyde. La serotonine, quant à elle, est métabolisée en acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA).

B) CONNAISSANCES ACTUELLES CONCERNANT LA TOPOGRAPHIE DES FAISCEAUX MONOAMINERGIQUES

Elaborées et perfectionnées en grande partie par l'école scandinave au début des années soixante, les techniques d'histochimie fluorescente, d'autoradiographie et d'impregnation de sel d'argent (Fink-Heimer) ont permis de visualiser avec précision la trajectoire des fibres monoaminergiques qui contribuent en partie à la formation du faisceau médian télencéphalique (FMT). Le FMT prend son origine dans le mésencéphale rostral, dans une position ventro-latérale et poursuit sa route rostralement pour se terminer de façon diffuse dans diverses régions du cortex limbique, du néo-cortex et du néo- et paléo-striatum. Bien que

le FMT est relativement bien délimité au niveau du mésencéphale, les noyaux d'origine ainsi que les trajectoires pré-mésencéphaliques des axones monoaminergiques qui le forment diffèrent. Il est à noter que seuls les faisceaux monoaminergiques ayant un intérêt pour le comportement d'ASI seront décrits.

Faisceaux noradrenergiques (voir figure 1)

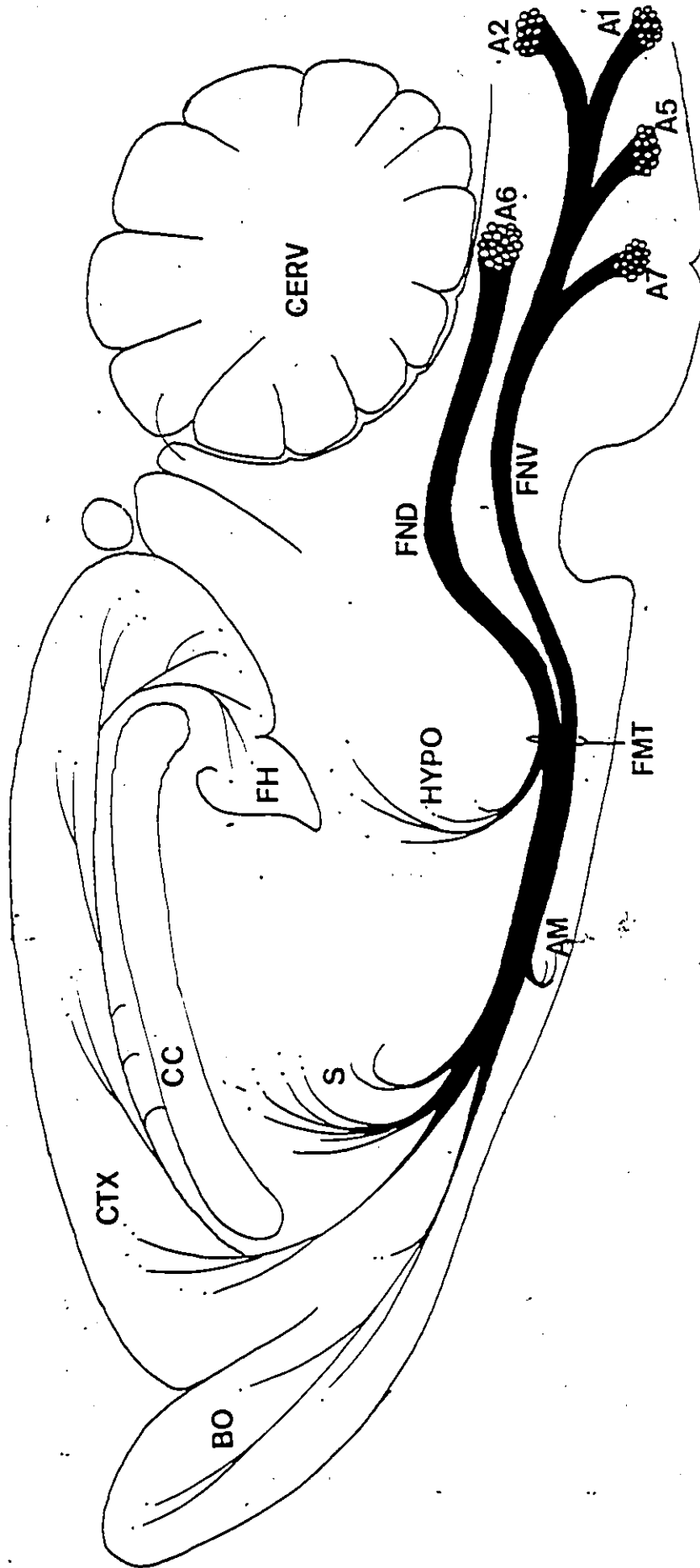
a) Le faisceau noradrenergique dorsal prend son origine dans le locus coeruleus (noyau A6, selon la nomenclature suédoise) au niveau de la protubérance dorsale. Les axones du noyau A6 sont projetés dans une direction rostro-dorsale pour rejoindre le FMT dans une position ventrale au niveau du noyau interpedonculaire rostral. Ses terminaisons sont nombreuses et variées mais ses ramifications principales se situent à la hauteur de l'hypothalamus, de l'amygdale, de l'hippocampe, du néocortex et du bulbe olfactif (Dahlström & Fuxe, 1964; Ungerstedt, 1971).

b) Le faisceau noradrenergique ventral quant à lui naît dans les noyaux A1, A2, A5, A7, de la protubérance et du bulbe rachidien. Suivant une route rostro-ventrale ses fibres rejoignent le FMT au niveau des tubercules mammillaires. On retrouve des terminaisons axonales dans l'hypothalamus retrochiasmatic et préoptique, le septum et le cortex limbique en général (Dahlström & Fuxe, 1964; Ungerstedt, 1971).

Faisceaux dopaminergiques (voir figure 2)

a) Le faisceau dopaminergique mésolimbique émerge d'un groupe de cellules (noyau A10) entourant le noyau interpedonculaire du mésencéphale.

Figure 1. Faisceaux noradrenergiques dorsal et ventral: Abréviations:
A1, A2, A5, A7 = noyaux d'origine du système NA ventral; A6 =
locus coeruleus; AM = amygdale; BO = bulbe olfactif; CC = corps
calleux; Cerv = cervelet; CTX = néocortex; FH = formation
hippocampique; FMT = faisceau médian télencéphalique; FND =
faisceau noradrenergique dorsal; FNV = faisceau noradrenergique
ventral; HYPO = hypothalamus; S = septum.




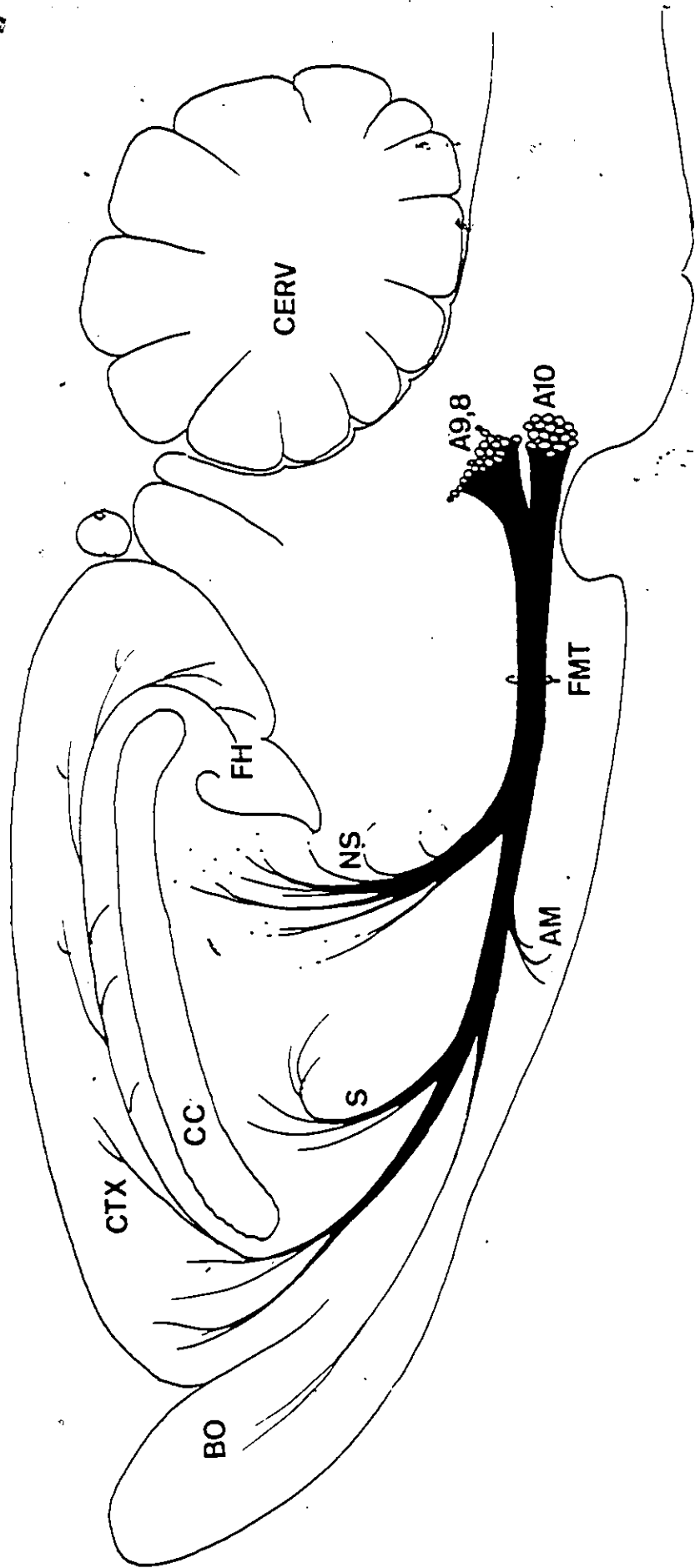


Figure 2. Faisceaux dopaminergiques mésolimbique et nigrostriatal:

Abbréviations: A9,8 = substance noire compacte, A10 = aire tegmentale ventrale; AM = amygdale; BO = bulbe olfactif; CC = corps calleux; Cerv = cervelet; CTX = neocortex; FH = formation hippocampique; FMT = faisceau médian télencéphalique; NS = néostriatum; S = septum.



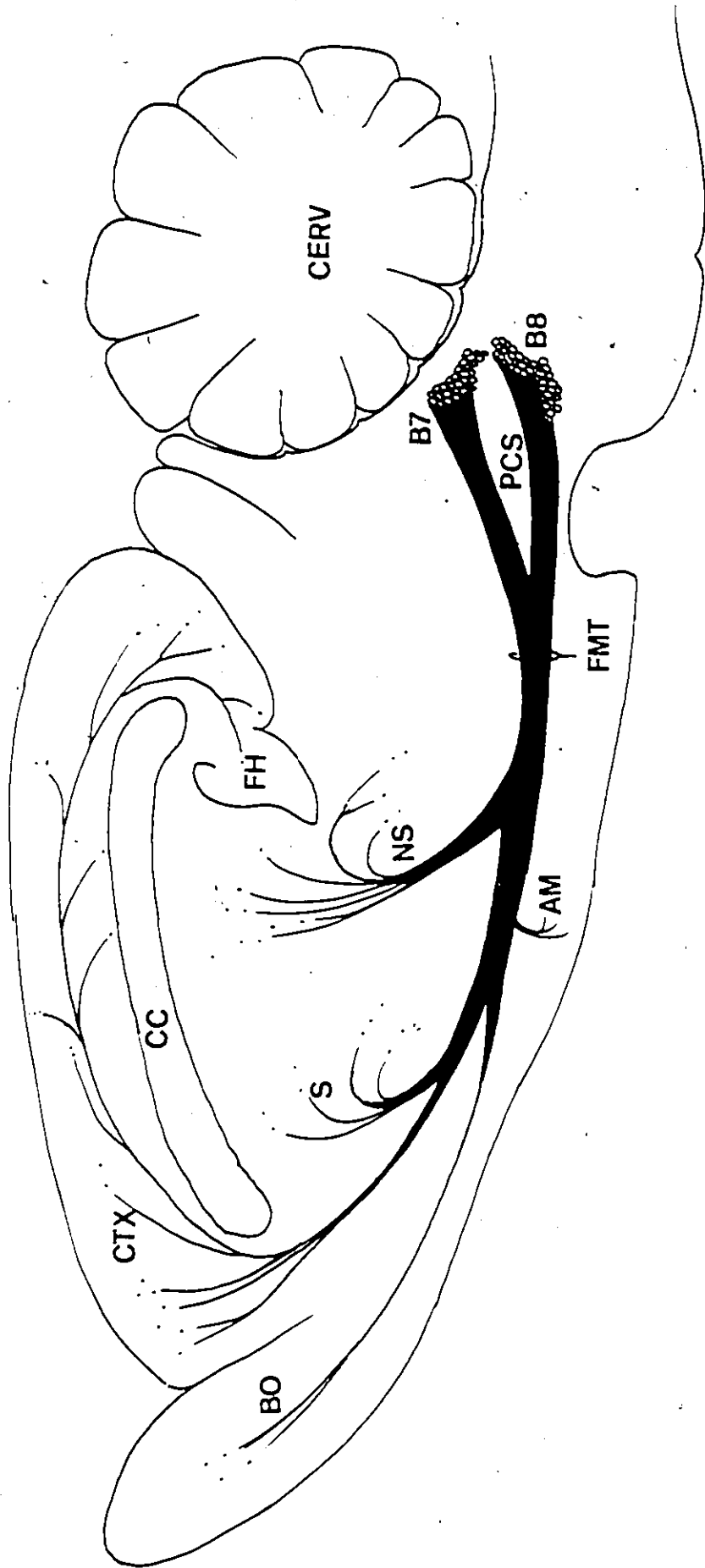
Poursuivant sa route rostralement dans une position médiane jusqu'à l'hypothalamus, le faisceau DA mésolimbique dévie latéralement vers le néostriatum pour se terminer en grande partie dans le noyau accumbens, l'amygdale, le tubercule olfactif et le cortex frontal. La région du noyau A10 se situe dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Dahlström & Fuxe, 1964; Ungerstedt, 1971).

b) Le faisceau dopaminergique nigrostriatal est essentiellement issu de la substance noire compacte (A9). Un contingent moins important de fibres provient également du noyau A8, situé plus caudalement par rapport au noyau A9. Le faisceau dopaminergique nigrostriatal emprunte une trajectoire légèrement dorsale mais parallèle au FMT. On trouve ses terminaisons au niveau du néostriatum, dans le noyau caudé en particulier (Dahlström & Fuxe, 1964; Ungerstedt, 1971).

Faisceaux serotonergiques (5-HT) (voir figure 3)

a) Faisceau 5-HT issue du noyau B7 (raphé dorsal), Ce faisceau prend son origine dans le noyau B7 du mésencéphale caudal au niveau de la substance grise périaqueductale ventrale et se situe dans une position médiane par rapport au faisceau longitudinal médian. Longeant dorsalement les pédoncules cérébelleux supérieurs, ce faisceau poursuit rostralement sa route pour rejoindre le FMT au niveau des tubercules mammillaires rostraux, formant une projection diffuse de fibres dans l'hypothalamus latéral. La majorité de ces fibres dévient latéralement vers la capsule interne pour se terminer dans le paléo et le néostriatum, l'amygdale, le cortex pyriforme et le néocortex latéral. Un contingent moins important de fibres poursuit une trajectoire médiane, toujours dans le FMT et projette dans le cortex antéro-médian et le bulbe olfactif (Azmitia & Segal, 1978; Dahlström & Fuxe, 1964; Lidov et coll, 1980).

Figure 3. Faisceaux serotonergiques: Abréviations: AM = amygdale; B7 = raphé dorsal; B8 = raphé médian; BO = bulbe olfactif; CC = corps calleux; Cerv = cervelet; CTX = neocortex; FH = formation hippocampique; FMT = faisceau médian télencéphalique; NS = néostriatum; PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs; S = septum.



b) Faisceau 5-HT issu du noyau B8 (raphé médian). Ce faisceau de fibres provient d'une aggrégation diffuse de cellules 5-HT retrouvées dans le mésencéphale caudal dans une position ventro-médiane relativement aux pédoncules cérébelleux supérieurs (PCS). Adoptant une trajectoire ventrale aux PCS ces fibres se joignent au FMT au niveau de la partie caudale du noyau interpédonculaire; de là elles s'acheminent rostralement dans la même position que les fibres provenant du noyau B7. Leurs terminaisons sont identiques aux terminaisons du noyau B7, quoiqu'un contingent plus important de fibres a été identifié dans l'hippocampe, particulièrement dans le subiculum et le gyrus denté (Azmitia & Segal, 1978; Dahlström & Fuxe, 1964; Lidov et coll., 1980).

CHAPITRE. II

Depuis sa découverte, le comportement d'ASI a fait l'objet de nombreux débats. Une des questions les plus discutées, est l'identité neurochimique des neurones qui soutiennent le comportement d'ASI. Depuis quelques années cependant, plusieurs chercheurs sont arrivés à formuler des théories capables d'intégrer une grande partie des données expérimentales amassées sur le sujet. A l'heure actuelle, la théorie catécholominergique (CA) de l'ASI est la théorie qui semble profiter de l'appui d'un nombre important de chercheurs. Exprimée dans sa forme la plus simple, la théorie CA de l'ASI propose que la dopamine (DA) et/ou la noradrenaline (NA) sont les principaux neurotransmetteurs au niveau des relais synaptiques des systèmes neuronaux impliqués dans le comportement d'ASI. Les travaux effectués depuis 25 ans ont démontré que cette théorie est capable d'incorporer une quantité importante de données expérimentales. Il existe par contre plusieurs données expérimentales qui sont difficilement reconciliables avec cette théorie. Par exemple, plusieurs recherches ont suggéré que la serotonine (5-hydroxytryptamine) pouvait également être impliquée dans le comportement d'ASI. Bien que les données expérimentales appuyant un substrat serotonergique (5-HT) du comportement d'ASI soient relativement peu nombreuses, il n'en demeure pas moins qu'elles posent un sérieux défi à la théorie CA de l'ASI. La possibilité d'une participation des neurones 5-HT au comportement d'ASI repose sur trois constatations. Premièrement,

un comportement d'ASI peut être obtenu en stimulant des régions cérébrales contenant une forte proportion de neurones 5-HT. De plus, du point de vue topographique ces régions sont relativement isolées des autres systèmes nerveux supportant l'ASI. Deuxièmement, le parcours des axones serotonergiques est en bonne partie similaire à celui des systèmes CA éventuellement impliqués dans le comportement d'ASI. Enfin, des drogues qui agissent spécifiquement sur la neurotransmission des systèmes 5-HT affectent le comportement d'ASI.

Etant donné cet état de faits, le but de l'expérimentation présentée dans cette thèse est de vérifier par des manipulations pharmacologiques, l'hypothèse que le système serotonergique soutient le comportement d'ASI. Avant d'exposer le travail accompli en laboratoire, une révision des données empiriques amassées jusqu'à présent sera effectuée. Dans la première partie de ce chapitre, les principales données anatomiques et pharmacologiques appuyant la théorie CA de l'ASI seront exposées. La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à une revue des principales données anatomiques et pharmacologiques impliquant le système 5-HT dans l'ASI.

A) Théorie catécholaminergique de l'autostimulation intracérébrale:

données expérimentales

a) Données anatomiques

Les résultats histologiques des études traitant de l'ASI démontrent que les sites nerveux soutenant ce comportement chevauchent en grande partie les noyaux, les projections axonales et les terminaisons des

systèmes CA décrits par Ungerstedt (1971). Dans leur revue de 38 études différentes, German et Bowden (1974) font une compilation des emplacements qui ont produit un comportement d'ASI lorsque stimulés électriquement. De cette revue il semble que l'ASI peut être obtenue par la stimulation de trois systèmes CA, à savoir: les systèmes DA mésolimbique et nigrostriatal et le système NA dorsal. Le système NA ventral, quant à lui, ne semble pas impliqué dans l'ASI, particulièrement lorsqu'il est stimulé à des sites isolés des autres systèmes (Clavier & Routtenberg, 1974). A partir des études citées dans leur revue, German et Bowden (1974) rapportent que les systèmes DA mésolimbique et nigrostriatal provenant respectivement de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale (noyau A10) et de la substance noire compacte (noyaux A8 et A9) contiennent le plus haut pourcentage de sites positivement renforçant; avec une probabilité de 45 à 100% de succès pour le système DA mésolimbique et de 50 à 100% pour le système DA nigrostriatal. Dans une étude systématique utilisant conjointement des électrodes mobiles et une technique d'histofluorescence, il a été clairement démontré qu'un vigoureux comportement d'ASI pouvait être obtenu dans une région riche en neurones DA correspondant au noyaux A8, A9 et A10 (Corbett & Wise, 1980). Pour leur part, les études portant sur le système NA dorsal démontrent une grande variabilité dans la position et le pourcentage des sites supportant un comportement d'ASI. De 40 à 100% des sites explorés le long de ce faisceau issu du locus coeruleus (noyau A6) sont capables d'induire un comportement d'ASI (German & Bowden, 1974). Il est à noter cependant que ce pourcentage de succès est modéré lorsque le système NA dorsal est stimulé à des endroits isolés des autres systèmes;

soit 40% pour le noyau A6 et 54% pour le faisceau NA dorsal. En fait, l'obtention d'un comportement d'ASI dans le noyau A6 est largement controversée. Les démonstrations initiales de Crow et coll. (1972), Ritter et Stein (1973), et Segal et Bloom (1976) ont depuis été contestées par les résultats négatifs d'Amaral et Routtenberg (1975), Simon et coll. (1975), et plus récemment par Corbett et Wise (1979). Plusieurs difficultés techniques cependant sont associées à la stimulation du noyau A6. Cet amas cellulaire de petite envergure est accolé latéralement sur la partie ventrale du quatrième ventricule. Comme l'a fait remarquer Wise (1978), si l'électrode ne perce pas la couche piale du ventricule le courant se disperse dans le liquide céphalo-rachidien tandis qu'une électrode bien implantée risque de détruire une grande partie des cellules du noyau. De plus il semble que la majorité des fibres NA ascendantes émergent uniquement du pôle antérieur du noyau A6, ce qui rend la région impliquée dans l'ASI d'autant plus petite (Segal & Bloom, 1974, 1976). Cependant, Corbett et Wise (1979), en utilisant une électrode mobile et en prenant soin de façonner rigoureusement leurs animaux, ont clairement démontré qu'un comportement d'ASI ne peut être obtenu à l'intérieur des frontières du noyau A6. Ces données suggèrent qu'une structure adjacente au locus coeruleus serait peut-être responsable du comportement d'ASI retrouvé dans cette région de la protubérance.

Certaines des contradictions retrouvées parmi les données anatomiques du comportement d'ASI reflètent plus souvent une hétérogénéité dans les méthodes de vérification histologique et dans la façon de communiquer les résultats. Depuis quelques années seulement est-il devenu possible de

décrire avec précision les frontières des régions susceptibles de soutenir l'ASI. Par exemple, l'utilisation des électrodes mobiles, permet de stimuler chez un animal plusieurs sites cérébraux et par conséquent de déterminer l'intensité du comportement d'ASI par rapport à la position exacte de l'électrode dans une structure donnée. Cette nouvelle procédure appliquée conjointement avec les techniques d'histofluorescence permet d'établir une corrélation plus fiable entre les frontières des systèmes CA et celles des régions qui soutiennent l'ASI (Corbett & Wise, 1979).

Etudes par lésions

La destruction sélective d'un système neuronal est une stratégie souvent employée pour évaluer le rôle que ce système joue dans un comportement. La contribution d'un système neuronal au comportement d'ASI est estimée à partir du degré d'inhibition produite par une lésion effectuée caudalement ou rostralement au site de stimulation. Des études par lésion, deux conclusions générales peuvent être tirées. Premièrement, le comportement d'ASI semble dépendre de l'intégrité des systèmes catécholaminergiques. Ainsi, la destruction partielle ou totale des systèmes CA engendre une suppression du comportement d'ASI (Boyd & Celso, 1970; Boyd & Gardner, 1967; Lorens, 1975; Olds & Olds, 1969). Deuxièmement, les lésions caudales aux sites de stimulation semblent plus efficaces à inhiber l'ASI que les lésions rostrales (Boyd & Gardner, 1967; Keesey & Powley, 1973; Lorens, 1966; Lorens, 1975; Olds & Olds, 1969).

Certaines constatations inhérentes aux études par lésions sont cependant difficilement expliquables. Premièrement, la suppression du comportement

d'ASI induite par une lésion n'est jamais complète malgré une baisse considérable des monoamines intracérébrales (Clavier & Fibiger, 1977; Clavier et coll., 1976). Deuxièmement, malgré une inhibition initiale du comportement d'ASI après lésion, les taux de réponses reviennent au niveau initial et souvent dépasse celui précédant la lésion (Boyd & Celso, 1970; Boyd & Gardner, 1967; Lorens, 1975; Valenstein, 1966). Ces difficultés sont clairement illustrées dans les études traitant de la contribution du noyau A6 et de sa projection tegmentale dorsale au comportement d'ASI. La destruction bilatérale du faisceau NA dorsal par Corbett et coll. (1977) ne semble pas affecter l'autostimulation dans la région du noyau A6 et ce malgré une baisse importante de la NA corticale (Clavier et coll., 1976). De plus l'autostimulation du FMT (Koob et coll., 1976) ou du faisceau NA dorsal (Clavier & Routtenberg, 1976) ne semble pas être supprimée après une lésion du noyau A6.

Ces observations sont également valables pour le comportement d'ASI obtenu de structures plus rostrales. Ainsi, il semble que l'ASI du septum et du tubercule olfactif n'est pas réduite lorsque le FMT est détruit bilatéralement (Valenstein & Campbell, 1966). Kant (1969) a même observé que des rats à faible comportement d'ASI septale, montraient une augmentation du comportement après destruction bilatérale du FMT. Huston et Ornstein (1975) ont démontré qu'une lésion unilatérale de la substance noire compacte (noyau A9) par l'administration de la neurotoxine 6-hydroxydopamine (6-OHDA) provoque une réduction marquée de l'ASI (nombre d'appuis sur un levier) de l'hypothalamus latéral, tandis qu'une lésion bilatérale provoque un arrêt complet de l'ASI. Huston et Ornstein

soulignent par contre que les rats avec des lésions bilatérales du noyau A9 pouvaient être conditionnés à effectuer une réponse opérante moins complexe (i.e., mouvements de la tête) pour obtenir la stimulation. Selon ces auteurs, cette constatation suggère que la réduction de la fréquence d'ASI induite par une lésion du système nigrostriatal reflète probablement plus une inhabilité motrice chez les rats à produire la réponse opérante, qu'une diminution de l'impact renforçant de la stimulation. Dans le même esprit, Valenstein (1966) remarque que l'inhibition du comportement d'ASI observée après lésions intracérébrales est souvent reliée à l'état de santé post-opératoire des animaux, particulièrement lorsque les lésions se situent près des centres neuro-végétatifs tels que l'hypothalamus latéral et ventro-médian. Selon cet auteur, l'établissement de procédures post-opératoires spéciales (ex.: alimentation forcée, injections de glucose) résulte généralement en une rémission presque complète du comportement d'ASI.

Malgré le chevauchement entre les systèmes CA et les sites nerveux qui soutiennent le comportement d'ASI, l'attribution d'un substrat neurochimique au comportement d'ASI basée uniquement sur ces données serait susceptible de soulever plusieurs critiques justifiées. Cependant les inconsistences relevées parmi les données anatomiques permettent de formuler quelques observations générales. Premièrement, le degré de corrélation topographique entre les systèmes CA et les sites contenant l'ASI varie, d'une part selon la position des électrodes dans les systèmes et d'autre part selon le caractère neurochimique (NA ou DA) des fibres qui se trouvent sous l'électrode de stimulation. Ainsi, pour les systèmes

DA mésolimbique et nigrostriatal par exemple, cette corrélation passe de très haute pour les noyaux d'origine (noyaux A10 et A9 respectivement) à modérée pour les structures terminales (noyaux accumbens et caudé respectivement). Cette corrélation topographique est par contre beaucoup moins évidente pour le système NA dorsal, particulièrement à son noyau d'origine (noyau A6). Ces constatations appuient l'opinion grandissante que la NA ne joue pas dans l'ASI le rôle central qu'on lui avait initialement attribué et qu'à l'inverse, les systèmes DA seraient plus étroitement liés à l'ASI qu'originellement suggéré. Cette position est d'autant plus tenable que l'ASI du FMT ne semble pas être affectée par la destruction du noyau A6. Deuxièmement, l'incapacité de supprimer complètement l'ASI des structures rostrales (i.e., septum) par la destruction du FMT indique probablement l'existence d'un système de renforcement constitué de plusieurs réseaux neuronaux redondants. Dans leur ensemble, les inconsistances retrouvées dans les données anatomiques soulèvent également la possibilité que l'ASI soit produite par la stimulation d'un système non-CA ayant toutefois une topographie similaire aux systèmes CA. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que l'on sait que le FMT comprend aussi, entre autres, des fibres serotonergiques (Dahlström & Fuxe, 1964; Fuxe, 1965), acétylcholinergiques (Lewis & Shute, 1967; Shute & Lewis, 1967) et enképhaliniques (Hong et coll., 1977; Llorens-Cortes et coll., 1979; Pollard et coll., 1977). Il devient donc évident que les études topographiques et par lésions ne peuvent à elles seules nous aider à évaluer le rôle respectif des systèmes neurochimiques impliqués dans le comportement d'ASI. L'utilisation de procédures expérimentales supplémentaires s'avère donc nécessaire afin d'élucider le substrat neurochimique de l'ASI. Les études pharmacologiques offrent

l'avantage de modifier le comportement en altérant sélectivement la neurotransmission d'un système neurochimique. Ainsi la théorie CA de l'ASI repose en partie sur des démonstrations utilisant des drogues qui agissent sur la neurotransmission des neurones CA.

b) Données pharmacologiques

Drogues facilitatrices de l'ASI

Facilitateurs de la décharge synaptique. Une des drogues les plus étudiées dans le contexte du renforcement intracérébral est l'amphétamine. L'action de l'amphétamine induit une libération accrue des CA dans l'espace synaptique (Stein, 1964). Certains ont proposé que l'amphétamine peut également atténuer l'action catabolisante des monoamines oxydases (Axelrod, 1970), exciter directement les récepteurs post-synaptiques (Feltz & Champlain, 1973) et interrompre la reprise de la dopamine par l'élément pré-synaptique (Hoffer et coll., 1971). Rappelons toutefois que toutes ces actions aboutissent néanmoins à un résultat identique; à savoir, à une stimulation accrue des récepteurs post-synaptiques. Paradoxalement, les amphétamines peuvent faciliter ou inhiber l'ASI selon les paramètres de stimulation utilisés, la région stimulée et la dose employée (Carey et coll., 1975; Stark et coll., 1969; Wauquier, 1975). Généralement, cependant de petites doses d'amphétamines administrées à des sujets s'autostimulant à basse fréquence produisent une augmentation marquée du nombre de réponses ou une baisse du seuil de l'intensité du courant afin d'obtenir l'apparition du comportement (Domino & Olds, 1972; Margules, 1969; Olds, 1959; Stein, 1964; Stein & Ray, 1960; Wauquier, 1975; Zarevics & Setler, 1979).

Stimulateur direct des récepteurs post-synaptiques. L'apomorphine est un autre psychostimulant utilisé dans l'étude du comportement d'ASI. Son action aboutit à une stimulation directe des récepteurs DA (Andén et coll., 1967). Bien que son action synaptique soit relativement bien définie, son effet sur l'ASI est complexe. Wauquier et Niemegeers (1973) ont démontré que les effets de l'apomorphine sur l'ASI de l'hypothalamus latéral chez le rat sont à la fois dépendants de la fréquence d'ASI et de la dose administrée. D'une part, lorsque les rats s'autostimulent à une fréquence basse ou modérée, l'apomorphine à des doses élevées (.31, .63 et 1.25 mg/kg) produit une facilitation de l'ASI; à petites doses cependant (.08 et .16 mg/kg) le comportement d'ASI demeure pratiquement inchangé. D'autre part, lorsque les rats s'autostimulent à haute fréquence, l'apomorphine à des doses élevées provoque une suppression marquée de l'ASI tandis qu'à des doses moins élevées l'apomorphine n'a aucun effet sur la fréquence d'ASI (Wauquier & Niemegeers, 1973; Wauquier, 1975). St-Laurent et coll. (1973a) ont également obtenu une suppression de l'ASI de l'hypothalamus latéral avec des doses similaires (.25 et .50 mg/kg) à celles utilisées par Wauquier et Niemegeers. L'inhibition de l'ASI dans l'étude de St-Laurent et coll. était par contre suivie d'une légère facilitation de l'ASI. Broekkamp et Van Rosum (1974) ont pour leur part examiné les effets de l'apomorphine (.2 mg/kg) sur l'ASI du noyau accumbens, l'hypothalamus latéral et les noyaux A9 et A10. Sur un total de 28 rats, l'apomorphine a provoqué une inhibition de l'ASI chez 13 rats tandis qu'une facilitation de l'ASI a été observée chez 14 rats. Selon ces auteurs aucune corrélation n'a été décelée entre la structure stimulée et les effets de l'apomorphine

sur l'ASI. Cependant ces auteurs ont observé qu'après l'administration d'apomorphine les rats implantés dans les noyaux A9 et A10 ne manifestaient pas d'extinction du comportement d'ASI lorsque la stimulation était retirée. Enfin, l'inhibition du comportement d'ASI de la substance noire compacte et de l'hypothalamus latéral par l'apomorphine (.75 et 1.5 mg/kg) a également été observée par Liebman et Butcher (1974).

Etant donné les propriétés facilitatrices de l'apomorphine sur les neurones DA, il est possible d'interpréter les effets inhibiteurs de cette drogue sur l'ASI comme une indication qu'elle est par elle-même renforçatrice. Ainsi on peut postuler que les rats ne ressentent plus le besoin de s'autostimuler lorsque leur système de renforcement est déjà pharmacologiquement activé par l'apomorphine. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que l'on sait que des rats peuvent apprendre à effectuer une réponse opérante pour s'administrer de l'apomorphine par voie intraveineuse (Baxter et coll., 1974). Cependant on ne peut pas exclure définitivement la possibilité que la suppression du comportement d'ASI par l'apomorphine résulte d'une inhabilité motrice causée par l'accroissement de la stéréotypie extrapyramidale.

Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO). Une deuxième stratégie pharmacologique communément utilisée, consiste à faciliter l'ASI en retardant l'action catabolisante des monoamines oxydases sur les CA par l'administration des IMAO (German & Bowden, 1974; Poschel, 1969; Poschel, 1975; Poschel & Ninteman, 1964; Poschel & Ninteman, 1966b; Wauquier, 1975). L'administration des IMAO, qui résulte en une disponibilité accrue de neurotransmetteurs CA à l'intérieur de l'espace synaptique, induit une

facilitation du comportement d'ASI. Bien que les premières études utilisant des IMAO révélaiènt des résultats variables il semble maintenant que la tranylcypromine (2-3 mg/kg) entre autres soit capable de faciliter l'ASI de façon consistante (Poschel, 1969; Poschel & Ninteman, 1966b). Il faut noter cependant que cet effet facilitateur n'a pas été retrouvé à tous les sites nerveux supportant l'ASI (Poschel, 1969). De plus dans l'étude la plus complète traitant des caractéristiques facilitatrices des IMAO sur l'ASI, Poschel et Ninteman (1964) ont démontré que l'iproniazide (100 mg/kg), la pargyline (50 mg/kg), et l'etryptamine (4 mg/kg) pouvaient également produire une augmentation marquée du comportement d'ASI, qui pouvait durer, selon la drogue, jusqu'à 4.5 heures. Cependant, puisque les IMAO affectent également les monoamines oxydases des neurones 5-HT, on ne peut pas interpréter ces résultats comme un appui univoque à la théorie CA de l'ASI.

Inhibiteurs de la reprise synaptique. Une autre approche utilisée pour faciliter la transmission synaptique des neurones CA implique l'interruption du mécanisme de reprise des acides aminés par l'élément pré-synaptique. Les conséquences synaptiques de cette manipulation sont les mêmes que celles obtenues par l'inhibition des monoamines oxydases. La cocaïne, un anesthésique local, est la plus connue des drogues employée dans ce contexte et celle qui a fourni les effets facilitateurs les plus consistants sur l'ASI (Benesova, 1969; Crow, 1970; Wauquier, 1975). Le cas des antidépresseurs tricycliques cependant est moins clair. L'imipramine, l'antidépresseur tricyclique le plus souvent utilisé dans ce domaine de de recherche a produit dans certains cas une facilitation (Horovitz & Carlton,

1962; Horovitz et coll., 1962), une inhibition (Stark et coll., 1969; Stein, 1962), ou n'a eu aucun effet sur l'ASI (Stein & Shifter, 1961).

Drogues inhibitrices de l'ASI

Inhibiteurs de la synthèse des CA. Parmi les inhibiteurs de la synthèse des CA retrouvés dans la littérature, l'alpha-méthyl-para-tyrosine (alpha-mpt) est le plus couramment utilisé. L'administration de cette drogue interrompt la synthèse des CA en inhibant sélectivement l'activité de l'enzyme tyrosine hydroxylase, qui en temps normal, convertit la tyrosine en L-Dopa. L'effet aboutit à une baisse des quantités cérébrales de NE et de DA (Bloom & Giarman, 1968; Spector et coll., 1965). En l'occurrence l'administration d'alpha-mpt produit une suppression réversible du comportement d'ASI (Arbutnot et coll., 1971; Cooper et coll., 1971; Poschel & Ninteman, 1966a; Simon et coll., 1976; Stinus et coll., 1970).

Le disulfiram et le FLA-63 sont deux autres inhibiteurs de la synthèse dont les effets sur l'ASI ont été examinés à plusieurs reprises. Contrairement à l'alpha-mpt cependant, ces drogues inhibent spécifiquement l'enzyme dopamine-beta-hydroxylase qui en temps normal transforme la dopamine en noradrénaline. Les effets d'une réduction de NA cérébrale sur l'ASI ont été examinés dans le but de déterminer l'importance du rôle que joue le NA dans le système de renforcement. Bien que les données originales de Wise et Stein (1969) aient démontré que le disulfiram supprime l'ASI de l'hypothalamus postérieur, des études plus récentes tendent à démontrer le contraire (Liebman & Butcher, 1973). Ainsi Rolls (1970) a suggéré que l'inhibition de l'ASI par le disulfiram est beaucoup

plus reliée à la sédation et l'hypotonie produites par la drogue qu'à une réduction de la valeur renforçante de la stimulation. Selon cet auteur, le fait de manipuler l'animal en le rapprochant du levier est suffisant pour restituer le comportement d'ASI. Enfin les données récentes obtenues avec la FLA-63 démontrent de façon consistante que l'ASI n'est pas significativement affectée par une réduction de la NA cérébrale (Antelman et coll., 1975; Franklin & Herberg, 1975; Lippa et coll., 1973).

Bloqueurs des récepteurs CA. La chlorpromazine, un neuroleptique phénothiazinique, est une des premières drogues de cette catégorie utilisée dans l'étude du comportement d'ASI (Olds & Travis, 1960; Stein, 1962). On compte aujourd'hui un nombre impressionnant de drogues psychotropes ayant des effets post-synaptiques similaires à ceux de la chlorpromazine. Dans une étude exhaustive, Wauquier (1979) a vérifié les effets de 20 neuroleptiques sur le comportement d'ASI. De cette expérience Wauquier conclut que toutes les drogues employées ont des propriétés inhibitrices sur l'ASI et que le degré de suppression observée est une fonction croissante de la dose utilisée. A l'heure actuelle, seulement quelques bloqueurs des récepteurs CA sont régulièrement retrouvés dans la littérature; la spécificité de leurs actions sur la noradrénaline ou la dopamine étant le critère déterminant de sélection. Aujourd'hui le pimozide et l'halopéridole, deux neuroleptiques, sont les plus souvent utilisés pour bloquer sélectivement les récepteurs DA, tandis que la phentolamine et la phénoxybenzamine sont employées pour bloquer les récepteurs α -NA.

Les expériences effectuées jusqu'ici avec le pimozide (Fouriezos & Wise, 1976; Fouriezos et coll., 1978; Liebman & Butcher, 1973, 1974; Wauquier, 1975; Wauquier, 1979; Wauquier & Niemegeers, 1972), l'halopéridole (Phillips et coll., 1975; Wauquier, 1975; Wauquier, 1979; Wauquier & Niemegeers, 1972), la phentolamine (Hastings & Stutz, 1973; Rolls et coll., 1974; Wise et coll., 1973) et la phénoxybenzamine (Fouriezos et coll., 1978; Zarevics et coll., 1977), ont démontré que l'ASI était inhibée proportionnellement à la dose utilisée.

Cependant il semble que la suppression de l'ASI obtenue avec les bloqueurs alpha-noradrenergique tels que la phentolamine (Rolls et coll., 1974) et la phénoxybenzamine (Fouriezos et coll., 1978; Zarevics et coll., 1977) soit plus reliée à une perturbation généralisée du comportement qu'à une diminution de la valeur renforçante de la stimulation. Fouriezos et coll., (1978) rapportent que l'administration de phénoxybenzamine (20 mg/kg) induit non seulement une inhibition de l'ASI mais également une ptosis, une piloerection et une hypotonie musculaire.

Il existe en général de sérieux problèmes d'interprétations lorsque des drogues ayant des propriétés inhibitrices sur l'ASI sont utilisées. Comme le fait remarquer Wise (1978), la suppression pharmacologique du comportement d'ASI ne signifie pas nécessairement que l'impact renforçant de la stimulation électrique est atténué ou que ce sont uniquement les neurones responsables du comportement d'ASI qui sont inhibés. La sédation, un malaise d'origine périphérique ou un déficit moteur peuvent être à l'origine d'une diminution dans le comportement d'ASI. Les données pharmacologiques tirées des études utilisant des bloqueurs de la synthèse

des catécholamines ainsi que des bloqueurs des récepteurs doivent envisager la possibilité que l'inhibition de l'ASI reflètent une inhabilité chez l'animal à effectuer la réponse requise plutôt qu'une réduction de la valeur renforçante de la stimulation.

Drogues à effets biphasiques

Les opiacés sont considérés être des facilitateurs du comportement d'ASI. Bien que ces drogues semblent porter leurs actions sur les neurones DA, il serait prématuré de leur attribuer un rôle exclusif sur ces neurones (Llorens-Cortes et coll., 1979; Pollard et coll., 1977; Pollard et coll., 1978). De plus personne ne s'entend encore sur leurs effets synaptiques. Certains considèrent les opiacés comme des facilitateurs de la neurotransmission DA (Eidelberg & Erspaner, 1975) tandis que d'autres rapportent que les opiacés antagonisent la neurotransmission DA (Puri et coll., 1973).

La morphine, l'opiacé le plus souvent utilisé dans le contexte de l'ASI, est caractérisée par son effet biphasique sur l'ASI. Généralement une période de suppression du comportement d'ASI est observée immédiatement après l'administration de la morphine (Adams et coll., 1972; Lorens & Mitchell, 1973). Cependant, lorsque administrée de façon répétée, une tolérance aux effets inhibiteurs de la morphine est produite et éventuellement seule une facilitation du comportement d'ASI est obtenue (Liebman & Segal, 1977; Lorens & Mitchell, 1973).

B) Base serotonergique de l'autostimulation intracérébrale: données expérimentales

a) Données anatomiques

La mise en évidence d'un comportement d'ASI dans le raphé médian (RM) (St-Laurent et coll., 1973b; Simon et coll., 1973) et dans le raphé dorsal (RD) (Simon et coll., 1975), constituent les premières données anatomiques indiquant la participation de neurones serotonergiques dans l'ASI. Ces deux noyaux qui occupent une position médiane à partir de la protubérance rostrale jusqu'au mésencéphale caudal contiennent une forte proportion de neurones 5-HT (Dahlström & Fuxe, 1964; Palkovits et coll., 1974). Bien qu'un comportement d'ASI eut été décelé dès 1969 dans la région de la substance grise périaqueductale près du RD et qu'un substrat 5-HT de l'ASI eut été suggéré, les électrodes dans cette étude (Margules, 1969) et dans deux autres études qui suivirent (Liebman et coll., 1973; Schmitt et coll., 1974), touchaient généralement l'extrémité latérale du RD. Pour cette raison on attribuait le comportement d'ASI retrouvé dans cette région du mésencéphale aux fibres de passage du système NA dorsal (Margules, 1969). Cependant après une étude plus systématique, Simon et coll., (1975, 1976) ont clairement démontré qu'un intense comportement d'ASI (2,000-4,000 réponses/30 minutes) pouvait être obtenu dans le RD, particulièrement dans sa partie ventro-médiane. Depuis, plusieurs autres auteurs ont rapporté l'existence d'un comportement d'ASI dans le RD (Ackerman et coll., 1977; Crow & Deakin, 1977; Deakin, 1980; Liebman & Segal, 1977; van der Kooy et coll., 1977b).

En ce qui a trait au RM, l'étude originale de Simon et coll. (1973) révèle que de 39 rats implantés d'une électrode stimulant directement le RM, 38 ont provoqué l'apparition d'un comportement d'ASI pouvant atteindre 4000 demandes/30 minutes. Bien que ces données vont à l'encontre de l'étude de Routtenberg et Malsbury (1969) qui n'ont pas observé d'ASI dans cette région, l'obtention d'un comportement d'ASI du RM est une observation qui a depuis été répliquée à plusieurs reprises par divers auteurs (Crow & Deakin, 1977; Deakin, 1980; Katz & Baldrighi, 1979; Miliaressis, 1977; Miliaressis et coll., 1975; Miliaressis & Jacobwitz, 1976; van der Kooy et coll., 1977b).

b) Données pharmacologiques

Il existe très peu de drogues qui affectent spécifiquement la neurotransmission serotoninergique. C'est là un problème majeur lorsqu'il s'agit d'évaluer la contribution du système 5-HT au comportement d'ASI. Néanmoins, la littérature fait état d'au moins une drogue dont les effets sur les monoamines sont relativement bien connus et dont les effets sur l'ASI ont été examinés à plusieurs reprises. Il s'agit de la para-chlorophenylalanine (p-CPA), un inhibiteur de la synthèse de la 5-HT. Cette drogue inhibe la production de la 5-HT en interrompant de façon réversible l'activité de l'enzyme tryptophane hydroxylase (Deguchi et coll., 1973; Jequier et coll., 1967; Koe & Weissman, 1966). Dans leur étude originale, Koe et Weissman (1966) ont démontré que la p-CPA réduit le taux cérébral de 5-HT à 10% de la normale 72 heures après son administration. La même étude a également révélé que le taux de 5-HT ne revenait à la normale que graduellement pour atteindre son niveau de base.

16 jours après l'administration de la p-CPA. De plus la p-CPA provoque une légère diminution transitoire (20%, 12 à 24 heures post-drogue) du taux cérébral de noradrenaline cérébrale (Koe & Weissman, 1966; Welch & Welch, 1967).

Bien que les données biochimiques concernant l'action de la p-CPA soient relativement consistantes, les effets de cette drogue sur le comportement d'ASI sont controversés. Margules (1969) a examiné les effets de la p-CPA ainsi que ceux de la chlorpromazine et de la d-amphétamine sur l'ASI obtenue de la région du RD. Il a observé une suppression du comportement d'ASI, 12 heures après l'administration de la p-CPA. Le fait que la fréquence de l'ASI était retournée à son niveau contrôle 24 heures après l'administration de la p-CPA a poussé Margules à conclure que la suppression observée correspondait à l'interruption transitoire de la synthèse de la NA. De plus, la facilitation et l'inhibition du comportement d'ASI provoquées respectivement par la d-amphétamine et la chlorpromazine appuyaient selon Margules, une base NA de l'ASI dans la substance grise périaqueducatale du mésencéphale.

Des résultats semblables à ceux de Margules, ont permis à Stark et coll. (1970, 1972) de conclure que la 5-HT ne jouait pas un rôle important dans l'ASI du FMT. Cette conclusion était fondée sur l'absence de corrélation temporelle entre la diminution des quantités de 5-HT diencéphalique et la suppression du comportement d'ASI suivant l'administration de la p-CPA. Les données de Stark et coll., (1970) démontrent qu'il y a diminution maximale de l'ASI à un temps (6 heures post-drogue) où le taux de 5-HT est minimalement affecté par le p-CPA,

tandis qu'il y a rémission complète du comportement d'ASI lorsque le taux de 5-HT est très bas (20% du contrôle). Gibson et coll. (1970) ont également observé une suppression de l'ASI du FMT, qui se manifestait, par contre deux à trois jours après l'administration de la p-CPA. Il faut noter cependant que cette inhibition n'a pas été retrouvée chez tous les animaux traités à la p-CPA. Contrairement aux résultats de Gibson et coll., (1970), certains ont observé une facilitation de l'ASI du FMT qui se manifestait en général deux à quatre jours après l'administration de la p-CPA (Blum & Geller, 1969; Phillips et coll., 1976; Poschel & Ninteman, 1971; van der Kooy et coll., 1977b). Cependant, dans d'autres études, la p-CPA n'a produit aucun effet décelable sur l'ASI (Black & Cooper, 1970; Cooper et coll., 1971; Stinus et coll., 1971).

Comme on peut le constater par ces études, les effets de la p-CPA sur l'ASI du FMT sont variables. Bien que des différences dans les protocoles expérimentaux puissent être à l'origine des résultats inconsistants obtenus avec la p-CPA, il se pourrait que l'hétérogénéité neurochimique des systèmes nerveux stimulés dans ces études soit le facteur de variabilité. On sait en fait que le FMT est constitué de plusieurs réseaux de neurones neurochimiquement distincts. En conséquence, on peut supposer que les effets d'une drogue puissent varier selon le type de neurones stimulés. Etant donnée cette limitation, l'existence d'un comportement d'ASI dans les noyaux du RM et du RD offre l'avantage de déterminer pharmacologiquement la contribution du système 5-HT lorsqu'il est stimulé à un endroit relativement isolé des systèmes CA.

Miliaressis et coll. (1975), ont démontré que la p-CPA inhibait l'ASI du RM 24 et 48 heures après son administration et que la fréquence d'ASI était retournée à son niveau contrôle dix jours post-administration et qu'enfin le même traitement n'avait aucun effet sur l'ASI du noyau A10. Toutefois, dans la même étude, l'administration de deux drogues CA, la chlorpromazine et la méthamphétamine, a induit respectivement une inhibition et une facilitation de l'ASI du RM (Miliaressis et coll., 1975). Miliaressis (1977) a répliqué ses résultats dans une deuxième étude en administrant de la p-CPA à des rats qui avaient le choix entre l'autostimulation du noyau A10 ou du RM. Selon Miliaressis cette technique permettait de comparer avec une plus grande précision les effets d'une drogue sur l'ASI de deux structures neurochimiquement distinctes. Ainsi la suppression pharmacologique de l'activité neurochimique d'une structure entraînerait à la fois une inhibition du comportement d'ASI de cette structure et une augmentation compensatoire de l'ASI de la structure qui n'est pas affectée par la drogue. L'inverse serait observé dans le cas d'une drogue facilitatrice. Dans cette condition l'ASI de la structure activée par la drogue serait facilitée tandis que la structure non-activée démontrerait une baisse de la fréquence d'ASI. Bien que les rats dans l'étude de Miliaressis ont été testés seulement 24 heures après l'administration de la p-CPA, il est clair que l'ASI du RM est réduite après la p-CPA comparativement au noyau A10 qui démontre une augmentation compensatoire de la fréquence d'ASI. La démonstration de Miliaressis est d'autant plus intéressante que l'ASI des deux structures répond différemment à l'administration de deux drogues CA; la méthamphétamine et l'alpha-mpt. Ainsi l'ASI du noyau A10 est facilitée et inhibée respectivement par la

méthamphétamine et l'alpha-mpt, tandis que l'ASI du RM demeure inchangée par ces deux drogues.

Il faut cependant interpréter les résultats de cette étude avec précaution. Afin que cette technique soit jugée valide, elle doit satisfaire au départ à une condition importante; à savoir que la valeur du renforcement produit par la stimulation de ces deux structures soit égale. Si tel n'est pas le cas, on peut s'attendre que la préférence qu'aura le rat pour l'ASI d'une structure se répercutera sur les effets de la drogue administrée. De plus étant donné que le nombre d'appuis sur un levier n'est pas toujours un indice fiable de l'impacte renforçant de la stimulation (Valenstein, 1964), il devient difficile d'éliminer ces variations entre les structures en équilibrant la performance des rats.

Néanmoins, les données de Miliareisis et coll. (1975) pour le RM ont été corroborées par van der Kooy et coll. (1977b) qui ont également observé une suppression maximale de l'ASI 48 heures après l'administration de la p-CPA. Dans la même étude van der Kooy et coll. (1977b) ont aussi révélé que l'ASI du RD subissait une réduction marquée par la p-CPA après 48 heures. De plus, Phillips et coll. (1976) ont démontré que l'ASI du complexe caudé-putamen était inhibée par la p-CPA alors que l'ASI du FMT au niveau de l'hypothalamus latéral démontrait une facilitation marquée à trois jours post-droge. Ces données sont pertinentes si on considère que le complexe caudé-putamen reçoit un contingent important de fibres 5-HT provenant en grande partie du RD. Les mêmes effets inhibiteurs de la p-CPA ont été obtenus sur l'ASI de l'hippocampe, suggérant une contribution des fibres 5-HT provenant du RM au comportement d'ASI de cette région (van der Kooy et coll., 1977a).

Il existe cependant plusieurs études qui ont été incapables de reproduire les résultats obtenus par les études citées ci-dessus. Par exemple, Simon et coll., (1976), contrairement à van der Kooy et coll. (1977b), ont observé une facilitation de l'ASI du RD par la p-CPA en plus d'obtenir une réduction de l'ASI par l'administration de l'alpha-mpt. De plus, malgré la cohérence entre les données obtenues par Miliaressis et coll. (1977) d'une part, et par van der Kooy et coll. (1977b) d'autre part, en ce qui a trait aux effets de la p-CPA sur l'ASI du RM, d'autres auteurs ont été incapables de reproduire ces observations.

Dans une étude visant à reproduire les données de Miliaressis et coll. (1975), Crow et Deakin (1977) ont obtenu une suppression maximale de l'ASI du RM 24 heures après l'administration de la p-CPA. Le retour d'un comportement d'ASI relativement normal trois jours après l'injection de la p-CPA portait Crow et Deakin à postuler comme Margules (1969) et Stark et coll. (1970, 1972) que la suppression observée coïncidait de plus près à l'inhibition transitoire de la NA qu'à celle de la 5-HT.

Les effets de la p-CPA sur l'ASI sont devenus d'autant plus difficiles à interpréter que Katz et Baldrighi (1979) ont démontré que cette drogue restituait l'ASI du RM qui avait préalablement subi une extinction spontanée. De plus, Deakin (1980) a récemment démontré que des rats traités à la p-CPA prenaient moins de temps à initier un comportement d'ASI dans le RM. Cette diminution dans la latence d'initiation de la stimulation est observable trois jours après l'administration de la p-CPA et correspond selon Deakin à une facilitation du comportement d'ASI.

Comme on peut le constater le rôle de la serotonine dans le comportement d'ASI n'est en aucun sens clairement défini. Ainsi certains auteurs ont interprété une facilitation de l'ASI par l'administration de la p-CPA comme une indication que la 5-HT joue le rôle d'inhibiteur dans le système de renforcement (Blum & Geller, 1969; Deakin, 1980; Poschel & Ninteman, 1971; Simon et coll., 1976). Cette notion a été mise à l'épreuve en augmentant les quantités cérébrales de 5-HT par infusion intraventriculaire (Stein, 1974) ou par l'administration intrapéritonéale de son précurseur métabolique, la 5-hydroxytryptophan (Bose et coll., 1974; Poschel & Ninteman, 1968). Dans tous les cas, l'augmentation du taux de serotonine a produit une suppression réversible du comportement d'ASI du FMT; quoique Poschel et coll. (1968) ont également observé un effet facilitateur à de petites doses de 5-hydroxytryptophan. Dans un même sens, la destruction sélective des terminaisons axonales 5-HT au moyen de la neurotoxine 5, 6-dihydroxytryptamine a induit une hausse marquée de comportement d'ASI du FMT (Poschel et coll., 1974), tandis que l'administration d'une autre neurotoxine, la 5, 7-dihydroxytryptamine, n'a provoqué aucun effet décelable sur l'ASI du RM (Deakin, 1980). Malgré les contradictions exposées ci-dessus, il est néanmoins possible d'établir les faits suivants. Premièrement un comportement d'ASI peut être obtenu à partir de structures contenant une agglomération de cellules 5-HT, soit le RM et le RD. Deuxièmement, les fibres provenant du RM et du RD adoptent la même topographie (FMT) que les fibres classiquement associées au comportement d'ASI. Et troisièmement, l'ASI obtenue à partir du RM, du RD et du FMT, est généralement affectée (inhibition ou facilitation) par

l'administration de drogues portant leurs actions sur la 5-HT (la p-CPA en particulier).

Etant donnés ces faits, l'expérimentation présentée dans cette thèse est une tentative visant à déterminer l'identité neurochimique des éléments nerveux soutenant le comportement d'ASI du RM. Dans ce but, les effets de la d-amphétamine et de la para-chlorophenylalanine sur l'ASI du RM ont été évalués et comparés aux effets obtenus au niveau de deux régions différentes du FMT, l'ATV (noyau DA A10) et l'hypothalamus latéral (HL). Etant donné que les effets de la d-amphétamine et de la p-CPA sur l'autostimulation du RM ont déjà été examinés (Miliaressis, 1977; Miliaressis et coll., 1975; van der Kooy et coll., 1977b) l'expérimentation effectuée est en premier lieu une tentative de reproduire les résultats obtenus de ces études. Cependant, l'expérimentation présentée dans cette thèse portera une attention particulière sur le niveau de performance avant le traitement afin d'éviter les problèmes reliés aux effets de "plancher" et de "plafond" comportemental. De plus, une attention également particulière sera portée sur la progression temporelle des effets de la p-CPA sur l'ASI des trois structures étudiées. Enfin, cette étude tentera de déterminer si l'ASI des trois structures démontre une sensibilité différentielle aux effets facilitateurs de la d-amphétamine administrée à petites doses (.2 et .4 mg/kg).

Donc, le prochain chapitre exposera en premier lieu les hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation, en deuxième lieu une description des techniques et méthodes utilisées et enfin les résultats obtenus et les conclusions découlantes de la démonstration expérimentale.

CHAPITRE III

Cette partie du chapitre III, constitue une élaboration des hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation présentée dans cette thèse.

A) Hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation avec la d-amphétamine

De l'expérimentation, il était attendu que la d-amphétamine provoquerait une augmentation significative de la fréquence d'ASI de l'ATV et de l'HL tandis que la fréquence d'ASI du RM ne serait pas affectée significativement. Cette prédiction repose sur un postulat de base. Les neurones 5-HT sont responsables du comportement d'ASI du RM, tandis que les neurones CA soutiennent le comportement d'ASI de l'ATV et de l'HL. Les données expérimentales appuyant la théorie CA de l'ASI ainsi qu'une base 5-HT de l'ASI ont déjà été passées en revue au chapitre II.

Cette prédiction était également basée sur le fait que la d-amphétamine administrée à faibles doses facilite la libération des CA mais non la libération de la 5-HT. Il existe de nombreuses données biochimiques indiquant que l'amphétamine porte son action facilitatrice sur la libération de la NA (Carlsson, 1970; Carlsson et coll., 1965; Carr & Moore, 1969; McLean & McCartney, 1961) et de la DA (Besson et coll., 1969). A l'inverse, plusieurs études ont démontré que l'activité des neurones 5-HT n'est pas affectée significativement par l'administration de l'amphétamine, surtout à des doses faibles (< 1.0 mg/kg), (McLean & McCartney, 1961; Paasonen & Vogt, 1956; Pletscher et coll., 1964; Reid, 1970). Dans une des

études les plus complètes sur le sujet, Fuxe et Ungerstedt (1970) ont démontré qu'un accroissement de la libération de la 5-HT extragranulaire ne pouvait être obtenu qu'avec des doses de 5 mg/kg ou plus tandis que le même effet pouvait être obtenu avec des doses de 0.5 à 1.0 mg/kg pour les neurones DA et NA.

Propriétés isomériques de l'amphétamine

Plusieurs auteurs ont rapporté que les effets de l'amphétamine sur l'ASI ainsi que sur la libération des CA étaient dépendants de son isomère utilisé (dextrogyre (d) versus levogyre (l)). Ainsi, Stein (1964) a démontré que la d-amphétamine (.25 mg/kg) était 4 à 5 fois (rapport d'efficacité d/l = 4 - 5) plus efficace que la l-amphétamine pour faciliter l'ASI de l'HL. De plus, Coyle et Snyder (1969) ainsi que Taylor et Snyder (1971) ont démontré que la d-amphétamine était plus efficace que la l-amphétamine pour libérer la NA, tandis que les deux isomères avaient des effets équivalents sur la libération de la DA. Ces données étaient en accord bien avec celles de Phillips et Fibiger (1973) qui ont démontré que la d et la l-amphétamine avaient les mêmes effets sur l'ASI d'une structure DA (substance noire compacte), mais que la d-amphétamine avait un effet facilitateur 7 à 10 fois plus puissant que la l-amphétamine sur l'ASI de l'HL (rapport d/l = 7 - 10). Selon Phillips et Fibiger (1973; voir aussi Phillips et coll., 1975), ces données suggèrent que l'ASI de l'HL a un substrat NA tandis que la DA était responsable de l'ASI de la substance noire compacte. Le même phénomène a été observé par Goodall et Carey

(1975), qui pour leur part ont obtenu un rapport d'efficacité d/l de 2 sur l'ASI de l'HL.

Malgré la consistance apparente de ces données, il existe cependant plusieurs études qui ont démontré l'inverse. Ainsi Ferris et coll. (1972) ont observé que la d et la l-amphétamine avaient des propriétés équipotentes sur la libération de la NA, tandis que la d-amphétamine était 3 à 4 fois plus efficace que la l-amphétamine pour libérer la DA. De plus, les résultats de Ferris et coll. (1972) ont été retrouvés d'une part par Voigtlander et Moore (1973) qui ont également obtenu un rapport d'efficacité d/l sur la DA de 3 - 4 et d'une autre part par Chieuh et Moore (1974) avec un rapport d'efficacité de 10 sur la DA.

Donc, étant donné que les propriétés isomériques de l'amphétamine sur l'activité des neurones CA ne sont pas encore clairement établies, nous n'avons pas choisi d'étudier les effets différentiels des deux isomères. Par contre, comme la d-amphétamine semble généralement plus efficace que la l-amphétamine pour faciliter le comportement d'ASI, nous avons choisi cette dernière en vue de l'expérimentation.

Dosage de la d-amphétamine

Deux considérations de base ont motivé le choix des doses de d-amphétamine utilisées dans cette expérience. Ainsi, la quantité de d-amphétamine devait être suffisamment élevée pour induire une augmentation marquée et reproductible de la fréquence d'ASI des structures CA (l'ATV et l'HL) sans toutefois provoquer a) l'apparition de la stéréotypie extrapyramidale, b) la décharge de la 5-HT. Le comportement stéréotypé

induit par la d-amphétamine se manifeste chez le rat à des doses de 1.0 à 10.0 mg/kg et plus (Randrup & Munkvad, 1970) et est généralement attribué à une hyperexcitation du système DA nigrostriatal (Hanson, 1967; Herman, 1967; Randrup & Munkvad, 1966; Randrup & Munkvad, 1970; Randrup & Scheel-Krüger, 1966). A 1.0 mg/kg, le comportement stéréotypé est caractérisé par une augmentation de la locomotion (i.e., rearing) et par une intense activité des vibrisses, tandis qu'à 10.0 mg/kg ou plus les rats s'attardent à renifler, lécher et mordiller une région précise de leur entourage. Ainsi, afin d'éviter que ces artefacts moteurs contaminent l'effet facilitateur de la d-amphétamine sur le comportement d'ASI, nous avons choisi d'utiliser des doses inférieures à 1.0 mg/kg.

Quant au choix précis de doses à utiliser, les faits suivants ont été pris en considération. L'expérimentation préliminaire avec la d-amphétamine a démontré qu'une augmentation marquée de la fréquence d'ASI de l'ATV pouvait être obtenue à des doses de 0.2 et 0.4 mg/kg. A 0.1 mg/kg, la facilitation observée était soit de faible amplitude et de courte durée ou inexistante. Ces observations se conforment relativement bien aux résultats de plusieurs études traitant des effets de la d-amphétamine sur l'ASI, (Goodall & Carey, 1975; Liebman & Butcher, 1974; Phillips & Fibiger, 1975; Stein, 1964; Wauquier, 1975; Zarevics & Setler, 1979). En général ces études ont démontré que des doses de .16 mg/kg à .25 mg/kg de d-amphétamine sont suffisantes pour provoquer une augmentation marquée du comportement d'ASI. En l'occurrence, lors de l'expérimentation de la d-amphétamine a été administrée à des doses de 0.2 et 0.4 mg/kg.

B) Hypothèses sous-jacentes à l'expérimentation avec la p-CPA

Si la 5-HT est responsable du comportement d'ASI du RM, on devrait s'attendre à ce que la p-CPA produise une suppression significative de la fréquence d'ASI obtenue de cette structure. L'inhibition de l'ASI du RM devrait être maximale 48 à 72 heures après l'administration de la p-CPA. De plus, après la suppression maximale, une rémission graduelle du comportement d'ASI devrait être observée avec une rémission complète approximativement 16 jours après l'administration de la p-CPA. Ces prédictions sont basées sur les données biochimiques de Koe et Weissman (1966). Selon ces auteurs, la p-CPA (316 mg/kg) inhibe la production de la 5-HT en interrompant de façon réversible l'activité de l'enzyme tryptophane hydroxylase. Koe et Weissman ont démontré que la p-CPA pouvait réduire la quantité de 5-HT cérébrale à 10% de la normale 72 heures après son administration et que le taux de 5-HT ne revenait à la normale que graduellement pour atteindre son niveau pré-drogue 16 jours plus tard.

En ce qui a trait à l'ASI de l'ATV et de l'HL, il était attendu que la p-CPA provoquerait une légère baisse transitoire de la fréquence d'ASI 24 heures après son administration ou n'aurait aucun effet. Après cette période de 24 heures post-administration, la p-CPA ne devrait pas avoir d'effets décelables sur l'ASI de l'ATV et de l'HL. Cette prédiction repose sur les données de Koe et Weissman (1966) ainsi que sur celles de Welch et Welch (1967). Ces études ont démontré que la p-CPA provoquait une légère réduction (80-90% de la normale) de la quantité cérébrale de NA de 12 à 24 heures après son administration.

Enfin, lors de l'expérimentation présentée dans cette thèse, la p-CPA a été administrée à une dose de 400 mg/kg. Cette dose a été choisie dans le but de permettre une comparaison entre les résultats de cette expérience et les résultats des études de Miliaressis et coll. (1975), Miliaressis (1977) et van der Kooy et coll. (1977).

C) Techniques et méthodes

Sujets

Des rats mâles de la souche Sprague-Dawley (Ferme et laboratoire canadiens d'élevage ltée, Montréal), pesant en moyenne 300 grammes au temps de la chirurgie étaient utilisés. Les rats séjournèrent dans une animalerie à température et humidité contrôlées. Un cycle jour-nuit de 12 heures (jour = 7 heures à 19 heures) était maintenu tout au long de l'expérimentation. Tous les rats recevaient à heure fixe (17 heures) une quantité contrôlée (15 g/jour) de nourriture (Purina Rat Chow) et avaient un accès "ad libitum" à l'eau. Les rats étaient testés à heure fixe tout au long de l'expérimentation; c'est-à-dire à 9 heures ou à 13 heures 30.

Chirurgie

Une électrode bipolaire (William E. Wetzel, Michigan) était implantée par chirurgie stéréotaxique chez tous les rats. L'électrode était constituée de deux fils d'acier inoxydable torsadés et isolés sur toute leur longueur sauf à leur extrémité sectionnée. Aux fins de chirurgie, les rats étaient anesthésiés par une injection intrapéritonéale (i.p.) de

50 mg/kg de pentobarbital sodique (Nembutal). Dix minutes avant l'administration de la drogue anesthésique, .2 mg/kg i.p. de sulfate d'atropine était injectée afin d'éviter des complications respiratoires. Une fois anesthésiés, les rats étaient fixés sur l'appareil stéréotaxique (David Kopf Instruments) et l'épiderme crânien était incisé afin de découvrir le calvarium. Une fois le site d'implantation établi et le crâne trépané, le fil de l'électrode était introduit dans le cerveau et son connecteur fixé en permanence au moyen de ciment dentaire. (Plastic Products). Le tout était agrippé sur trois vissees miniatures (Plastic Products) disposées de façon triangulaire autour de l'électrode. L'incision était ensuite refermée au moyen de points de suture et une période post-opératoire d'une semaine était allouée avant le début de l'expérimentation.

Coordonnées d'implantation

Les coordonnées d'implantation antéro-postérieure et latérale étaient dérivées, selon la structure visée, à partir de la jonction de la fissure sagittale et des fissures coronales postérieures (λ), ou de la jonction de la fissure sagittale et des fissures coronales antérieures (bregma). La coordonnée verticale était dérivée dans tous les cas à partir de la surface crânienne au point de trépanation. Enfin la barre incisive de l'appareil stéréotaxique était ajustée de façon à rendre le cerveau des rats parfaitement horizontal. Les coordonnées pour chacune des structures étaient telles que présentées au tableau suivant:

	Antéro- postérieure	Latérale	Verticale
1. Raphé médian	0.2 mm postérieur au lambda	0	-7.7 mm
2. Aire tegmentale	1.5 mm antérieur au lambda	0.4 mm latéral au lambda	-8.3 mm
3. Hypothalamus latéral	3.0 mm postérieur au bregma	1.7 mm latéral au bregma	-8.8 mm

Appareillage de stimulation

Durant l'expérimentation, les rats évoluaient dans des cages de plastique transparent (Plexiglass) munies d'un levier (Lehigh Valley Electronics) et d'un connecteur d'électrode. Le connecteur faisait partie d'un dispositif qui en plus de relier l'électrode du rat au stimulateur, permettait à l'animal de se mouvoir librement. En appuyant sur le levier, le rat fermait un circuit et déclenchait le stimulateur. A chaque appui sur le levier, le stimulateur livrait une salve (train) de courant sinusoïdal biphasique de durée fixe selon un programme F10 et FRI. Le courant délivré était constant, indépendamment de la résistance du tissu stimulé. Un interrupteur indépendant permettait par ailleurs à l'expérimentateur d'appliquer au besoin un train de stimulation non-contingente à la pression du levier. Un potentiomètre incorporé au

stimulateur était disponible afin de varier l'intensité du courant. L'intensité de la stimulation était contrôlée au moyen d'un oscilloscope cathodique (Telequipment) qui permettait de visualiser l'amplitude (voltage) du choc électrique et de le traduire en ampérage. Les réponses des rats sur le levier étaient enregistrées sur un compteur digital cumulatif.

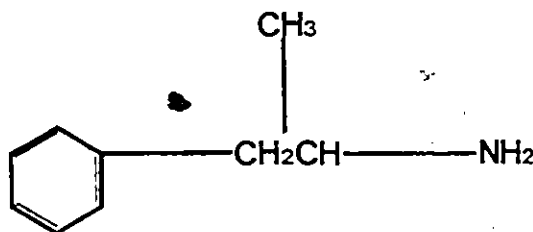
Paramètres de stimulation

Les paramètres de stimulation suivants étaient utilisés:

- Durée du train de la stimulation: 250 millisecondes
- Fréquence du courant: 100 cycles/seconde
- Intensité du courant: variable, exprimée en microampères (μ A)

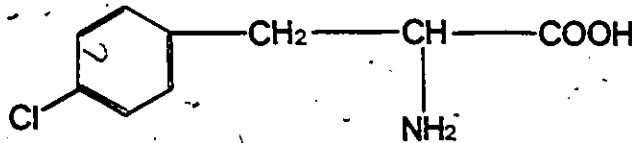
Drogues

1. Sulfate de d-amphétamine, (Calbiochem 32173)



La d-amphétamine (d-amp) était diluée dans l'eau distillée à une concentration permettant de l'administrer à un volume de 1 ml/kg.

2. Hydrochlorure de di-para-chlorophenylalanine, methyl ester, (Calbiochem 224603)



Lorsqu'elle était injectée par voie intrapéritonéale, la para-chlorophenylalanine (p-CPA) était diluée dans l'eau distillée à une concentration de 200 mg/ml. Son entrée en solution était facilitée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique (molarité = normal 1). Le pH était réglé à la normale (≈ 7.0) en ajoutant de l'hydroxyde de sodium. Pour l'administration intra-gastrique, la p-CPA était diluée dans de l'eau distillée à une concentration de 100 mg/ml, ce qui permettait de l'injecter à un volume de 4 ml/kg.

Procédure:

Etape 1: Mise en évidence du comportement d'ASI

La première étape de l'expérimentation consistait à déterminer si la stimulation pouvait induire chez le rat un comportement d'ASI.

L'électrode était connectée au stimulateur et le rat déposé dans la cage. Après une période d'acclimatation d'environ 15 minutes, quelques trains de stimulation de $30 \mu\text{A}$ étaient livrés par l'expérimentateur. L'intensité de la stimulation était alors augmentée par incréments de $10 \mu\text{A}$ jusqu'à ce que le rat démontre éventuellement un comportement d'approche caractérisé par une activité motrice accrue et d'intenses mouvements des vibrisses. Ces rats apprenaient éventuellement à s'autostimuler en livrant quelques trains de stimulation lorsque le rat s'approchait du levier. Une fois l'acquisition du comportement d'ASI complétée, les rats pouvaient s'autostimuler une heure par jour pendant une semaine ou jusqu'à ce que la fréquence d'appuis sur le levier demeure stable à travers les jours. Les rats qui ne s'autostimulaient pas, qui effectuaient moins que 3,000 réponses par heure ou qui démontraient une fréquence d'ASI instable étaient éliminés de l'expérience.

Etape 2: Détermination de la fonction intensité/fréquence d'ASI

Afin de comparer avec exactitude les effets de la d-amphétamine et de la p-CPA sur l'ASI des trois structures, la fréquence d'ASI de tous les rats avant l'administration de ces drogues devait être comparable. Etant donné que la fréquence d'ASI dépend de l'intensité de la stimulation, le but de cette partie de l'expérimentation était d'établir la fréquence du comportement d'ASI en fonction de l'intensité de la stimulation électrique. Autrement dit, il s'agissait de déterminer le nombre d'appuis sur le levier effectués par les rats dans une période de temps fixe pour des intensités de courant croissantes et décroissantes. Conséquemment, le nombre d'appuis sur le levier effectués en 10 minutes était enregistré à des niveaux d'intensités de courant qui augmentaient et diminuaient systématiquement par incréments de $10 \mu\text{A}$ ou $5 \mu\text{A}$. Chaque jour les rats pouvaient

s'autostimuler suivant une série d'essais à intensités de courant descendantes et ascendantes. Un intervalle inter-essais de 5 minutes était imposé, pendant lequel aucune stimulation n'était disponible. Cet intervalle était nécessaire afin d'éviter que les effets renforçants résiduels de la stimulation (carry-over effect) ne contaminent la performance de l'animal aux intensités de courant subséquentes. Enfin l'ordre de présentation des essais ascendants et descendants alternait à chaque jour. Après 4 à 6 jours, la fréquence d'ASI moyenne pour chaque niveau d'intensité de courant était établie et une fonction intensité/fréquence d'ASI était tracée graphiquement.

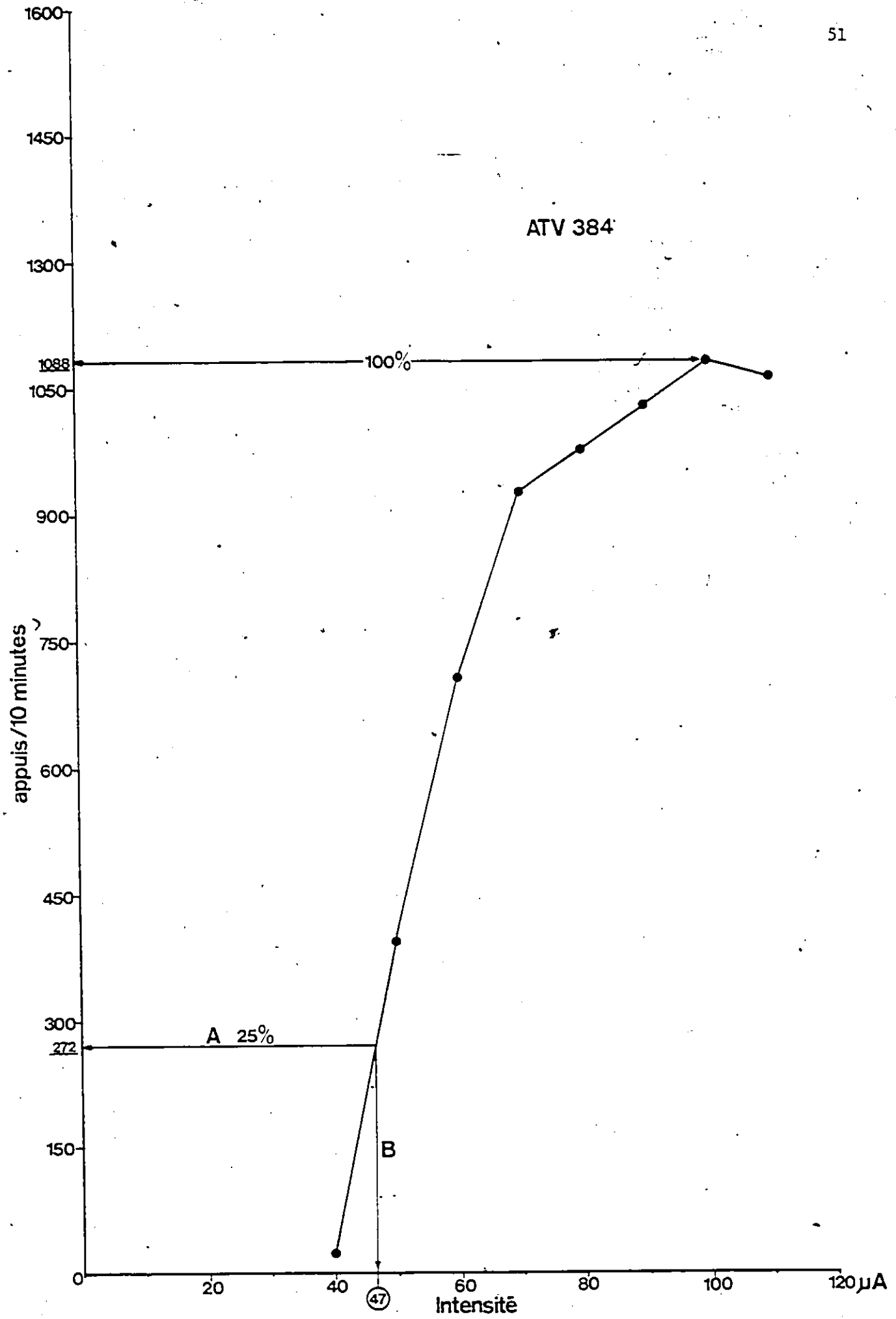
Dans cette expérience il était conclu qu'un animal avait atteint sa performance maximum lorsque sa fréquence d'ASI à la plus forte intensité de courant était égale ou inférieure à sa fréquence d'ASI à l'intensité immédiatement inférieure. Le point supérieur de la fonction intensité/fréquence d'ASI signifiait que le comportement d'ASI était refractaire à toute autre augmentation de l'intensité du courant et correspondait au plafond comportemental du rat. En l'occurrence une valeur de 100% était attribuée à ce point de la courbe.

En prenant la courbe intensité-fréquence illustrée à la figure 4 comme exemple on voit que le rat ATV384 atteint 100% de sa performance (1088 appuis/10 minutes) à une intensité de 100 μ A. On voit également qu'une augmentation supplémentaire de 10 μ A n'engendre plus de hausse de la fréquence d'ASI. Si on veut savoir quelle est la quantité de courant nécessaire pour que le rat ATV384 atteigne 25% de sa performance maximale, il suffit de résoudre l'équation suivante:

$$\begin{aligned} & \text{nombre d'appuis/10 min à 100\%} \times 25/100 \\ & = 1088 \times .25 = 272 \text{ appuis/10 minutes} \end{aligned}$$

Figure 4. Exemple d'une courbe intensité fréquence d'ASI (rat ATV 384).
En abscisse: intensité de la stimulation en microampères. En
ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes.

ATV 384



En se référant de nouveau à la figure 4 on peut voir par l'intersection des droites A et B avec la fonction intensité/fréquence d'ASI, qu'une stimulation de $47 \mu\text{A}$ est nécessaire pour que le rat ATV384 produise 272 appuis sur le levier, c'est-à-dire 25% de sa performance maximale.

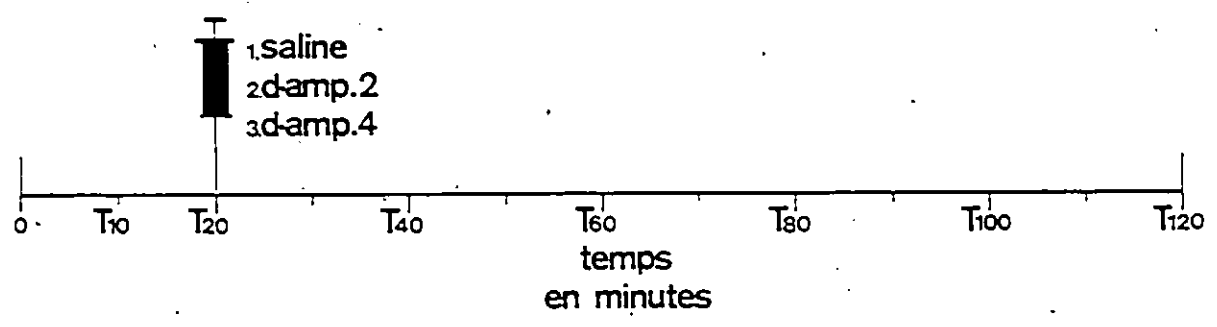
Etape 3: Effet de la d-amphétamine sur l'ASI

A priori, il était prévu que la d-amphétamine (d-amp) faciliterait le comportement d'ASI. Cette facilitation devrait se traduire par une augmentation du nombre d'appuis sur le levier par 10 minutes. Conséquemment, afin d'apprécier à sa pleine valeur l'amplitude de cette facilitation, tous les rats étaient entraînés avec le courant approprié pour maintenir une fréquence d'ASI correspondant à $25\% \pm 10\%$ de leur performance maximale par 10 minutes. Les rats devaient maintenir cette fréquence d'ASI pendant une session de 120 minutes pour 2 jours consécutifs. Suite à la stabilisation du comportement d'ASI, les rats recevaient 20 minutes après le début de session le traitement pharmacologique. Le premier jour les sujets recevaient en guise de contrôle une injection i.p. de soluté physiologique inactif (condition saline). Le deuxième jour .2 mg/kg i.p. de d-amp (condition d-amp .2) était administrée tandis que .4 mg/kg i.p. de d-amp (condition d-amp .4) était administrée le troisième jour (voir Figure 5).

Etape 4: Effets de la para-chlorophenylalanine (p-CPA) sur l'ASI

A priori, il était attendu que le p-CPA induirait une inhibition du comportement d'ASI. L'inhibition de l'ASI devrait se manifester par une

Figure 5. Illustration du protocole expérimental utilisé pour vérifier les effets de la d-amphétamine sur l'ASI.

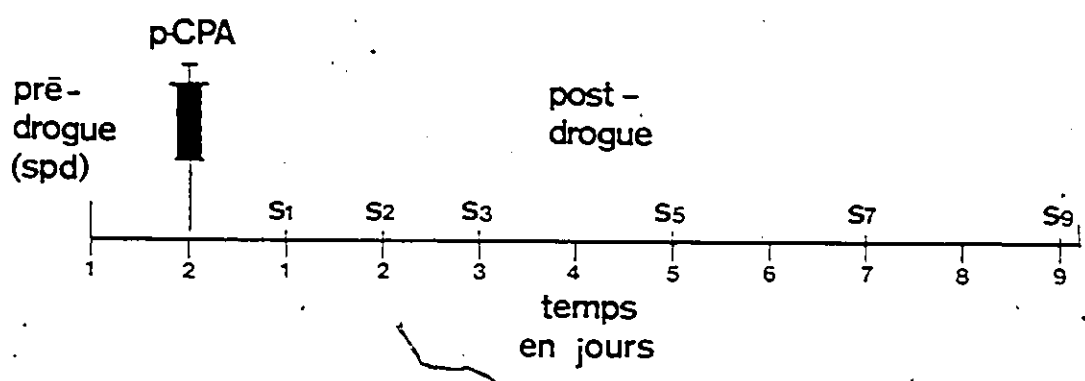


diminution du nombre d'appuis sur le levier effectués en 10 minutes. Cependant, la possibilité d'une facilitation de l'ASI par le p-CPA ne pouvait pas être écartée. Conséquemment, afin d'apprécier correctement les propriétés inhibitrices de la p-CPA sur l'ASI en plus de déceler toute facilitation éventuelle, l'intensité du courant était réglée chez tous les rats de façon à induire une fréquence d'ASI se situant à $75\% \pm 10\%$ de la performance maximale. Les rats étaient testés quotidiennement à cette intensité pendant 180 minutes. Lorsqu'une fréquence d'ASI stable était obtenue pendant 2 jours consécutifs, (sessions pré-drogue; SPD), les rats recevaient par voie intra-gastrique ou intrapéritonéale 400 mg/kg de p-CPA. Les rats étaient par la suite testés 3 heures par jour, 1, 2, 3, 5, 7 et 9 jours (sessions post-drogue; Sx) après l'administration de la p-CPA (voir Figure 6).

Histologie

Une fois l'expérimentation complétée, les cerveaux de tous les animaux étaient prélevés afin de déterminer l'emplacement exact des électrodes. Pour ce faire, les animaux, sous profonde anesthésie générale, recevaient par perfusion cardiaque une solution de .9% de chlorure de sodium suivit d'une solution de formaline à 10%. Les cerveaux étaient préservés un minimum d'une semaine dans une solution de formaline à 10% pour être ensuite plongés dans une solution de sucrose à 30% pendant trois jours. Par la suite les cerveaux étaient coupés en tranches coronales successives de 28 micromètres d'épaisseur à l'aide d'un microtome cryostatique (Lipshaw Manufacturing Co.). Les coupes révélant l'emplacement de

Figure 6. Illustration du protocole expérimental utilisé pour vérifier les effets de la p-CPA sur l'ASI.



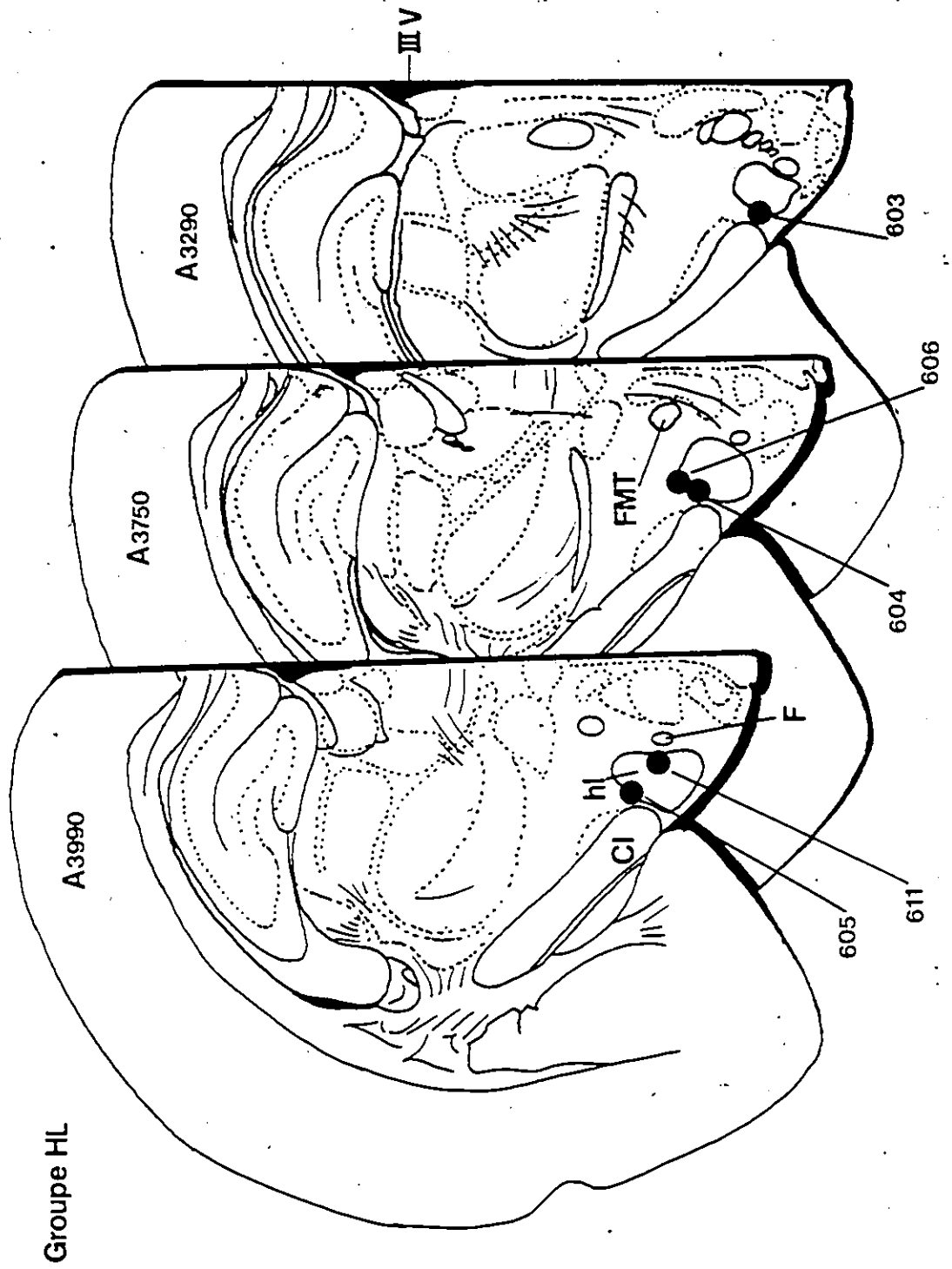
l'extrémité de l'électrode étaient montées sur des lamelles de verre albuminées pour être par la suite colorées à la thionine. Au moyen d'un microscope projecteur (Bausch & Lomb) l'emplacement de la pointe de l'électrode était reproduit sur une représentation graphique du cerveau tirée de l'atlas stéréotaxique de Köning et Klippel (1963).

D) Résultats

Histologie

Des rats implantés, 25 seulement ont été utilisés dans l'expérience. Cinq de ces rats étaient implantés au niveau de l'hypothalamus latéral (HL), 7 au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et 13 au niveau du raphé médian (RM). Les électrodes implantées dans l'HL se situaient toutes dans la trajectoire du FMT (voir Figure 7), tandis que 6 des 7 électrodes implantées au niveau de l'ATV se situaient dans ou à proximité du noyau A10. L'électrode du rat ATV 430 était implantée dans une position plus dorsale, soit à la hauteur du noyau rouge (voir Figure 8). Des 13 électrodes implantées dans la région du raphé médian, 10 atteignaient la partie supérieure du RM. Deux électrodes (rat RM 421 et 397) touchaient la partie dorsale des pédoncules cérébelleux supérieurs (PCS), tandis que l'électrode du rat 423 se situait plus rostralement, au niveau du noyau linearis caudalis (voir Figure 9).

Figure 7. Histologie du groupe HL. Abréviations: CI = capsule interne; F = fornix; FMT = faisceau mammino-thalamique; hl = , hypothalamus latéral; III V = 3ième ventricule. Tiré de Köning et Klippel (1963).



Groupe HL

Figure 8. Histologie du groupe ATV. Abréviations: AQ = aqueduc; ATV = Aire tegmentale ventrale; GC = gris central; i.p. = noyau interpédonculaire; LM = lemniſque médian; nr = noyau rouge; n III = 3ième nerf (oculomoteur); SNR = substance noire réticulata. Tiré de Köning et Klippel (1963).

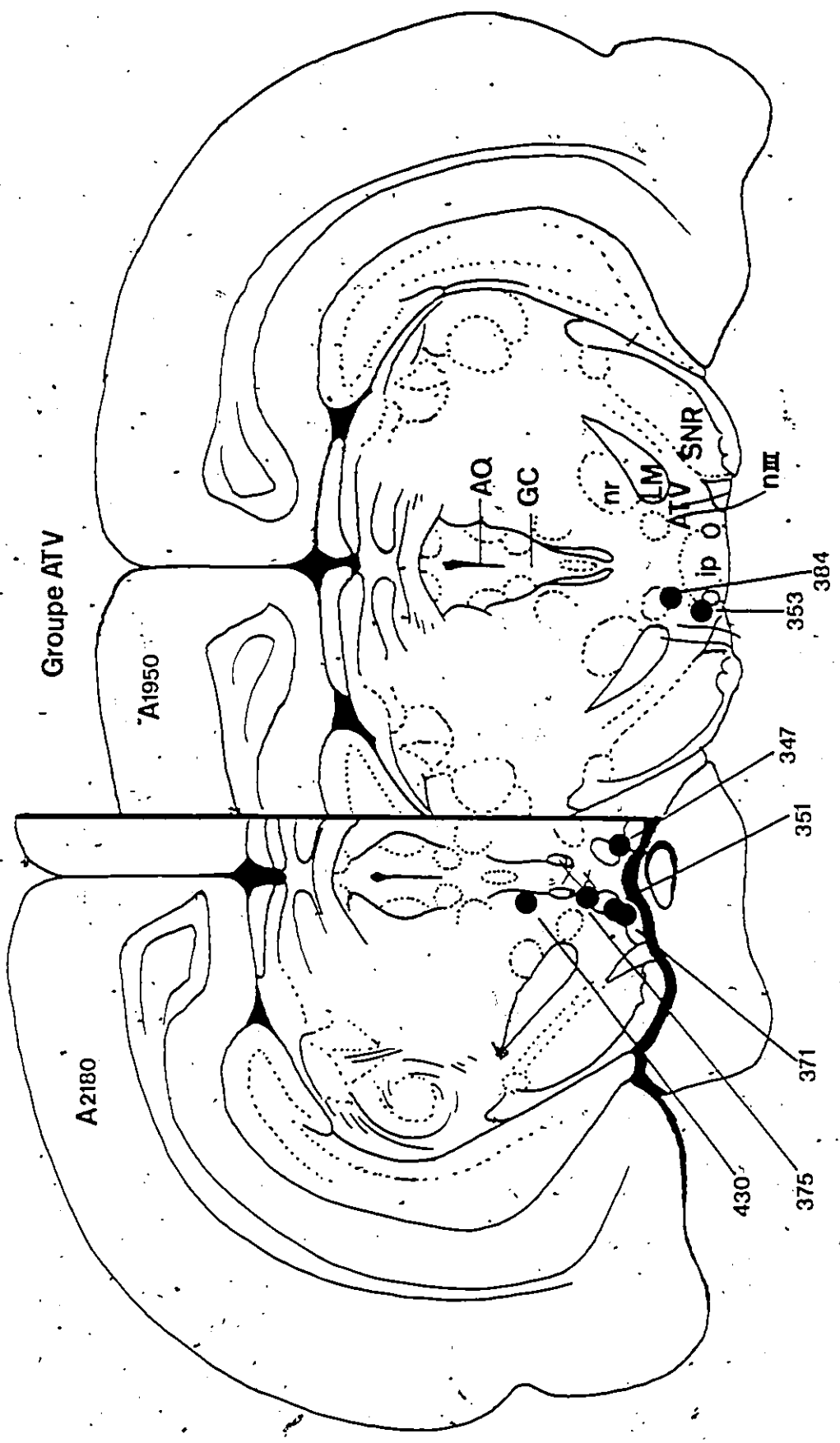
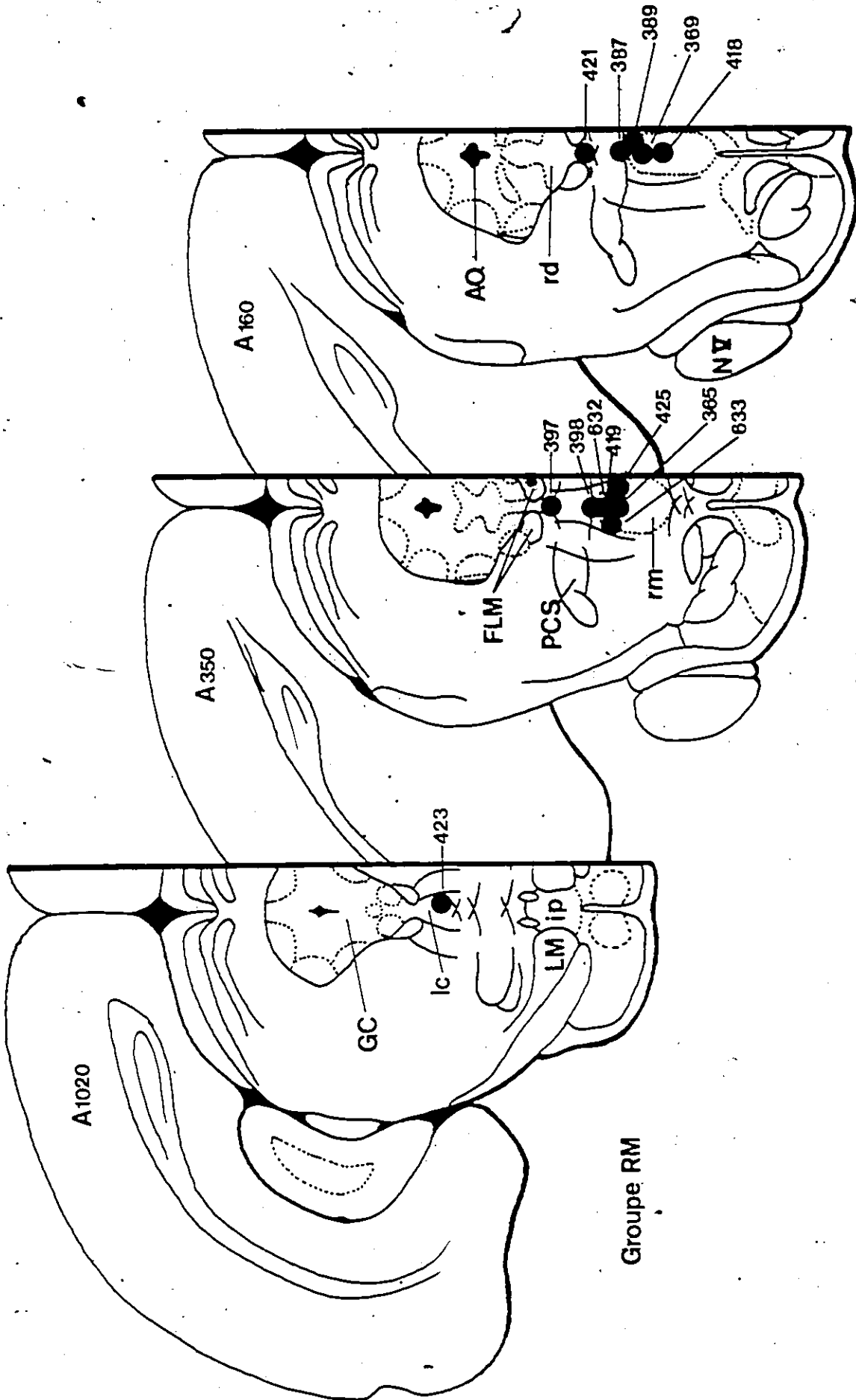


Figure 9. Histologie du groupe RM. Abréviations: AQ = aqueduc; GC = gris central; FLM = fasciculus longitudinalis medialis; i.p. = noyau interpédonculaire; lc = noyau linearis caudalis; LM = lemnisque médian; PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs; rd = raphé dorsal; rm = raphé median. Tiré de König et Klippel (1963).



Groupe RM

Fonction intensité/fréquence d'ASI

Tous les rats utilisés dans l'expérience ont démontré un comportement vigoureux et stable. Malgré une fréquence d'ASI inférieure à la moyenne causée par certains mouvements forcés les rats RM 389, RM 425 et HL 606 ont été conservés puisqu'ils manifestaient un comportement d'ASI stable et une fonction intensité-fréquence d'ASI très peu variable. Le tableau 1 donne une indication de la performance de chacun des rats utilisés. On peut y voir le nombre maximum (100%) d'appuis sur le levier en 10 minutes effectués par chacun des rats et l'intensité de courant nécessaire pour atteindre ce niveau. Pour fins de comparaison, le tableau 2 démontre qu'en moyenne (\pm l'écart type) la fréquence maximale d'ASI au niveau des trois structures testées est semblable à des intensités comparables de courant. La figure 10 illustre graphiquement la fréquence d'ASI moyenne (\pm l'écart type; E.T.) pour chacun des groupes de rats et l'intensité de courant moyenne (\pm E.T.) nécessaire pour obtenir ce niveau de performance.

Effets de la d-amphétamine sur l'ASI de l'aire tegmentale ventrale (ATV), de l'hypothalamus latéral (HL) et du raphé médian (RM)

Dans cette section des résultats, les effets de la d-amphétamine (d-amp) administrée à des doses de .2 mg/kg et .4 mg/kg sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM sont présentés. A l'appendice A on retrouve un tableau résumé des traitements reçus par chacun des rats.

Traitement statistique

Tous les résultats sont exprimés en pourcentage de la performance maximale des rats. Les moyennes des scores plus ou moins les erreurs types

Tableau 1

Intensité de la stimulation pour atteindre
la performance maximale pour chacun des rats

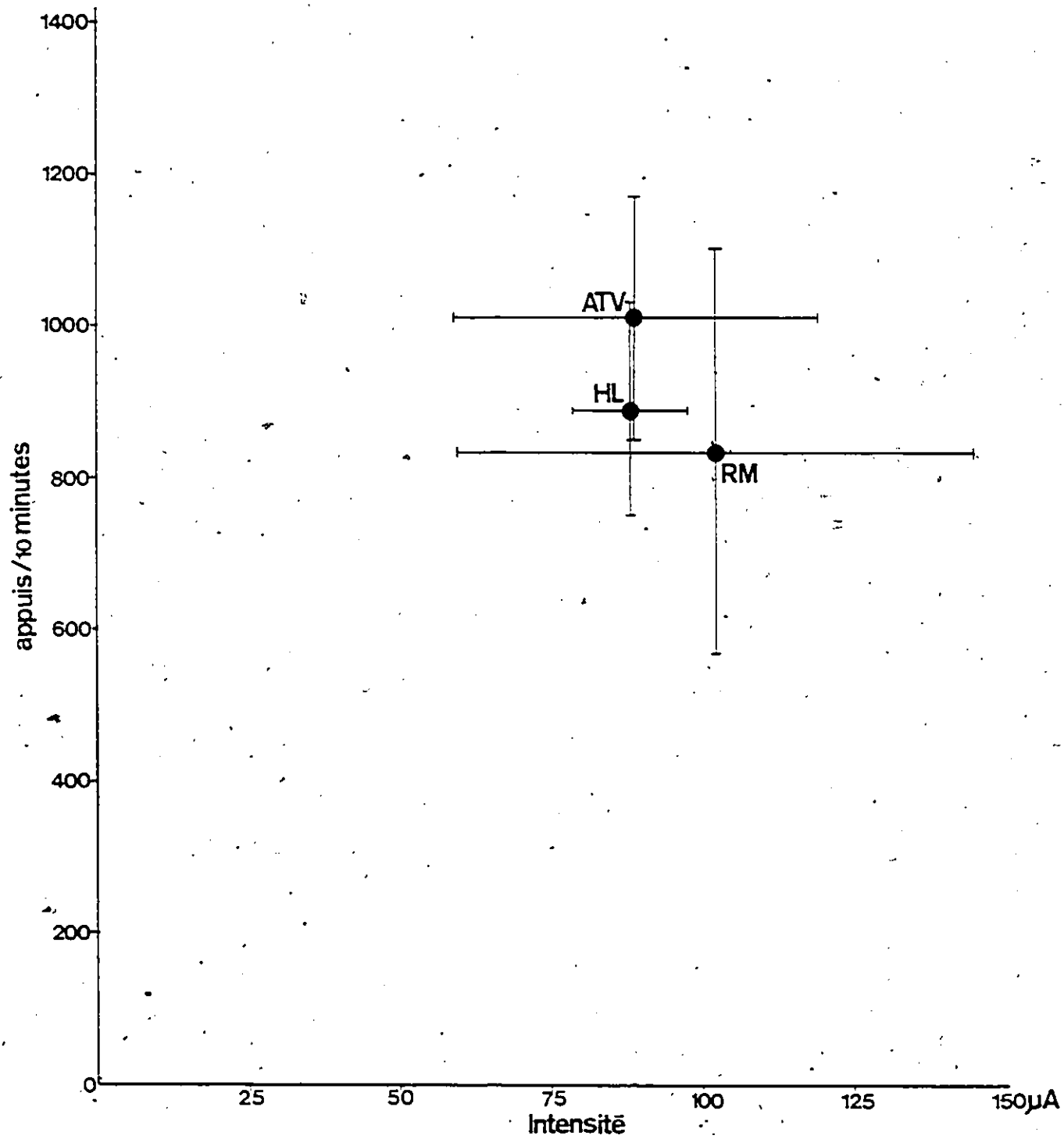
Rat	Performance maximale (100%) (nombre d'appuis/10 minutes)	Intensité de la stimulation (μ A)
<u>ATV N = 7</u>		
347	990	140
351	1325	130
353	1100	70
371	960	70
375	750	60
384	1025	80
430	940	70
<u>HL N = 5</u>		
603	960	100
604	1015	80
605	1015	100
606	640	80
611	830	80
<u>RM N = 13</u>		
365	670	45
369	500	80
387	810	60
389	490	80
397	1400	100
398	575	100
418	770	130
419	1275	90
421	970	220
423	870	105
425	675	70
632	820	150
633	1060	100

Tableau 2

Performance maximale moyenne et l'intensité moyenne de la stimulation (\pm l'écart type) pour chaque groupe de rats

	\bar{X}_{ATV}	\bar{X}_{HL}	\bar{X}_{RM}
Performance maximale (100%)	1012.85	892.0	837.30
\pm E.T.	161.36	142.90	269.12
Intensité de la stimulation (μA)	88.57	88.0	102.30
\pm E.T.	29.96	9.79	43.12

Figure 10. Graphique démontrant la fréquence d'ASI maximale (\pm l'écart type) pour chacune des structures en fonction de l'intensité de la stimulation (\pm l'écart type). En abscisse: intensité de la stimulation en microampères. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes. Abréviations: ATV = aire tegmentale ventrale; HL = hypothalamus latéral; RM = raphé médian.



de mesure (\pm E.T.M.) sont présentées pour chacun des groupes de rats (ATV, HL, RM), à chacun des temps des sessions (T10, T20 ... T120) pour chacune des conditions (saline, d-amp .2 ou d-amp .4). Afin d'évaluer les effets de la d-amp sur l'ASI, des tests-T de Student pour variables corrélées ont été effectués entre les conditions contrôle (saline) et les conditions drogues (d-amp .2 et d-amp .4) à chacun des temps des sessions. Les différences entre les conditions étaient considérées significatives lorsque $p < .025$ (one tailed test). Cependant étant donné qu'il s'agit de tests-t multiples et que la probabilité de commettre une erreur de type I se trouve augmentée, un facteur de correction pour biais positifs a été introduit dans le calcul des rapports T. Ainsi pour fins de comparaison, la valeur d'alpha (.025) a été divisée par le nombre de tests-T par analyse (12). Donc la valeur d'alpha conservateur est de .0020833. Les astérisques dans les tableaux 3 à 11 indiquent des différences significatives à ce niveau de probabilité. La droite horizontale sur les figures 11 à 21 indiquent le critère de stabilisation (25%).

Groupe ATV à la condition d-amp .2

Sept rats ATV ont reçu la condition d-amp .2. L'administration de la saline n'a eu aucun effet décelable sur la fréquence d'ASI de l'ATV. La d-amp à .2 mg/kg a provoqué une augmentation significative de la fréquence d'ASI à T40, T50, T60, T70, T80 et T90 de la session (voir tableau 3 et figure 11). L'effet facilitateur de la d-amp a atteint son maximum 30 minutes (T50) après son administration alors que les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de $72.2\% \pm 3.1\%$ de leur performance maximale, comparativement à une fréquence d'ASI de $18.7\% \pm 1.8\%$ 30 minutes après l'injection de saline. Aucune différence significative n'a été décelée entre les deux conditions (d-amp .2 et saline) pendant la période prétraitement (T10 et T20).

Tableau 3

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp :2. Groupe ATV

N = 7

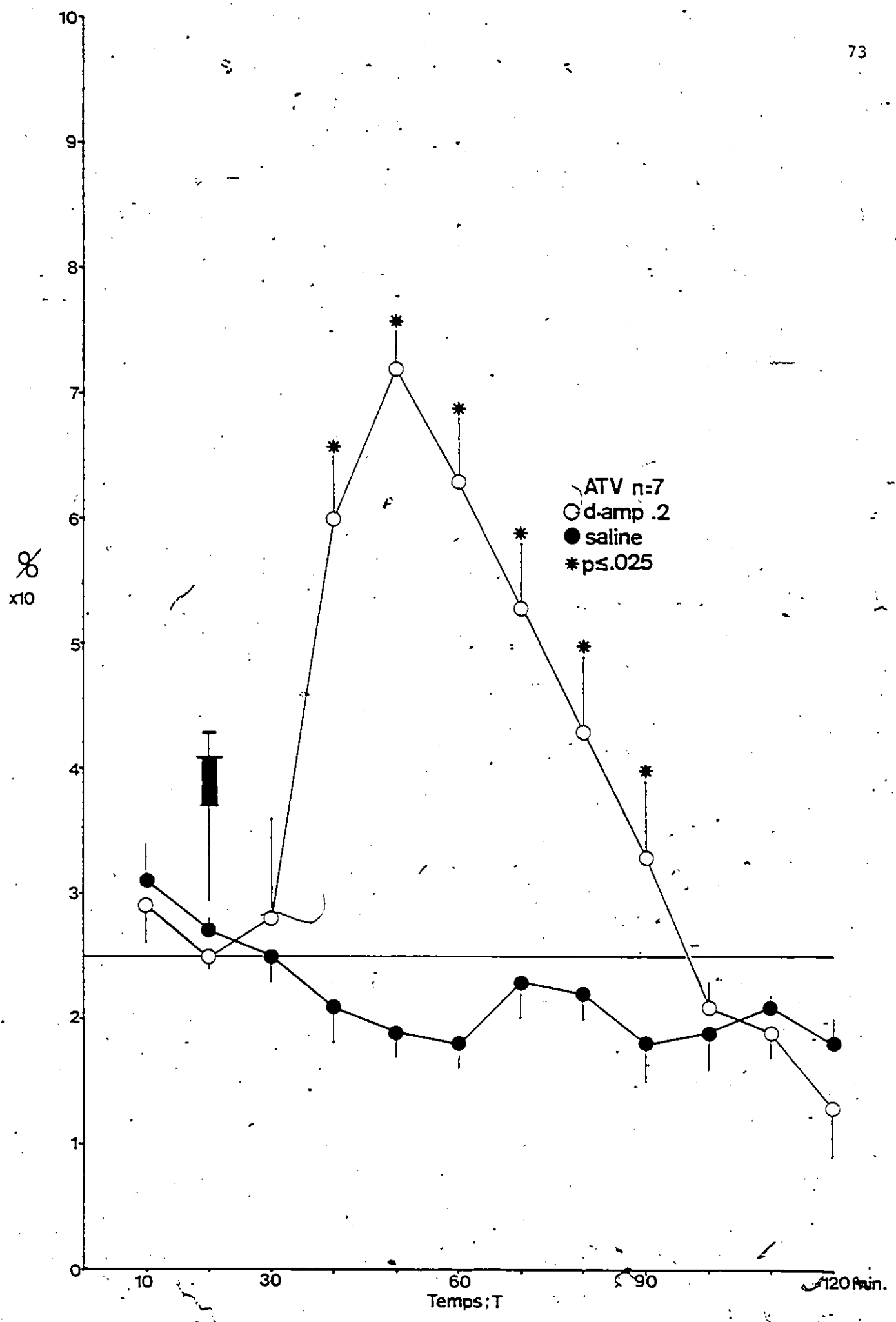
	Temps de la session											
	T110	T120	T130	T140	T150	T160	T170	T180	T190	T100	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>												
(X) Fréquence d'ASI	30.8	27.4	24.8	20.5	18.7	18.4	22.5	22.2	18.0	18.5	20.5	18.0
± E.T.M.	3.4	1.4	1.8	2.9	1.8	1.5	2.6	1.8	2.8	2.5	1.0	2.2
<u>Condition d-amp .2</u>												
(X) Fréquence d'ASI	28.8	25.0	27.7	60.4	72.2	63.2	52.8	43.2	33.4	20.7	18.7	13.2
± E.T.M.	2.7	1.3	7.5	4.8	3.1	4.9	4.5	5.6	5.7	2.3	1.6	3.6
(p) Probabilité de T	.14	.08	.37	0*	0*	0*	0*	.001*	.025	.13	.20	.16

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

7

Figure 11. Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 7 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .2.



Groupe ATV à la condition d-amp .4

Seulement 3 des 7 rats ATV qui ont reçu la condition d-amp .2 ont été testés à la condition d-amp .4. A cette dose la d-amp a produit une augmentation significative de la fréquence d'ASI à T30, T40, T50, T60, T70 et T90 de la session tandis que l'administration de saline n'a eu aucun effet significatif (voir tableau 4 et figure 12). A .4 mg/kg la d-amp a occasionné une facilitation maximale du comportement d'ASI 30 minutes (T50) après son administration, alors que la fréquence d'ASI moyenne des rats a atteint $86.3\% \pm 7.9\%$ de leur performance maximale, comparativement à une fréquence d'ASI moyenne de $21.3\% \pm 3.3\%$ à T50 de la condition saline. Aucune différence significative de la fréquence d'ASI ne s'est manifestée entre les deux conditions (d-amp .4 et saline) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Groupe HL à la condition d-amp .2

Cinq rats HL ont reçu la condition d-amp .2. A cette dose la drogue a provoqué un accroissement significatif de la fréquence d'ASI à T40, T50 et T60 de la session tandis qu'à la condition saline l'ASI est demeurée inchangée (voir tableau 5 et figure 13). A T50, soit 30 minutes après l'administration de la d-amp, les rats HL atteignaient $47.0\% \pm 4.1\%$ de leur performance maximale, tandis qu'au même temps pendant la condition saline ils maintenaient une performance de $24.6\% \pm 3.8\%$. Aucune différence significative n'a été décelée entre les deux conditions (d-amp .2 et saline) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Groupe HL à la condition d-amp .4

Les cinq rats HL qui ont reçu la condition d-amp .2, ont également reçu la condition d-amp .4. A cette dose, la d-amp a produit une augmentation significative de la fréquence d'ASI à T40, T50, T60, T70, T80 de la session (voir tableau 6 et figure 14). L'augmentation maximale du comportement d'ASI s'est manifestée 40 minutes (T60) après l'injection de la d-amp alors que les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de

Tableau 4

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe ATV

N = 3

		Temps de la session											
		T110	T120	T130	T140	T150	T160	T170	T180	T190	T100'	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>													
(X)	Fréquence d'ASI	30.6	25.0	21.0	16.6	21.3	17.6	19.0	20.6	16.6	16.0	19.0	17.3
	± E.T.M.	7.4	2.3	2.5	3.5	3.3	3.3	2.5	1.8	4.3	4.0	.008	.8
<u>Condition d-amp .4</u>													
(X)	Fréquence d'ASI	34.6	25.3	44.6	73.3	86.3	69.6	65.3	58.3	44.3	38.0	19.3	14.0
	± E.T.M.	7.5	3.3	4.9	2.6	7.9	6.1	5.7	10.0	8.1	11.2	7.6	4.0
(p)	Probabilité de T	.12	.44	.01	.001*	.002*	.007	.005	.031	.025	.059	.48	.20

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

Figure 12. Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .4.

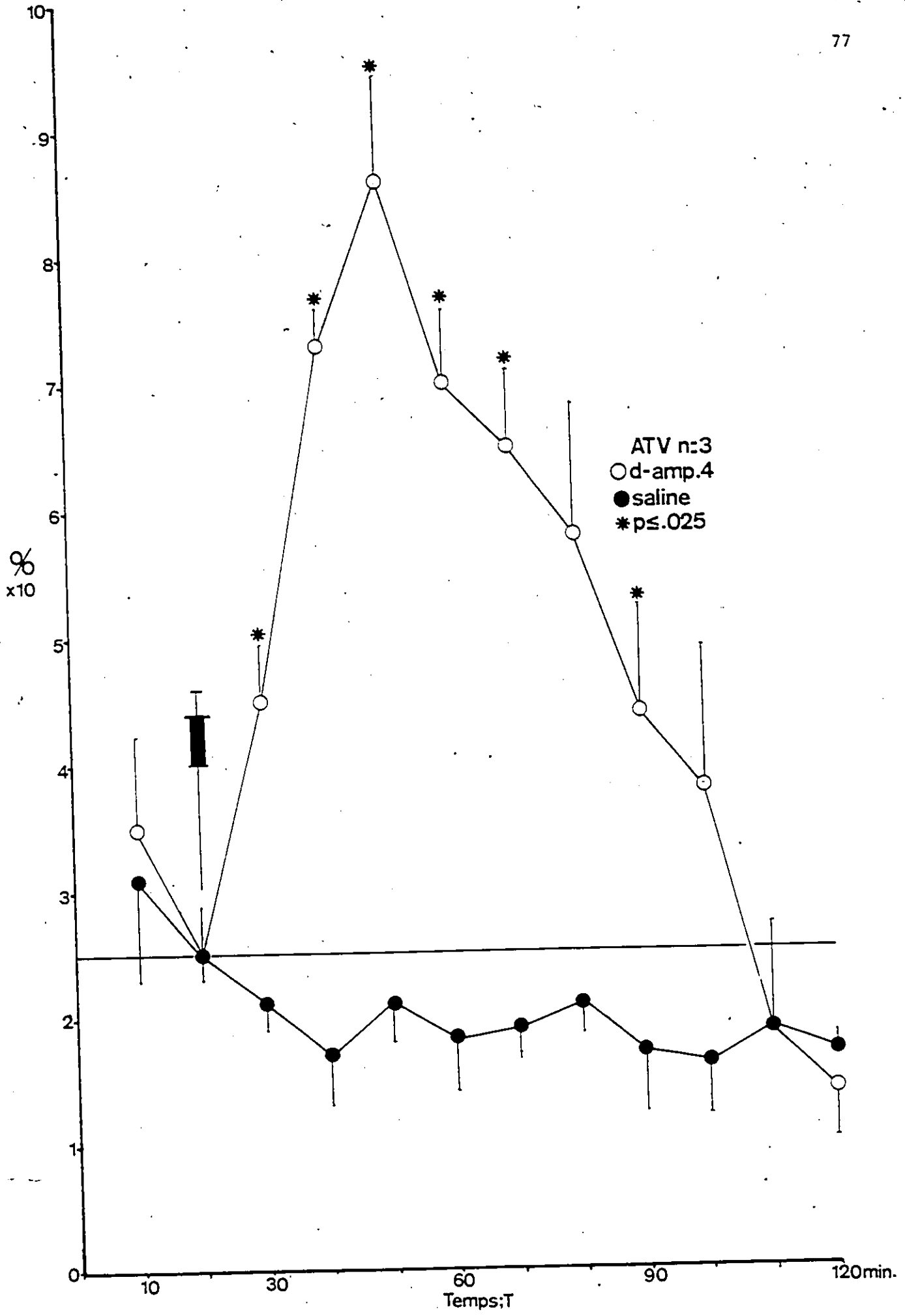


Tableau 5

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .2. Groupe HL

N = 5

		Temps de la session											
		T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	33.8	26.8	23.6	25.4	24.6	16.6	24.2	14.4	21.8	14.6	17.8	17.0
	± E.T.M.	3.2	2.2	4.5	3.4	3.8	1.4	3.9	3.9	3.5	1.9	5.6	4.9
<u>Condition d-amp .2</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	30.2	30.6	29.2	43.8	47.0	39.6	30.2	29.8	29.4	26.4	17.2	18.0
	± E.T.M.	2.2	1.8	8.7	4.0	4.1	4.3	5.7	6.4	2.7	5.1	3.9	4.3
(p)	Probabilité de T	.12	.06	.31	.006	.001*	.007	.17	.03	.05	.027	.42	.42

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

D

Figure 13. Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 5 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .2.

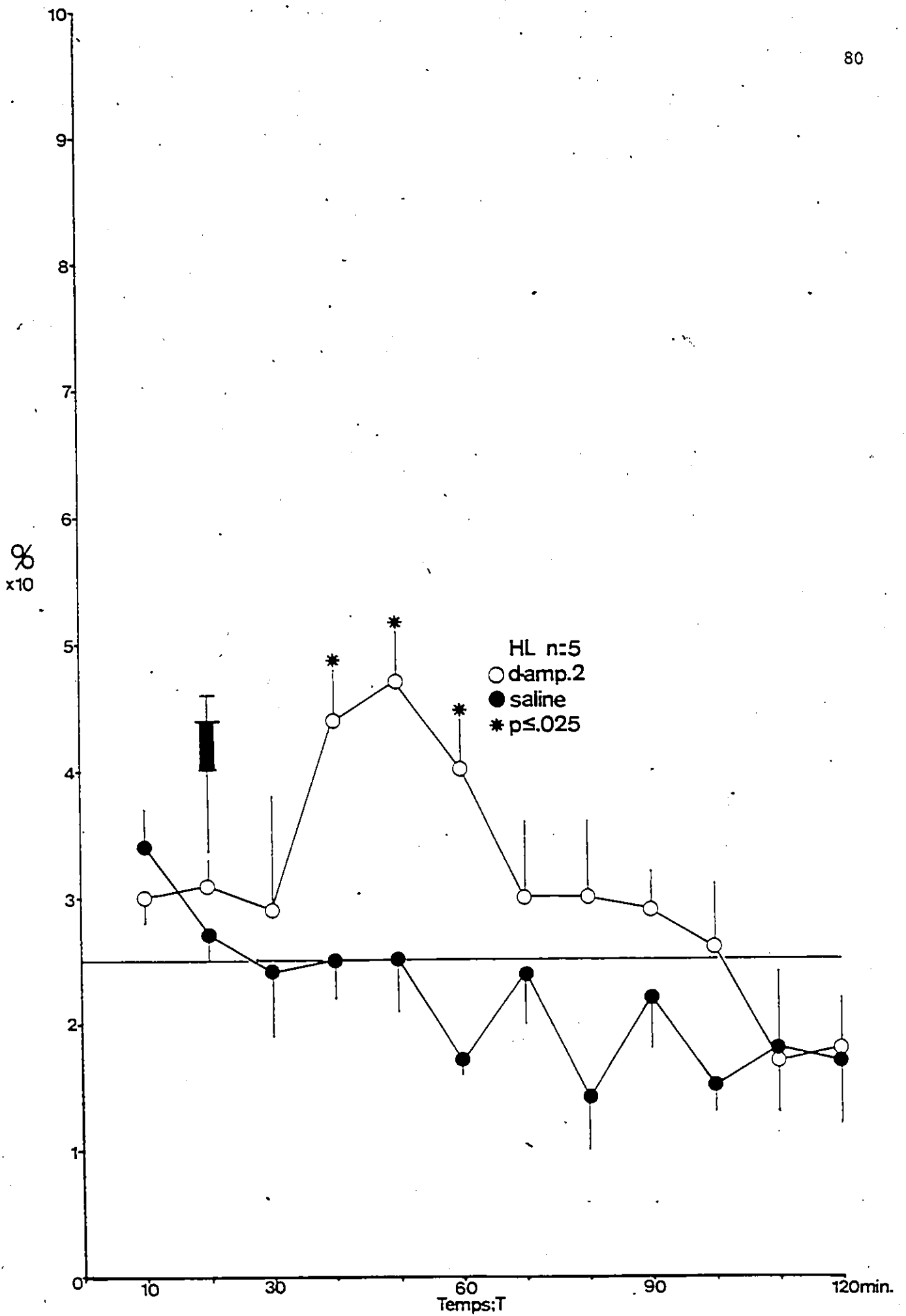


Tableau 6

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe HL

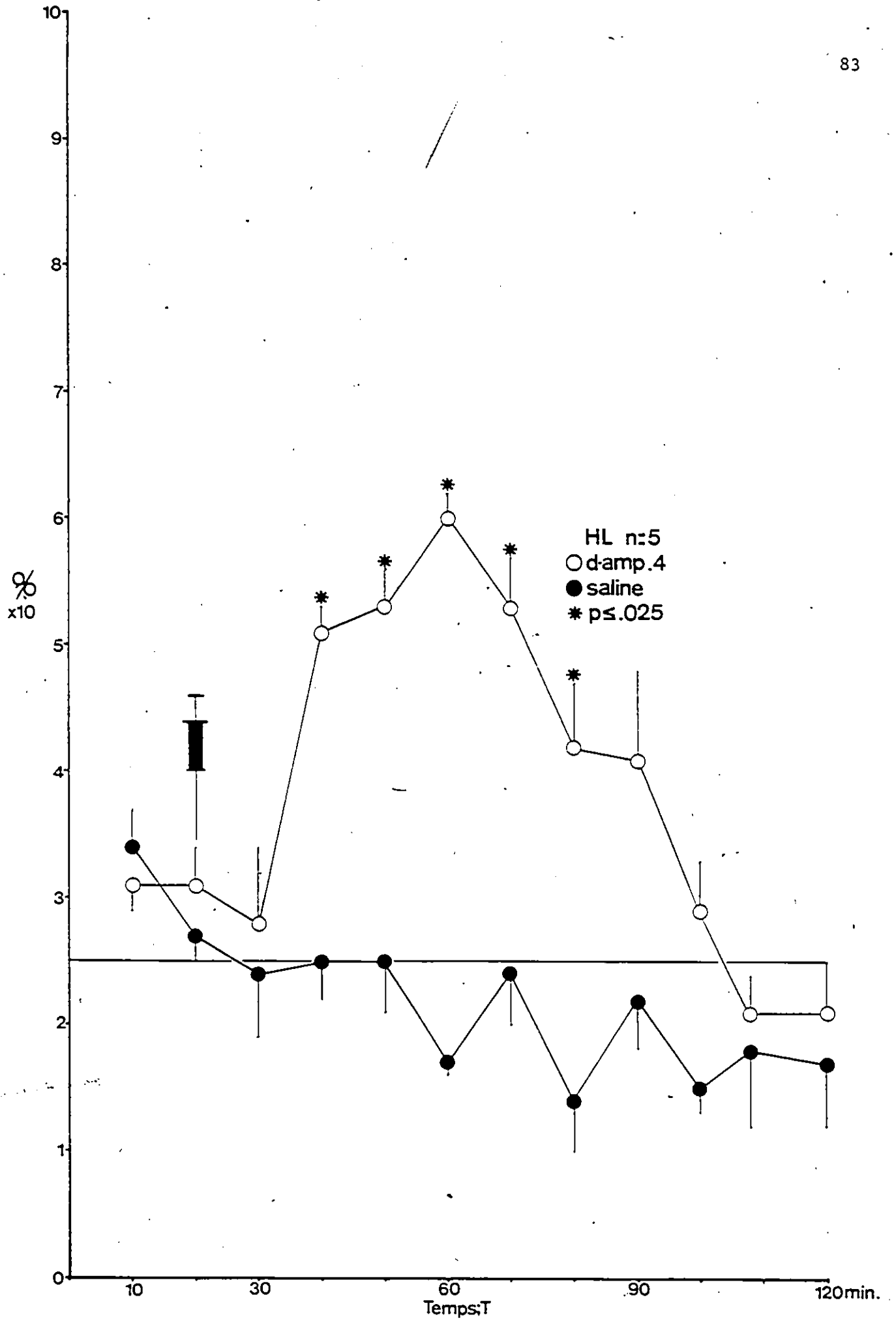
N = 5

		Temps de la session											
		T110	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	33.8	26.8	23.6	25.4	24.6	16.6	24.2	14.4	21.8	14.6	17.8	17.0
	± E.T.M.	3.2	2.2	4.5	3.4	3.8	1.4	3.9	3.9	3.5	1.9	5.6	4.9
<u>Condition d-amp .4</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	30.6	31.2	28.2	51.4	53.4	59.8	52.6	42.4	40.8	28.8	21.0	21.4
	± E.T.M.	1.6	2.6	5.5	1.7	2.6	2.2	3.5	5.1	6.7	3.7	2.5	4.0
(p)	Probabilité de T	.16	.08	.25	0*	0*	0*	.007	.014	.06	.23	.33	.15

Test-t significatif lorsque $p < .025$

*Test-t significatif lorsque $p < .00208$

Figure 14. Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 5 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .4.



59.8% \pm 2.26% de leur performance maximale, comparativement à une fréquence d'ASI moyenne de 16.6% \pm 1.4% à T60 de la condition saline. Aucune différence significative n'a été décelée entre les deux conditions (d-amp .4 et saline) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Groupe RM à la condition d-amp .2

Treize rats RM ont reçu la condition d-amp .2. A cette dose, la d-amp a causé une augmentation significative de la fréquence d'ASI à T40, T50, T60 et T70 de la session tandis que l'administration de saline n'a provoqué aucun changement (voir tableau 7 et figure 15). L'accroissement maximum de la fréquence d'ASI du RM s'est manifestée 30 minutes (T50) après son administration, alors que les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de 52.9% \pm 4.3% de leur performance maximale, comparativement à une fréquence d'ASI moyenne de 25.7% \pm 1.5% à T50 de la condition contrôle. Cependant, contrairement aux groupes ATV et HL, la condition d-amp .2 n'a produit aucune facilitation de l'ASI chez un des rats RM, tandis que chez trois rats l'augmentation induite par la d-amp était de courte durée et/ou de basse amplitude. Enfin aucune différence significative n'a été décelée entre les deux conditions (d-amp .2 et saline) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Groupe RM à la condition d-amp .4

Seulement sept des rats RM qui ont reçu la condition d-amp .2 ont également reçu la condition d-amp .4. A cette dose la d-amp a provoqué un accroissement significatif de la fréquence d'ASI à T30, T40, T50, T60, T70 et T80 de la session tandis qu'à la condition saline aucun changement n'a été décelé (voir Tableau 8 et figure 16). Tous les rats ont démontré une

Tableau 7

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .2. Groupe RM

N = 13

	Temps de la session											
	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>												
(\bar{X}) Fréquence d'ASI	36.3	28.3	25.4	23.1	25.7	26.0	21.5	18.2	19.9	20.2	21.3	17.5
± E.T.M.	2.4	2.0	3.6	2.7	1.5	2.4	1.6	1.7	2.1	1.8	2.4	2.5
<u>Condition d-amp .2</u>												
(\bar{X}) Fréquence d'ASI	34.5	30.0	28.2	48.0	52.9	47.0	34.3	21.6	22.0	19.7	12.3	14.3
± E.T.M.	1.4	2.9	4.8	6.1	4.3	5.7	4.8	4.6	4.1	3.4	3.1	2.8
(p) Probabilité de T	.16	.27	.32	.001*	0*	.004	.014	.21	.34	.45	.021	.22

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

Figure 15. Effet de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 13 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .2.

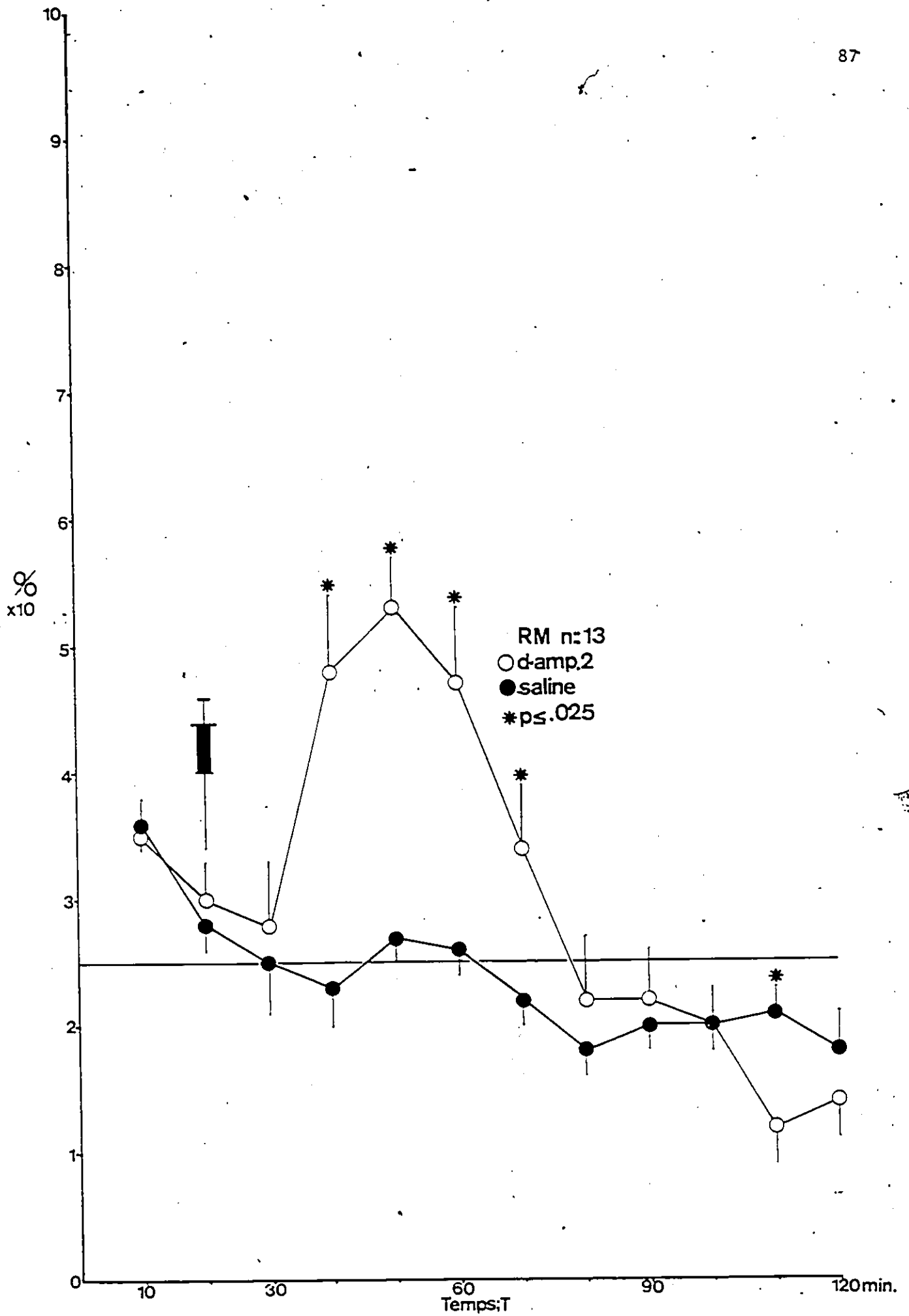


Tableau 8

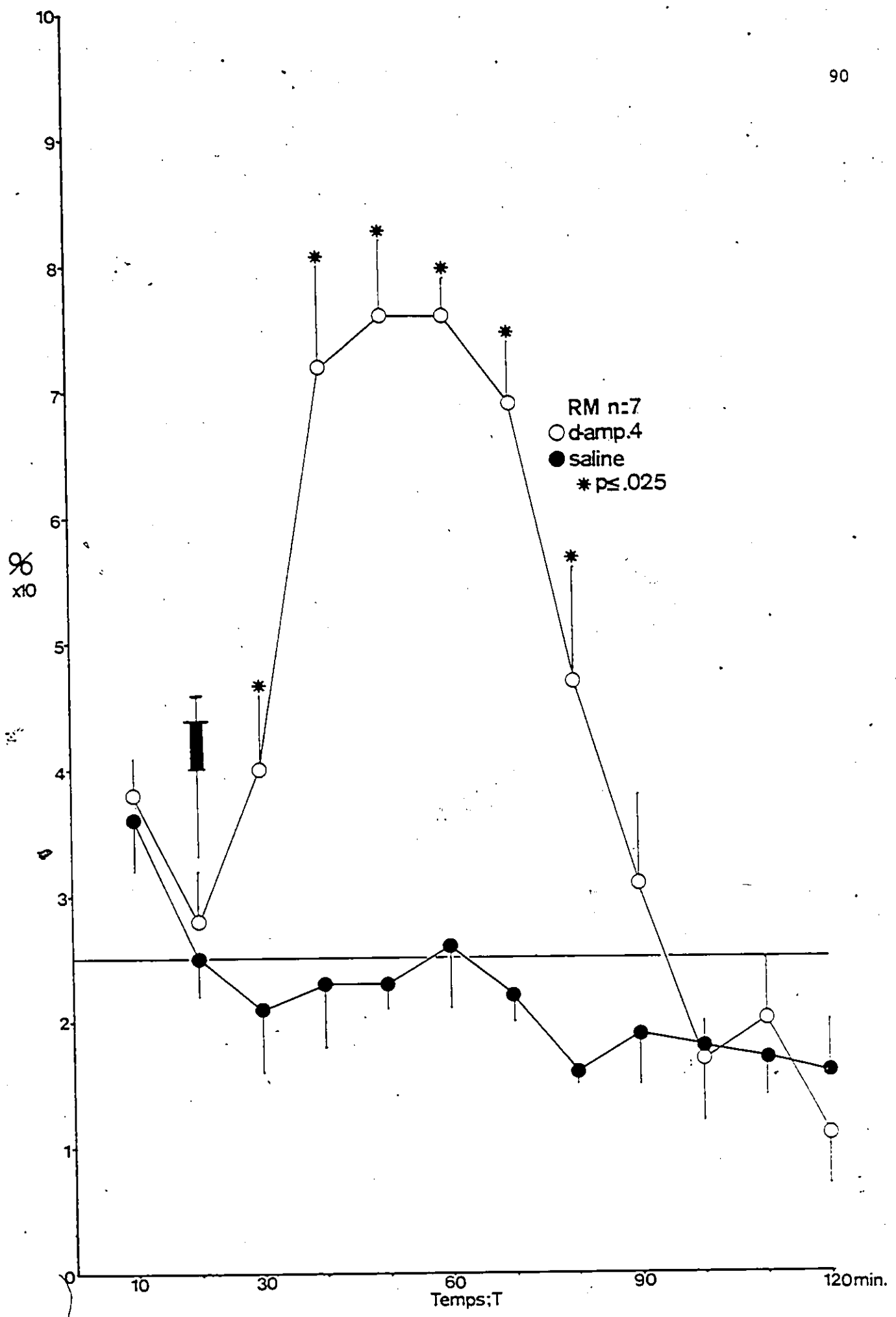
Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions saline et d-amp .4. Groupe RM

	Temps de la session											
	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition Saline .9%</u>												
(X) Fréquence d'ASI	36.4	24.7	20.8	22.8	22.5	25.7	22.1	16.0	18.7	18.1	17.1	16.0
± E.T.M.	3.6	2.8	4.5	4.6	1.7	4.5	2.3	1.3	3.7	2.3	2.7	3.8
<u>Condition d-amp .4</u>												
(X) Fréquence d'ASI	37.5	28.4	40.2	71.9	75.8	76.4	69.1	46.7	30.5	17.4	20.2	10.8
± E.T.M.	2.7	3.5	5.7	8.2	6.4	2.8	5.1	8.7	7.3	4.7	5.1	4.1
(p) Probabilité de T	.29	.09	.025	.001*	0*	0*	0*	.006	.13	.42	.331	.17

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

Figure 16. Effet de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 7 rats \pm les erreurs types de mesure. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre la condition saline et la condition d-amp .4.



augmentation de la fréquence d'ASI à la condition d-amp .4. Il faut noter cependant que les quatre rats RM qui ont, soit démontré aucune augmentation ou une augmentation de faible amplitude à la condition d-amp .2, n'ont pas été testés à la condition d-amp:4. A cette condition l'augmentation maximale de la fréquence d'ASI a été enregistrée à T60 alors que les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de $76.4\% \pm 2.8\%$ de leur performance maximale, tandis qu'au même temps de la session à la condition contrôle, les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de $25.7\% \pm 4.5\%$ de leur performance maximale. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux conditions (d-amp .4 et saline) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Effets de la d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM:

comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4

Dans cette section des résultats, des comparaisons ont été effectuées entre les effets de la d-amp administré à .2 mg/kg et à .4 mg/kg. Les comparaisons ont été effectuées pour chacun des groupes. Le but de cette analyse est de déterminer si l'amplitude et/ou la durée de la facilitation de l'ASI induite par la d-amp est une fonction de la dose administrée.

Traitement statistique

Tous les résultats sont exprimés et présentés comme à la section précédente. Afin d'évaluer les différences entre la condition d-amp .2 et d-amp .4, des tests-T de Student pour variables non-corrélées ont été effectués entre les deux conditions à chacun des temps de la session. Les différences entre les deux conditions étaient considérées significatives lorsque $p \leq .025$ (one-tailed T-test).

Groupe ATV

Aucune différence significative n'a été décelée entre l'augmentation de la fréquence d'ASI induite par la condition d-amp .2 et la condition d-amp .4 (voir tableau 9 et figure 17). A la figure 17, on constate que les courbes ont sensiblement la même configuration, l'amplitude de la courbe à la condition d-amp .4 étant légèrement plus grande que la courbe à la condition d-amp .2. De plus les symboles vides des deux courbes permettent de visualiser les temps des sessions drogues où la fréquence d'ASI s'est avérée significativement plus élevée qu'aux temps des sessions contrôles correspondantes. Ainsi à la condition d-amp .2 l'augmentation significative de l'ASI a duré 50 minutes (T40 à T90), tandis qu'à la condition d-amp .4 la durée de la facilitation est de 60 minutes (T30 à T90). Enfin, aucune différence significative n'a été observée entre la condition d-amp .2 et la condition d-amp .4 durant la période pré-traitement.

Groupe HL

Une différence significative de la fréquence d'ASI a été obtenue à T60 et T70 entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4 (voir tableau 10 et figure 18). En se rapportant à la figure 18 on peut constater que les deux courbes sont décalées verticalement et horizontalement l'une par rapport à l'autre. Ainsi à .4 mg/kg la d-amp provoque une augmentation maximale de la fréquence d'ASI à T60 ($59.8\% \pm 2.2\%$), tandis qu'à .2 mg/kg la fréquence d'ASI atteint son maximum à T50 ($47\% \pm 4.1\%$). De plus on peut constater que la facilitation de l'ASI est d'une plus longue durée à la condition

Tableau 9

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe ATV

		Temps de la session											
		T110	T120	T130	T140	T150	T160	T170	T180	T190	T1100	T1110	T1120
<u>Condition d-amp .2 N = 7</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	28.8	25.0	27.7	60.4	72.2	63.2	52.8	43.2	33.4	20.7	18.7	13.2
	± E.T.M.	2.7	1.3	7.5	4.8	3.1	4.9	4.5	5.6	5.7	2.3	1.6	3.6
<u>Condition d-amp .4 N = 3</u>													
(\bar{X})	Fréquence d'ASI	34.6	25.3	44.6	73.3	86.3	69.3	65.3	58.3	44.3	38.0	19.3	14.0
	± E.T.M.	7.5	3.3	4.9	2.6	7.9	6.1	5.7	10.0	8.1	11.2	7.6	4.0
(p)	Probabilité de T	.18	.04	.10	.06	.03	.24	.07	.10	.16	.026	.041	.04

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

Figure 17. Comparaison entre les effets de .2 et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 7 rats à la condition d-amp .2 et de 3 rats à la condition d-amp .4 + les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre les deux conditions amphétamine et leurs conditions saline respectives.

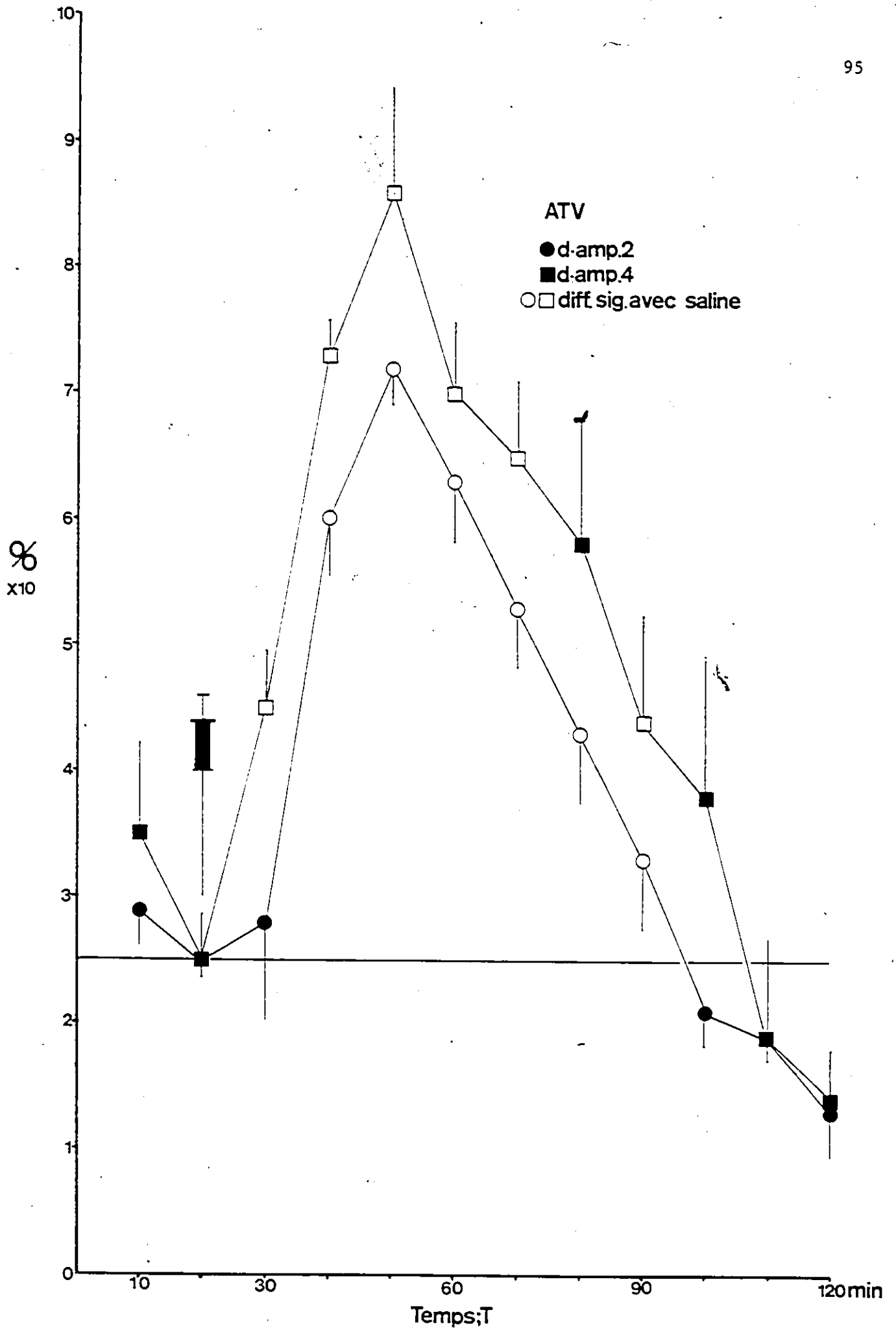


Tableau 10

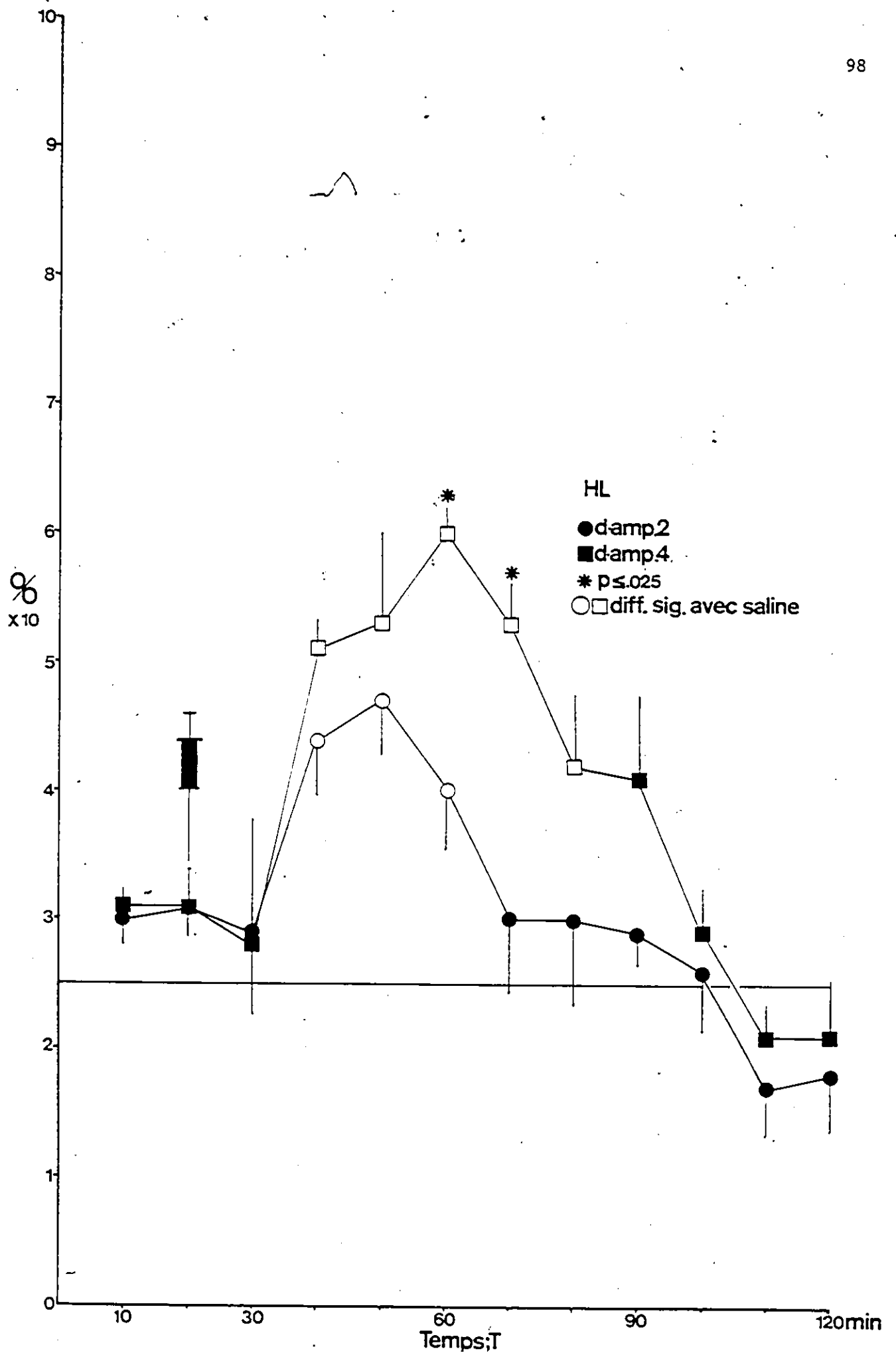
Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe HL

		Temps de la session											
		T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition d-amp .2 N = 5</u>													
(X)	Fréquence d'ASI	30.2	30.6	29.2	43.8	47.0	39.6	30.2	29.8	29.4	26.4	17.2	18.0
	± E.T.M.	2.2	1.8	8.7	4.0	4.1	4.3	5.7	6.4	2.7	5.1	3.9	4.3
<u>Condition d-amp .4 N = 5</u>													
(X)	Fréquence d'ASI	30.6	31.6	28.2	51.4	53.4	59.8	52.6	42.4	40.8	28.8	21.0	21.4
	± E.T.M.	1.6	2.6	5.5	1.7	2.6	2.2	3.5	5.1	6.7	3.7	2.5	4.0
(p)	Probabilité de T	.05	.07	.03	.06	.11	.001*	.005	.08	.07	.14	.22	.20

Test-t significatif lorsque $p \leq .025$

*Test-t significatif lorsque $p \leq .00208$

Figure 18: Comparaison entre les effets de .2 et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'HL. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 5 rats à la condition d-amp .2 et de 5 rats à la condition d-amp .4 ± les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre les deux conditions amphétamine et leurs conditions saline respectives. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre les deux conditions amphétamine.



d-amp .4, qu'à la condition d-amp .2. Ainsi la durée de la facilitation est de 20 minutes (T40 à T60) à la condition d-amp .2 et de 40 minutes (T40 à T80) à la condition d-amp .4. Enfin aucune différence significative n'a été observée entre les deux conditions (d-amp .2 et d-amp .4) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Groupe RM

Une différence significative a été observée entre la fréquence d'ASI des rats RM à la condition d-amp .2 et la condition d-amp .4 à T40, T50, T60, T70, T80 (voir tableau 11 et figure 19). Comme le démontre la figure 19, les courbes sont décalées l'une par rapport à l'autre sur le plan vertical, l'amplitude maximale de la facilitation induite par la d-amp étant supérieure à la condition d-amp .4 qu'à la condition d-amp .2. Ainsi à T50 à la condition d-amp .4 les rats s'autostimulaient à une fréquence moyenne de $75.8\% \pm 6.4\%$ de leur performance maximale, tandis qu'au même temps de la session à la condition d-amp .2 la fréquence d'ASI moyenne est de $52.9\% \pm 4.3\%$. De plus, à T80, lorsque les rats à la condition d-amp .4 s'autostimulaient à une fréquence significativement plus élevée ($46.7\% \pm 8.7\%$) que la condition saline, les rats à la condition d-amp .2 ont retrouvé une fréquence d'ASI statistiquement comparable ($21.6\% \pm 4.6\%$) à la condition saline. La différence de la fréquence d'ASI à T80 entre les deux conditions drogues par rapport aux T80 des sessions contrôles correspondantes, reflète une facilitation de l'ASI du RM temporellement plus longue à la condition d-amp .4 (50 minutes) qu'à la condition d-amp .2 (30 minutes). Enfin aucune différence significative n'a été observée entre les deux conditions (d-amp .2 et d-amp .4) pendant la période pré-traitement (T10 et T20).

Tableau 11

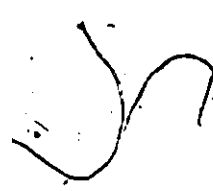
Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les conditions d-amp .2 et d-amp .4. Groupe RM

	Temps de la session											
	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
<u>Condition d-amp .2 N = 13</u>												
(X) Fréquence d'ASI	34.5	30.0	28.2	48.0	52.9	47.0	34.3	21.6	22.0	19.7	12.3	14.3
± E.T.M.	1.4	2.9	4.8	6.1	4.3	5.7	4.8	4.6	4.1	3.4	3.1	2.8
<u>Condition d-amp .4 N = 7</u>												
(X) Fréquence d'ASI	37.5	28.4	40.2	71.8	75.8	76.4	69.1	46.7	30.5	17.4	20.2	10.8
± E.T.M.	2.7	3.5	5.7	8.2	6.4	2.8	5.1	8.7	7.3	4.7	5.1	4.1
(p) Probabilité de T	.15	.13	.07	.01	.003	.001*	0*	.005	.14	.14	.09	.14

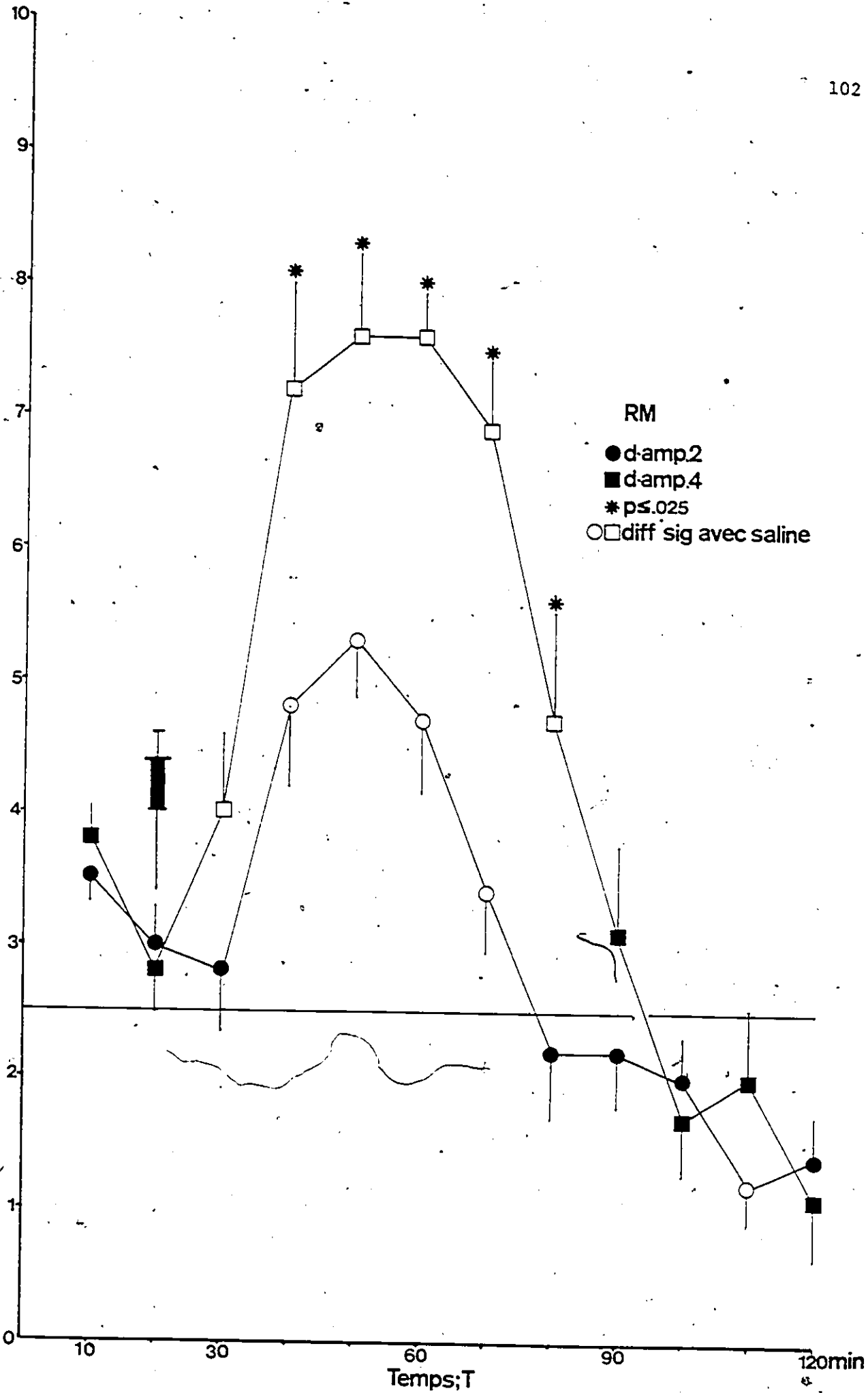
Test-t significatif lorsque $p < .025$

*Test-t significatif lorsque $p < .00208$

Figure 19. Comparaison entre les effets de .2 et .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 13 rats à la condition d-amp .2 et de 7 rats à la condition d-amp .4 ± les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre les deux conditions amphétamine et leurs conditions saline respectives. Les astérisques indiquent une différence significative ($p \leq .025$) entre les deux conditions amphétamine.



⊗
x10



Effets de la d-amp sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM: comparaison des effets de la d-amp entre les groupes

Dans cette section des résultats une comparaison des effets des trois conditions (saline, d-amp .2 et d-amp .4) a été effectuée entre les trois groupes de rats (ATV, HL et RM). Le but de cette analyse est de déterminer si l'ASI des trois groupes de rats répondent de façon différente ou semblable aux trois conditions.

Traitement statistique

Les résultats sont exprimés et présentés comme aux sections précédentes, sauf pour les erreurs types de mesure qui ont été omises afin de ne pas entraver la clarté des tableaux et des graphiques. Afin de déceler les différences d'effets des trois conditions entre les trois groupes de rats, des analyses de la variance (ANOVA) à deux dimensions avec mesures répétées sur un facteur ont été effectuées pour chacune des conditions, soit à la condition saline correspondant à la condition d-amp .2, à la condition saline correspondant à la condition d-amp .4, à la condition d-amp .2 et à la condition d-amp .4. L'obtention d'un rapport F omnibus ayant une probabilité $\leq .05$ était considéré significatif. Dans le cas d'un F omnibus significatif, des analyses statistiques à postériori de type L.S.D. (Least Significant Difference) ont été effectuées afin de déterminer entre quels groupes de rats et à quels temps des sessions les conditions ont produit des effets significativement différents. Les résultats des analyses à postériori étaient considérés significatifs lorsque $\bar{p} < .05$.

Conditions contrôles (saline .9%)

Aucune différence significative n'a été observée entre les rats ATV, HL et RM pour les sessions contrôles correspondant à la condition d-amp .2 ($F(2,22) = .853$, $p = .44$) et pour les sessions contrôles correspondant à la condition d-amp .4 ($F(2,12) = .462$, $p = .35$). C'est-à-dire que pendant les conditions saline les rats des trois groupes s'autostimulaient à une fréquence statistiquement comparable.

Condition d-amp .2

L'ANOVA a produit un rapport F omnibus significatif ($F(2,22) = 4.93$, $p = .016$), indiquant que la condition d-amp .2 a provoqué des effets différents sur les trois groupes de rats. L'analyse des effets simples a démontré que les différences entre les groupes se sont manifestées aux T40, T50, T60, T70 et T80 de la session drogue (voir tableau 12). L'analyse à postériori effectuée au moyen du test L.S.D. a révélé que la fréquence d'ASI du groupe ATV était significativement plus élevée que la fréquence d'ASI du groupe HL aux T40, T50, T60 et T70 de la session, tandis que la fréquence d'ASI du groupe ATV était significativement plus élevée que la fréquence d'ASI du groupe RM aux T50, T60, T70 et T80 de la session (voir tableau 13 et figure 20). Aucune différence significative n'a été observée entre la fréquence d'ASI du groupe HL et celle du groupe RM, ainsi qu'entre les trois groupes pendant la période prétraitement (T10 et T20).

Condition d-amp .4

L'ANOVA n'a pas produit de rapport F significatif ($F(2,12) = 3.00$, $p = .08$), indiquant l'absence de différence de la fréquence d'ASI entre

Tableau 12

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les trois groupes de rats (effets simples). Condition d-amp .2

	Temps de la session												
	T110	T120	T130	T140	T150	T160	T170	T180	T190	T100	T110	T120	
<u>(X) Fréquence d'ASI</u>													
Groupe ATV N = 7	28.8	25.0	27.7	60.4	72.2	63.2	52.8	43.2	33.4	20.7	18.7	13.2	
Groupe HL N = 5	30.2	30.6	29.2	43.8	47.0	39.6	30.7	29.8	29.4	26.4	17.2	18.0	
Groupe RM N = 13	34.6	30.0	28.3	48.0	52.9	42.0	34.3	21.6	22.0	19.7	12.3	14.3	
<u>Valeur du rapport F</u>	.38	.40	.02	3.16*	7.35*	6.18*	6.15*	5.04*	1.34	.56	.06	.26	

* = F significatif, $F(2,242) = 3.02, p \leq .05$

Tableau 13

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les
trois groupes de rats (comparaisons multiples).
Condition d-amp .2

	Temps de la session				
	T40	T50	T60	T70	T80
Comparaison entre groupe ATV et groupe HL	3.42*	5.19*	4.86*	4.65*	2.76
Comparaison entre groupe ATV et groupe RM	2.55	3.95*	3.34*	3.81*	4.45*
Comparaison entre groupe HL et groupe RM	0.86	1.23	1.52	.84	1.69

*L.S.D. significatif $p < .05$

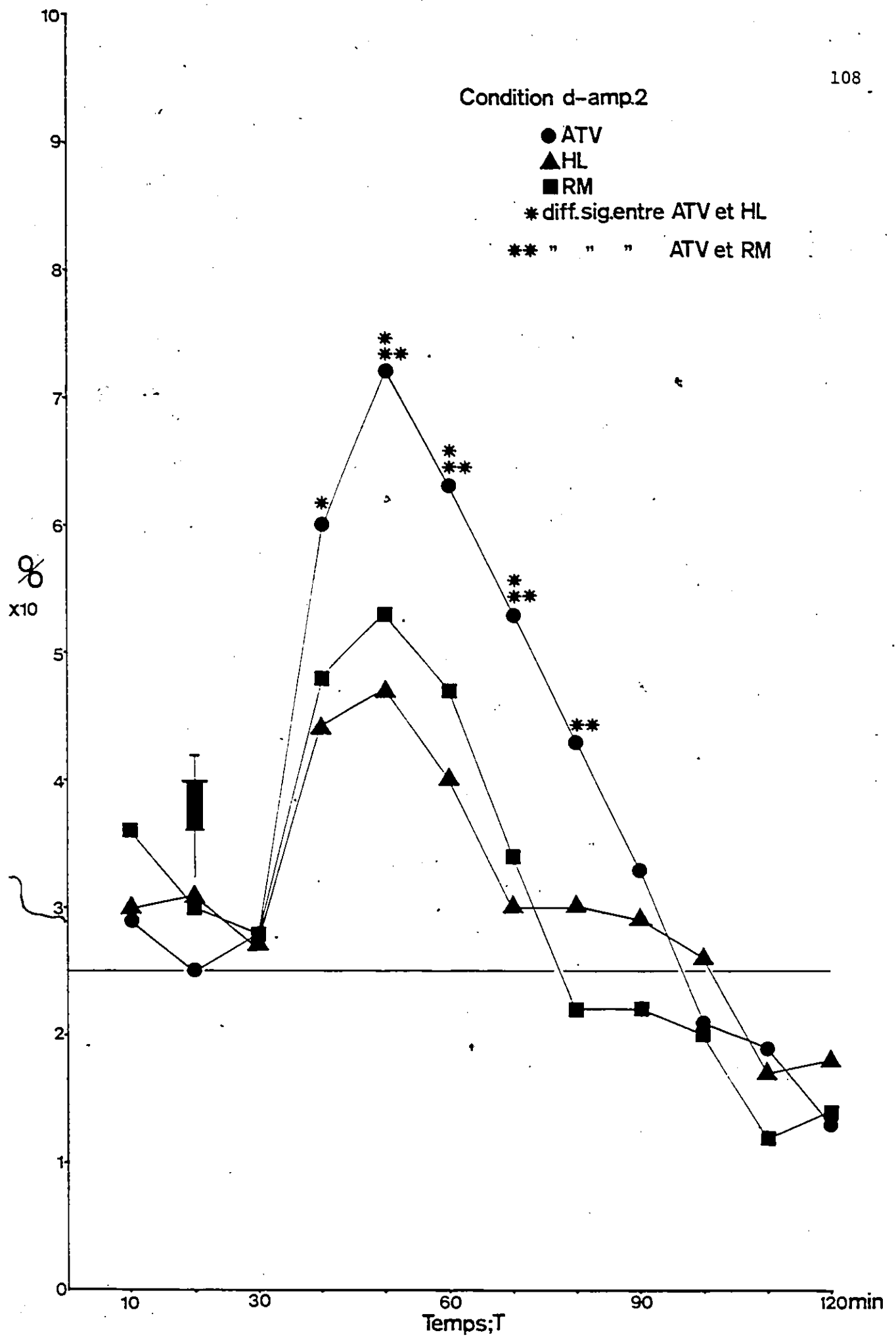
Figure 20. Comparaison des effets de .2 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 7 rats ATV, 5 rats HL et 13 rats RM. Un astérisque indique une différence significative ($p < .05$) entre les groupes ATV et HL, deux astérisques indiquent une différence significative entre les groupes ATV et RM.

Condition d-amp.2

- ATV
- ▲ HL
- RM

* diff.sig.entre ATV et HL

** " " " ATV et RM



les trois groupes de rats. Cependant la présence d'une interaction significative entre les groupes et le temps de la session ($F(23,132) = 1.90, p = .01$) a incité la vérification à postériori de cet effet. Selon l'analyse des effets simples, des différences de la fréquence d'ASI entre les trois groupes se sont manifestées à T40, T50, et T100 de la session (voir tableau 14). Le test L.S.D. a révélé que la fréquence d'ASI du groupe ATV était significativement plus élevée que la fréquence d'ASI du groupe HL à T40 et T50 et que la fréquence d'ASI du groupe RM à T100. De plus les rats du groupe RM s'autostimulaient à une fréquence significativement plus élevée que les rats du groupe HL à T40 et T50 de la session (voir tableau 15 et figure 21).

Effets de la para-chlorophenylalanine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM

Dans cette section des résultats, nous présentons les effets de la para-chlorophenylalanine sur l'ASI des trois structures étudiées. A l'appendice A on retrouve un tableau résumé des rats qui ont reçu la p-CPA.

Traitement statistique

Tous les résultats sont exprimés en pourcentage de la performance maximale des rats. Les scores sont groupés par bloc de 30 minutes. Les moyennes des scores plus ou moins les erreurs types de mesure (E.T.M.) sont présentées pour chacun des groupes de rats (ATV, HL, et RM), à chacun des temps de la session (T30, T60, T90, T120, T150, T180) pour la session "pré-drogue" (SPD) et les sessions "post-drogue" subséquentes (S1, S2, S3, S5, S7, S9). Afin de faciliter les analyses comparatives les scores des

Tableau 14

Effet de la d-amphétamine: comparaison entre les trois groupes de rats (effets simples). Condition d-amp .4

		Temps de la session											
		T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
(X) Fréquence d'ASI													
Groupe ATV	N = 3	34.6	25.3	44.6	73.3	86.3	69.6	65.3	58.3	44.3	38.0	19.3	14.0
Groupe HL	N = 5	30.6	31.6	28.2	51.4	53.4	59.8	52.6	42.4	40.8	28.8	21.0	21.4
Groupe RM	N = 7	37.5	28.4	40.2	71.8	75.8	76.4	69.1	46.7	30.5	17.4	20.2	10.8
<u>Valeur du rapport F</u>		.37	.27	2.26	4.70*	8.87*	2.18	2.34	2.12	1.61	3.34*	.02	1.15

* = F significatif, $F(2,132) = 3.06, p \ll .05$

Tableau 15

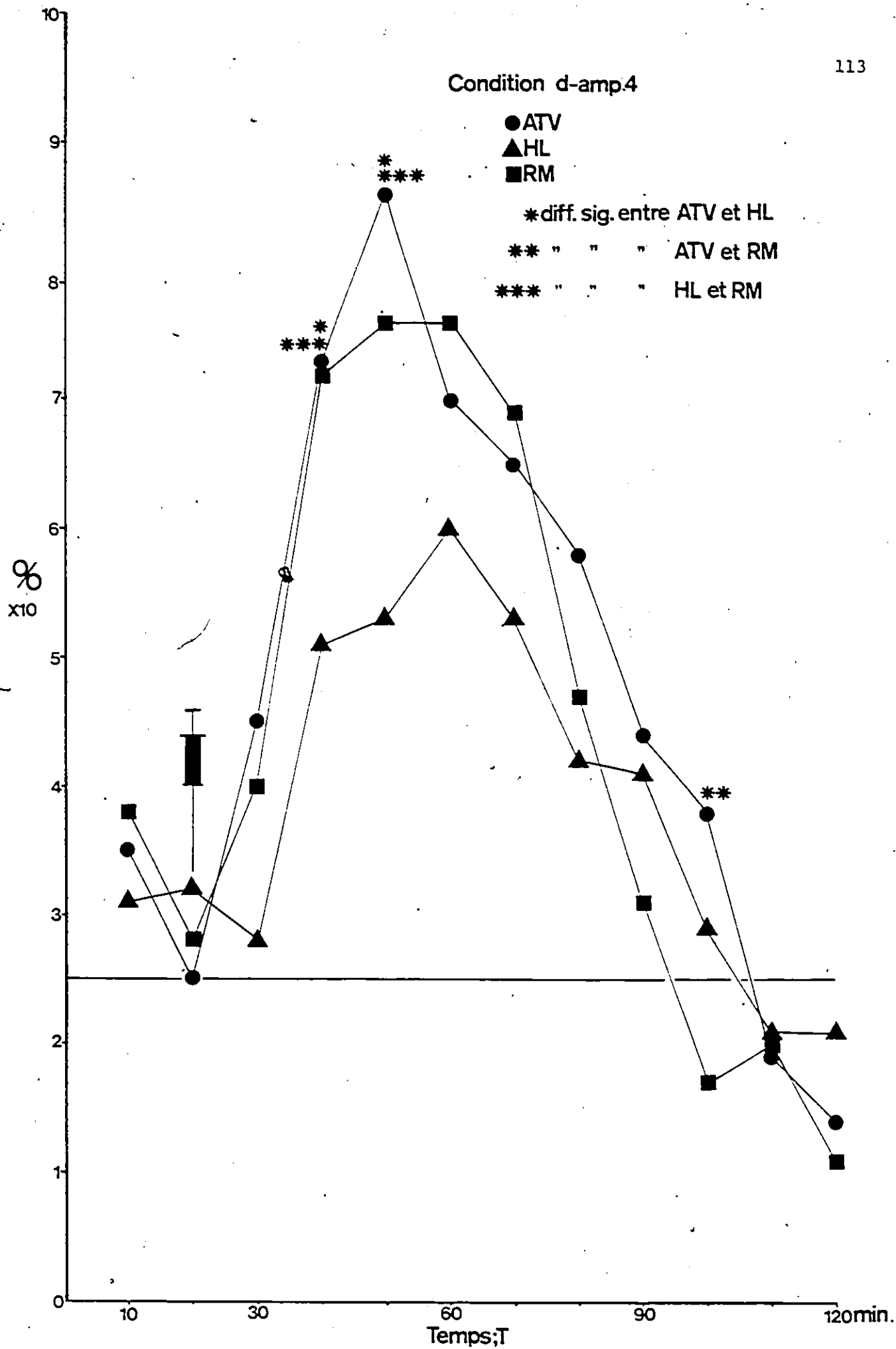
Effet de l'a d-amphétamine: comparaison entre les
trois groupes de rats (comparaisons multiples).
Condition d-amp .4

	Temps de la session		
	T40	T50	T100
Comparaison entre groupe ATV et groupe HL	3.88*	5.83*	1.63
Comparaison entre groupe ATV et groupe RM	.26	1.86	3.65*
Comparaison entre groupe HL et groupe RM	3.61*	3.97*	2.02

*L.S.D. significatif $p < .05$

Figure 21. Comparaison des effets de .4 mg/kg de d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 10 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, 5 rats HL et 7 rats RM. Un astérisque indique une différence significative ($p < .05$) entre les groupes ATV et HL, deux astérisques indiquent une différence significative entre les groupes ATV et RM, tandis que trois astérisques indiquent une différence significative entre les groupes HL et RM.


Condition d-amp.4



114

sessions pré-drogue ont été groupées en une session pré-drogue moyenne. Pour chacun des groupes de rats, l'analyse statistique a été divisée en trois parties. Dans un premier temps une ANOVA à une dimension avec mesures répétées a été effectuée pour SPD afin de déterminer si les rats maintenaient une fréquence d'ASI stable à l'intérieur de la session. Dans un deuxième temps des ANOVA à deux dimensions avec mesures répétées sur deux facteurs ont été effectuées pour chacun des groupes afin de déterminer s'il existait des différences significatives de la fréquence d'ASI à travers et à l'intérieur des sessions SPD, S1, S2, S3, S5, S7, S9. Dans un troisième temps des ANOVA à une dimension avec mesures répétées sur un facteur ont été effectuées à travers les sessions pour chacun des temps des sessions afin de déterminer s'il existait des différences significatives de la fréquence d'ASI à travers les sessions. Lorsque les ANOVA généraient des rapports F significatifs avec une probabilité $< .05$ des analyses à postériori de type L.S.D. étaient effectuées entre SPD et S1, S2, S3, S5, S7, S9. Lors des tests à postériori les différences étaient considérées significatives lorsque $p < .05$. La droite horizontale sur les graphiques indiquent le critère de stabilisation (75%).

La p-CPA s'est avérée être une drogue très toxique. Huit rats en tout (quatre ATV et quatre RM) sont morts ou ont été sacrifiés suite à des complications reliées à la toxicité de cette drogue (i.e., arrêt de la consommation d'eau et de nourriture). Lorsqu'elle était administrée par voie intrapéritonéale, l'examen post mortem démontrait que la p-CPA provoquait invariablement une nécrose du tissu entourant le site d'injection, tandis que l'administration intragastrique de la drogue produisait sans exception l'apparition de lésions stomacales.



Groupe ATV

En tout, trois rats ATV ont complété l'expérimentation avec la p-CPA. Les quatre autres rats ATV ont été sacrifiés avant le terme de l'expérimentation suite à des complications reliées à la toxicité de la p-CPA. L'ANOVA de SPD a révélé un rapport F significatif ($F(5,10) = 6.05$, $p = .008$), indiquait que la fréquence d'ASI variait à l'intérieur de SPD. Le tableau 16 fait un résumé des temps de SPD qui se sont avérés comparativement différents l'un de l'autre.

L'ANOVA à deux dimensions avec mesures répétées sur deux facteurs a révélé un rapport F significatif à l'intérieur des sessions ($F(6,12) = 16.90$, $p < .05$) et à travers des sessions ($F(5,10) = 4.41$, $p < .05$).

L'ANOVA à une dimension a révélé des différences significatives de la fréquence d'ASI du groupe ATV à travers les sessions aux T30 ($F(6,12) = 9.05$, $p = .001$), T60 ($F(6,12) = 7.73$, $p = .0018$), T90 ($F(6,12) = 9.89$, $p = .0007$), T120 ($F(6,12) = 6.63$, $p = .003$), T150 ($F(6,12) = 12.35$, $p = .0003$) et T180 ($F(6,12) = 4.30$, $p = .01$). Comparativement à SPD, l'administration de la p-CPA a provoqué une réduction significative de la fréquence d'ASI du groupe ATV à S1 aux T30, T60, T90, T120, T150 et T180, à S2 aux T30, T60, T90 et à S3 au T60. Aucune autre différence n'a été retrouvée à S5, S7 et S9. Le tableau 17 et la figure 22 résument les effets de p-CPA sur l'ASI de l'ATV.

Tableau 16

Effet de la p-CPA: comparaison à postérieure
(L.S.D.) à l'intérieur de SPD. Groupe ATV

N = 3

	Temps de la session					
	T30	T60	T90	T120	T150	T180
T30	-	6.0	13.66*	16.66*	20.0 *	25.66*
T60	-	-	7.66	10.66	14.0	19.66*
T90	-	-	-	3.0	6.33	12.0 *
T120	-	-	-	-	3.33	9.0
T150	-	-	-	-	-	5.66
T180	-	-	-	-	-	-

*L.S.D. significatif $p < .05$

Tableau 17

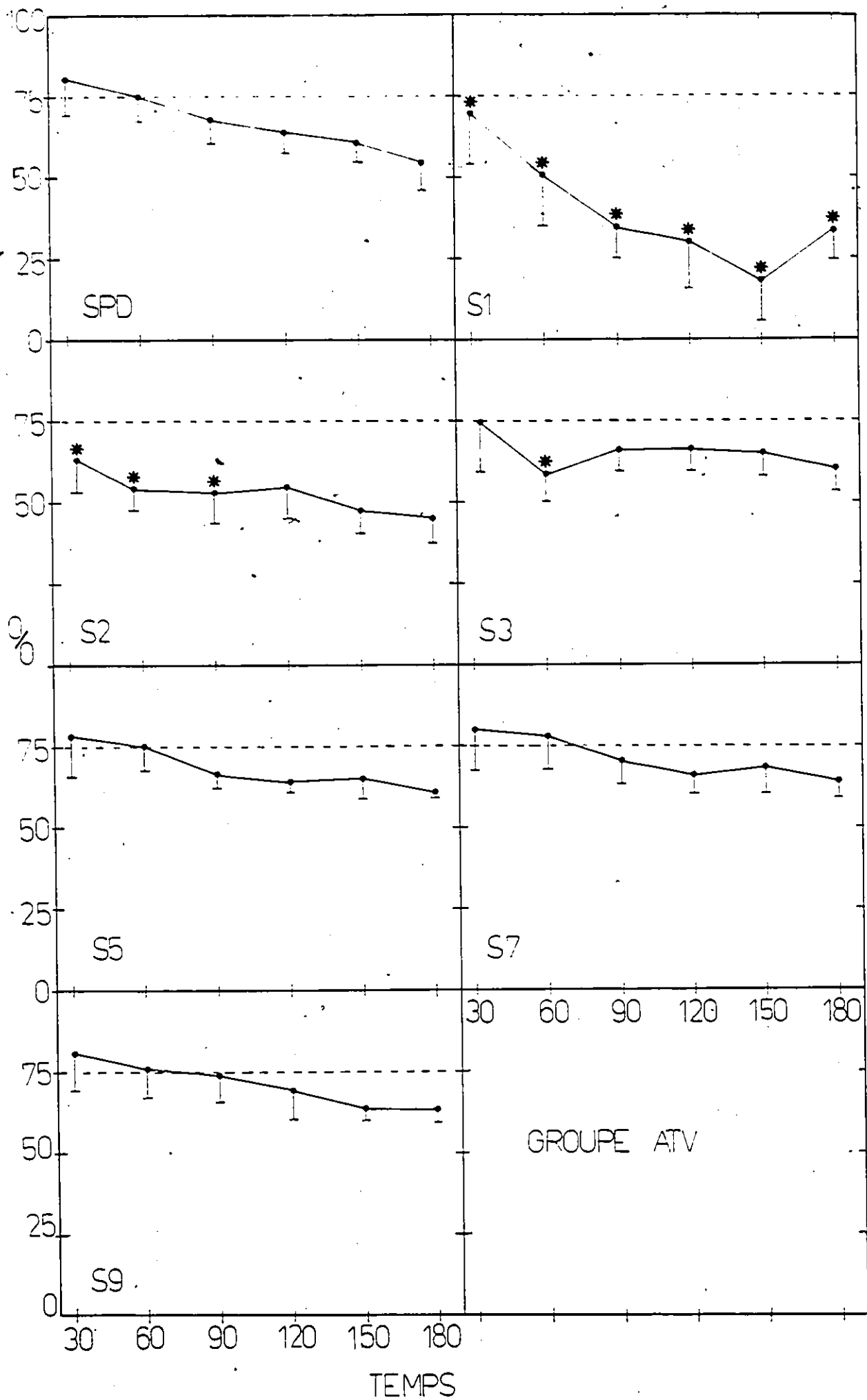
Effet de la p-CPA: comparaison à postériori
(L.S.D.) entre SPD et les sessions
post-drogue. Groupe ATV

N = 3

	Temps de la session					
	T30	T60	T90	T120	T150	T180
<u>Sessions post-drogue</u>						
S1	10.66*	23.33*	33.0 *	34.0 *	42.66*	21.66*
S2	17.33*	20.66*	14.0 *	9.0	13.66	10.0
S3	6.66	16.66*	1.0	2.33	4.0	5.33
S5	3.0	0	.66	.33	4.0	6.33
S7	.33	3.0	3.0	2.33	7.33	8.66
S9	.66	1.33	6.66	4.66	2.33	7.66
<u>Valeur critère de L.S.D.</u>						
	6.85	12.84	13.39	16.73	15.53	16.82

*L.S.D. significatif $p < .05$

Figure 22. Effet de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV \pm les erreurs types de mesure. Abréviations: SPD = session pré-drogue; S1, S2, S3, S5, S7, S9 = sessions post-drogue, 1, 2, 3, 5, 7, et 9 jours après la p-CPA. Les astérisques indiquent une différence significative ($p < .05$) entre la session pré-drogue et les sessions post-drogue.



Groupe HL

En tout, quatre rats HL ont reçu la condition p-CPA. Le cinquième rat HL est mort suite à une mauvaise injection intragastrique. Ces rats ont démontré une fréquence d'ASI stable durant SPD, le rapport F de l'ANOVA n'étant pas significatif ($F(5,15) = 1.38, p = .28$).

Le rapport F omnibus s'est avéré significatif, indiquant une différence significative de la fréquence d'ASI à travers les sessions ($F(5,15) = 28.44, p < .05$) et à l'intérieur des sessions ($F(7,21) = 4.40, p < .05$).

L'ANOVA à une dimension a révélé une différence significative de la fréquence d'ASI du groupe HL à travers les sessions aux T90 ($F(7,21) = 7.71, p = .0002$), T120 ($F(7,21) = 4.40, p = .006$) et T150 ($F(7,21) = 7.71, p = .02$). Comparativement à SPD, l'administration de la p-CPA a provoqué une réduction significative de la fréquence d'ASI à S1 aux T90, T120 et T150, à S2 aux T90 et T120 et à S3 aux T90 et T150. Aucune réduction significative de la fréquence d'ASI n'a été observée à S5, S7 et S9. Le tableau 18 et la figure 23 résument les effets de la p-CPA sur l'ASI de l'HL.

Groupe RM

En tout, sept rats RM ont reçu la condition p-CPA. Les six autres rats RM sont morts suite à des complications reliées à la toxicité de la p-CPA ou à des injections intragastriques ratées. L'ANOVA de SPD a révélé un rapport F significatif ($F(5,30) = 8.64, p = .001$) indiquant que la fréquence d'ASI du groupe RM variait de façon significative à l'intérieur de la session pré-drogue. Le tableau 19 fait un résumé des temps de SPD qui se sont avérés comparativement différents l'un de l'autre.

Tableau 18

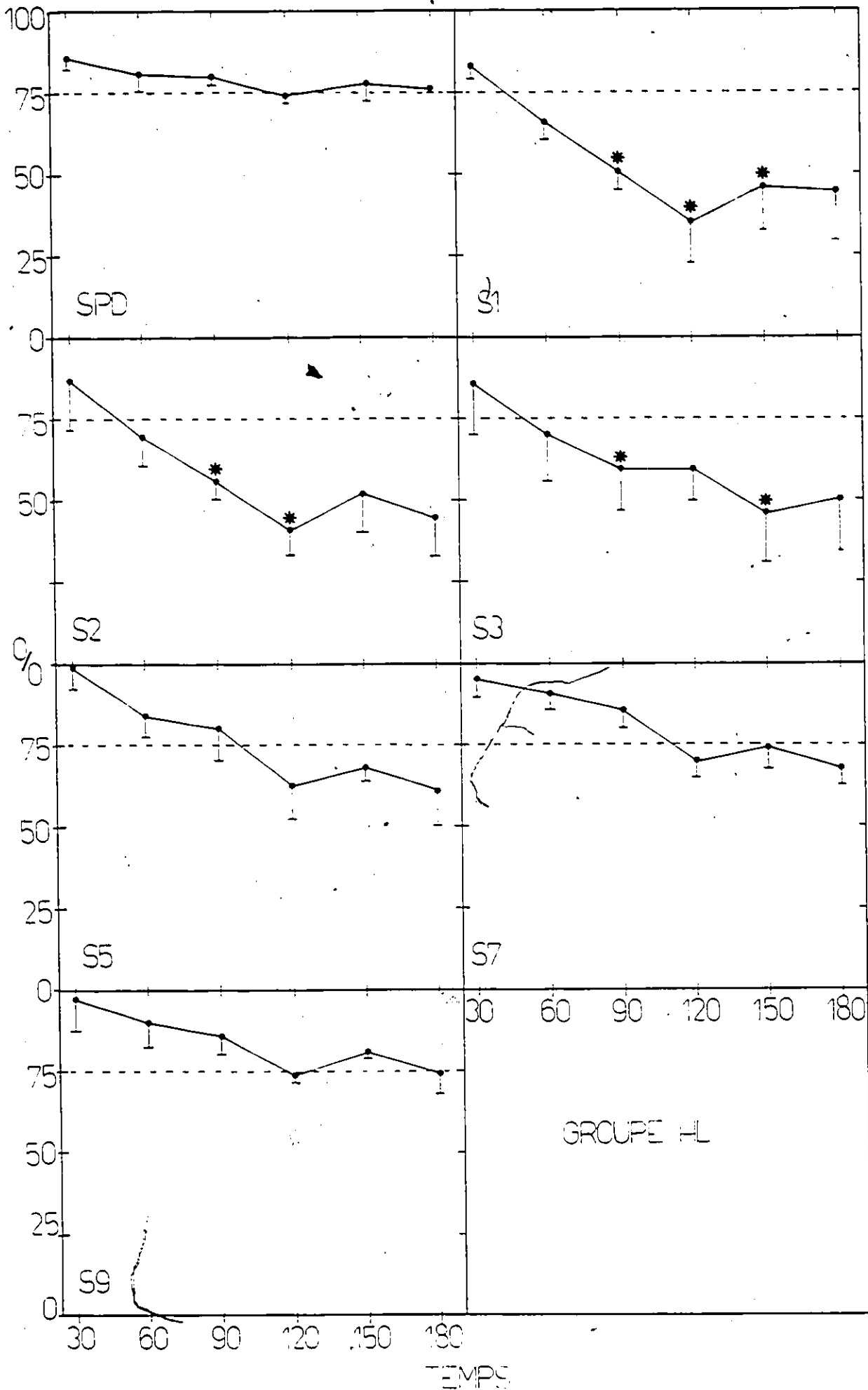
Effet de la p-CPA: comparaison à postériori
(L.S.D.) entre SPD et les sessions
post-drogue. Groupe HL

N = 4

	Temps de la session					
	T30	T60	T90	T120	T150	T180
<u>Sessions post-drogue</u>						
S1	-	-	28.0 *	36.25*	30.25*	-
S2	-	-	23.75*	35.0 *	24.75	-
S3	-	-	19.75*	16.75	30.50*	-
S5	-	-	.75	13.75	8.5	-
S7	-	-	5.75	7.25	2.25	-
S9	-	-	6.50	2.25	4.50	-
<u>Valeur critère de L.S.D.</u>	-	-	14.75	21.76	24.81	-

*L.S.D. significatif $p < .05$

Figure 23. Effet de la p-CPA sur l'ASI de l'HL. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI ~~moyenne de 4~~ rats HL \pm les erreurs types de mesure. Abréviations: SPD = session pré-drogué; S1, S2, S3, S5, S7, S9 = sessions post-drogué, 1, 2, 3, 5, 7, et 9 jours après la p-CPA. Les astérisques indiquent une différence significative ($p < .05$) entre la session pré-drogué et les sessions post-drogué.



GROUPE HL

L'ANOVA à deux dimensions a révélé une variabilité significative de la fréquence d'ASI à travers ($F(5,30) = 26.59, p < .05$) et à l'intérieur ($F(6,36) = 7.99, p < .05$) des sessions.

L'ANOVA à une dimension a produit des rapports F significatifs à travers les sessions aux T60 ($F(6,36) = 3.47, p = .0083$), T90 ($F(6,36) = 6.83, p = .0002$), T120 ($F(6,36) = 5.89, p = .0004$), T150 ($F(6,36) = 4.87, p = .0012$) et au T180 ($F(6,36) = 3.73, p = .0057$). Comparativement à SPD, la p-CPA a produit une réduction significative de la fréquence d'ASI du groupe RM à S1 aux T90, T120, T150, ainsi qu'à S2 aux T60, T90, T120, T150 et T180. Aucune différence significative n'a été décelée entre SPD et S3, S5, S7 et S9. Le tableau 20 et la figure 24 résument les effets de la p-CPA sur l'ASI du RM.

Effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM: comparaison entre les groupes

Dans cette section des résultats, une comparaison des effets inhibiteurs de la p-CPA sur l'ASI a été effectuée entre les trois groupes de rats. Le but de cette analyse est de déterminer si la fréquence d'ASI des rats est affectée de façon différente par la p-CPA selon la structure cérébrale stimulée.

Traitement statistique

Des ANOVA à deux dimensions avec mesures répétées sur un facteur ont été effectuées pour chacune des sessions (SPD, S1, S2, S3, S5, S7 et S9) à travers les trois groupes de rats. Une différence était considérée significative lorsque $p \leq .05$.

Tableau 19

Effet de la p-CPA: comparaison à postèriori
(L.S.D.) à l'intérieur de SPD. Groupe RM

N = 7

	Temps de la session					
	T30	T60	T90	T120	T150	T180
T30	-	6.57*	10.71*	10:0 *	13.85*	16.85*
T60	-	-	4.14	3.42	7.28*	10.28*
T90	-	-	-	.71	3.14	6.14*
T120	-	-	-	-	3.85	6.85*
T150	-	-	-	-	-	3.0
T180	-	-	-	-	-	-

*L.S.D. significatif $p < .05$

Tableau 20

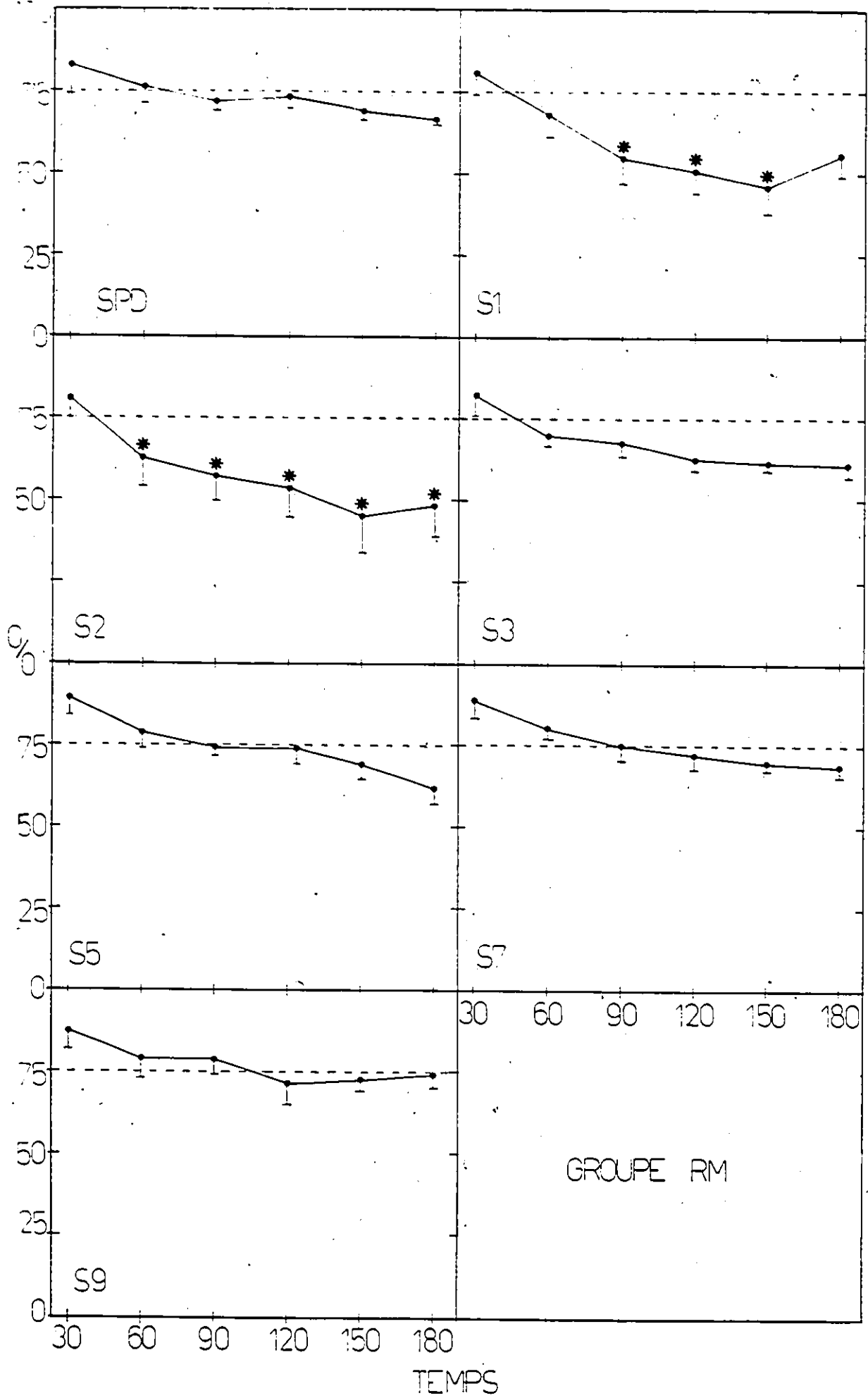
Effet de la p-CPA: comparaison \bar{a} post \bar{e} riori
(L.S.D.) entre SPD et les sessions
post-droque. Groupe RM

N = 7

	Temps de la session					
	T30	T60	T90	T120	T150	T180
<u>Sessions post-droque</u>						
S1	-	8.42	16.57*	21.71*	22.42*	10.0
S2	-	14.28*	14.85*	19.85*	23.28*	17.71*
S3	-	6.42	4.85	9.57	6.71	4.28
S5	-	1.71	1.85	1.57	.14	3.85
S7	-	4.0	3.42	.85	1.71	3.57
S9	-	1.57	6.14	1.14	3.28	8.0
<u>Valeur critère de L.S.D.</u>						
	-	10.30	9.84	11.62	14.80	12.70

*L.S.D. significatif $p < .05$

Figure 24. Effet de la p-CPA sur l'ASI du RM. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure. Abréviations: SPD = session pré-drogue; S1, S2, S3, S5, S7, S9 = sessions post-drogue, 1, 2, 3, 5, 7, et 9 jours après la p-CPA. Les astérisques indiquent une différence significative ($p < .05$) entre la session pré-drogue et les sessions post-drogue.



Session pré-droque (SPD)

Aucune différence n'a été décélée entre la fréquence d'ASI des trois groupes de rats pendant SPD ($F(2,11) = 2.45, p = .13$). Ainsi la fréquence d'ASI des rats ATV, HL et RM avant l'administration de la p-CPA était statistiquement comparable (voir figure 25).

Sessions post-droque (S1, S2, S3, S5, S7, S9)

Aucune différence significative n'a été décélée entre la fréquence d'ASI des trois groupes de rats pendant S1 ($F(2,11) = 2.03, p = .17$), S2 ($F(2,11) = .104, p = .09$), S3 ($F(2,11) = .167, p = .15$), S5 ($F(2,11) = .532, p = .39$), S7 ($F(2,11) = 1.09, p = .36$) et S9 ($F(2,11) = 1.43, p = .27$). Ainsi la fréquence d'ASI des rats ATV, HL et RM 1, 2, 3, 5, 7 et 9 jours après l'administration de la p-CPA était statistiquement comparable (voir figures 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Relation entre l'emplacement des électrodes et les effets de la d-amp et de la p-CPA sur l'ASI

Le but de cette analyse est de déterminer si les effets de la d-amp et de la p-CPA sont dépendants de la position des électrodes par rapport aux structures visées. En d'autres termes, il s'agit de savoir si à l'intérieur d'un groupe de rats (ATV, HL, RM) les variations dans la position des électrodes peuvent être à l'origine de certaines variations des effets de la d-amp et de la p-CPA.

Figure 25. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM pendant la session pré-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure.

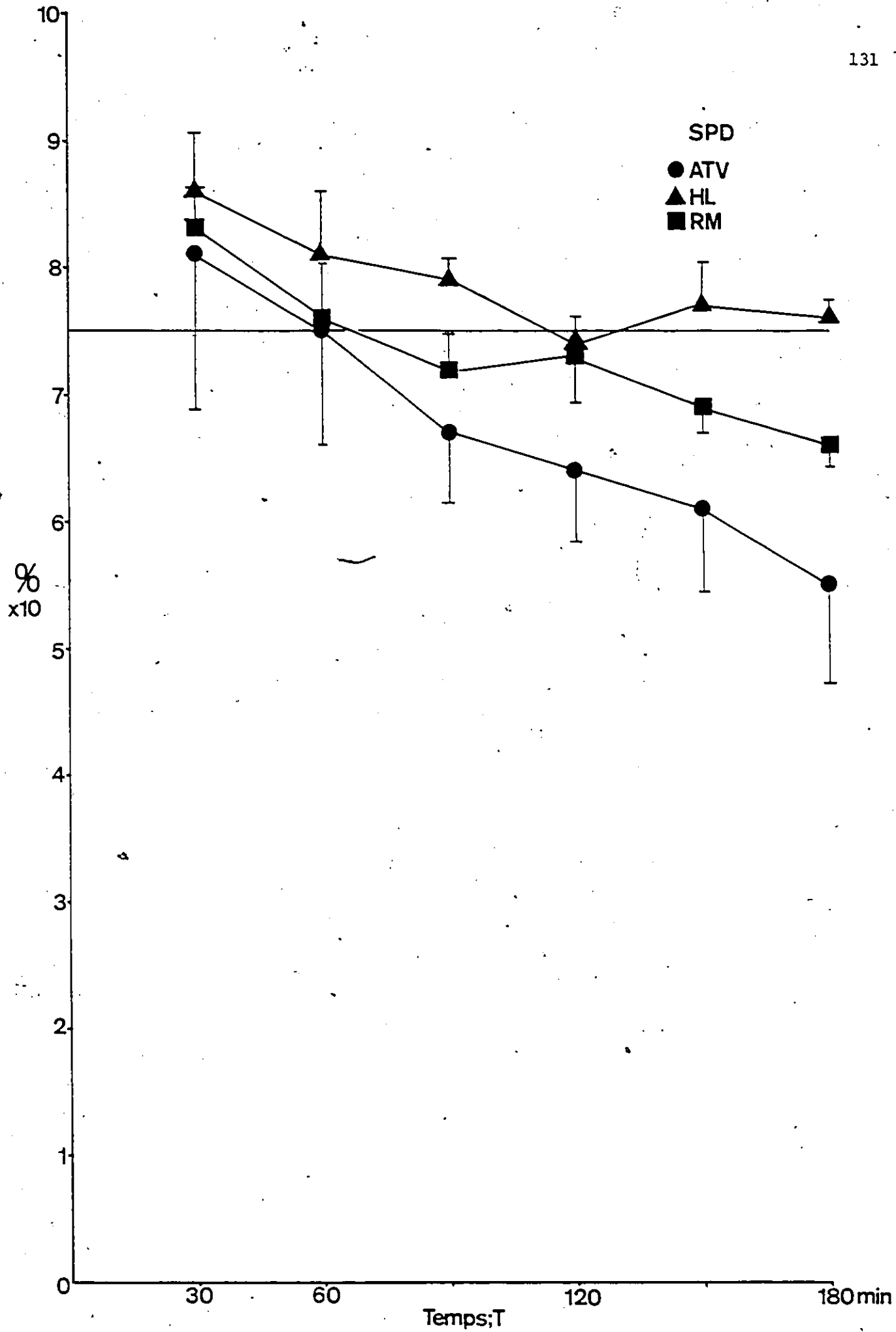


Figure 26. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 1 journée post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p < .05$) entre les sessions post-drogue et leurs sessions pré-drogue respectives.

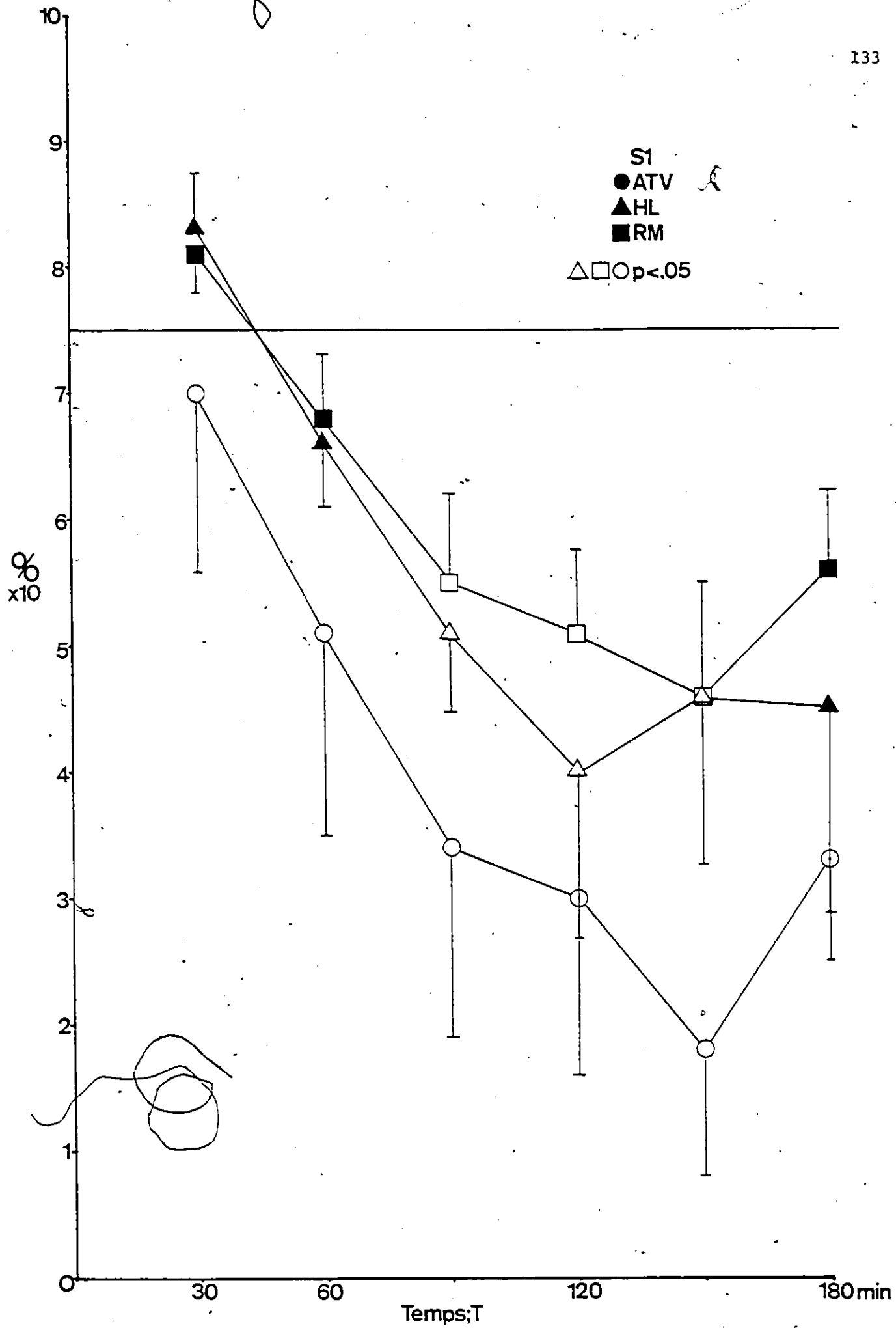


Figure 27. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 2 jours post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p < .05$) entre les sessions post-drogue et leurs sessions pré-drogue respectives.

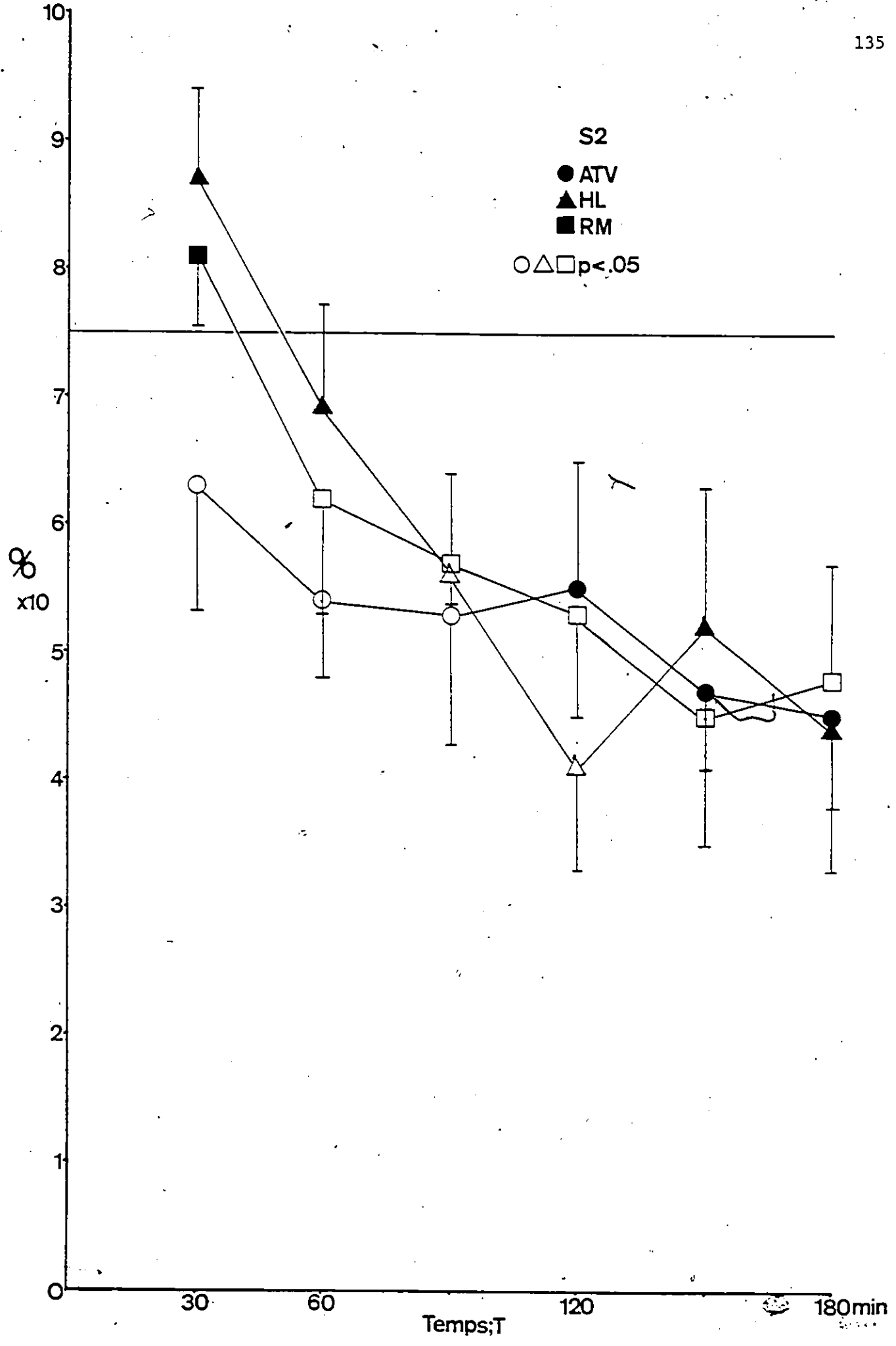


Figure 28. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 3 jours post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure. Les symboles vides indiquent une différence significative ($p < .05$) entre les sessions post-drogue et leurs sessions pré-drogue respectives.

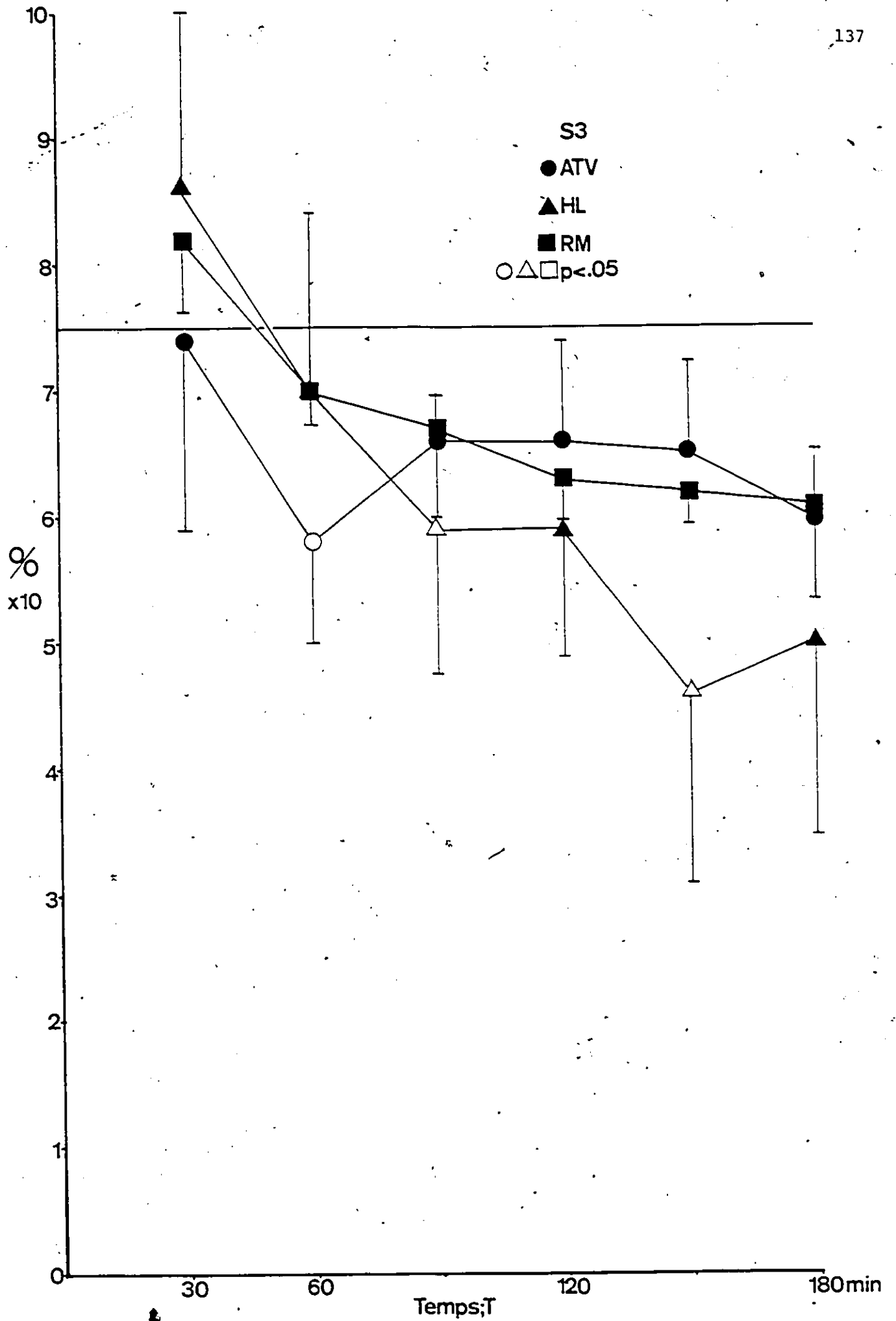


Figure 29. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 5 jours post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure.

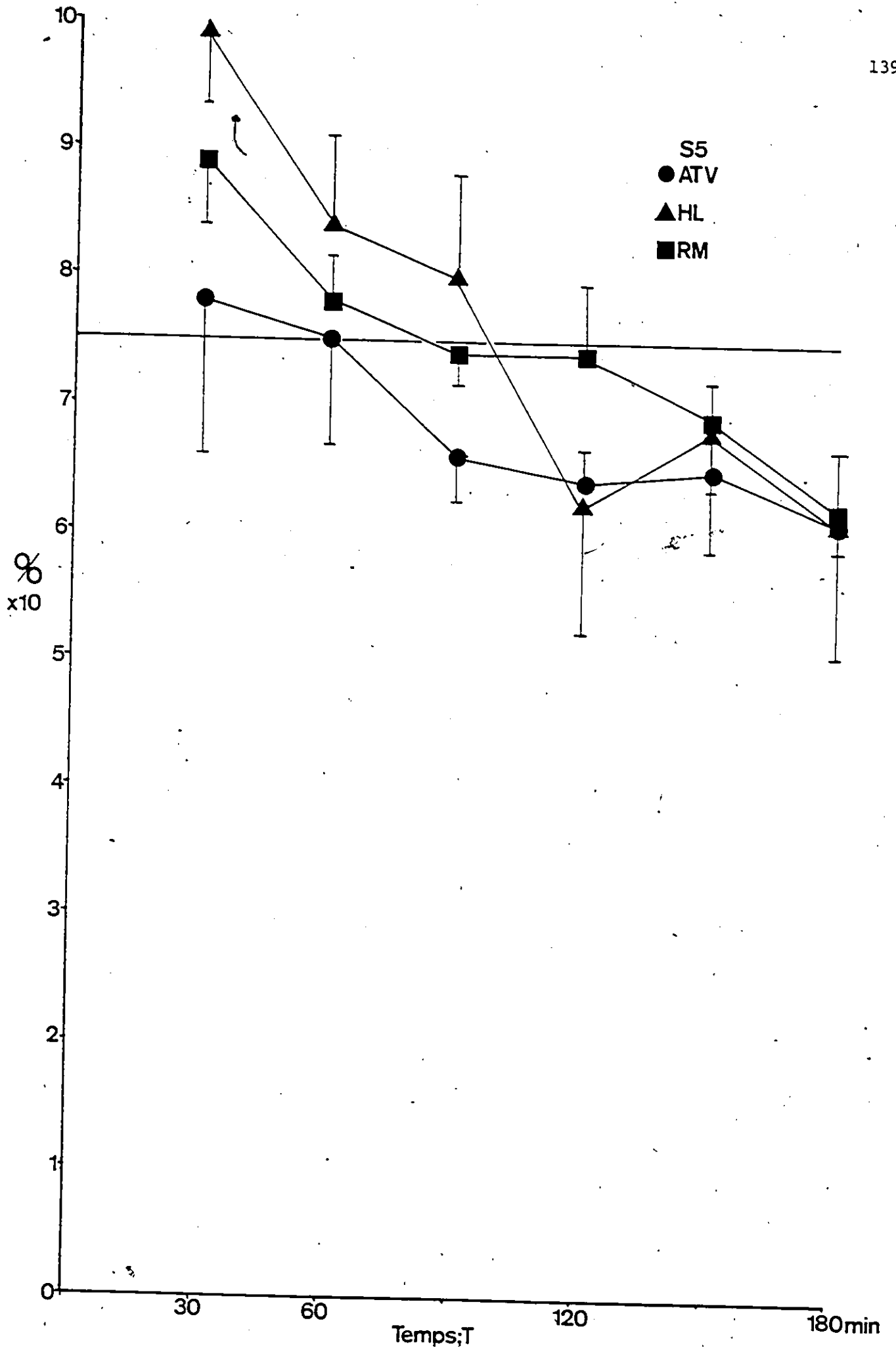


Figure 30. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 7 jours post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure.

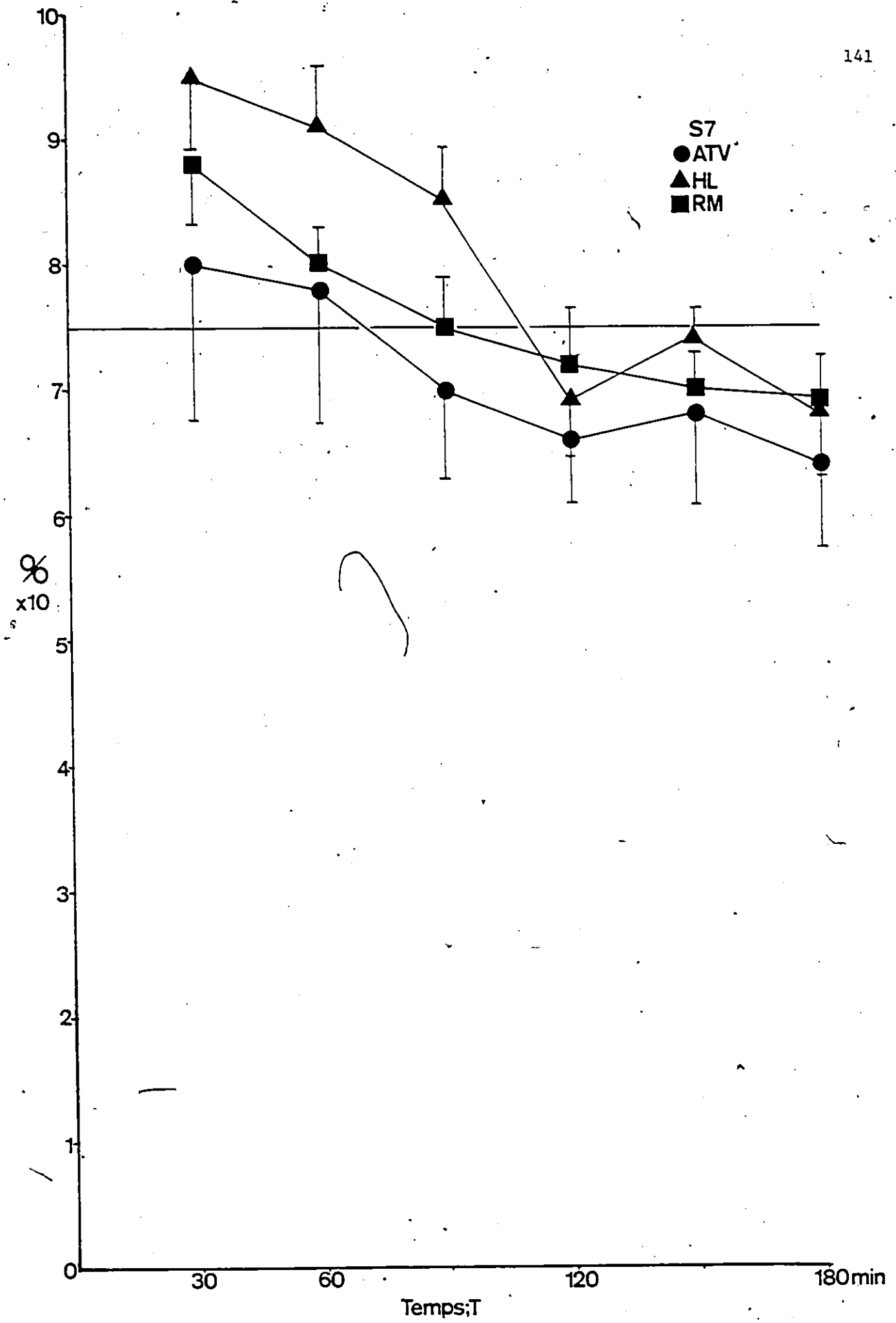
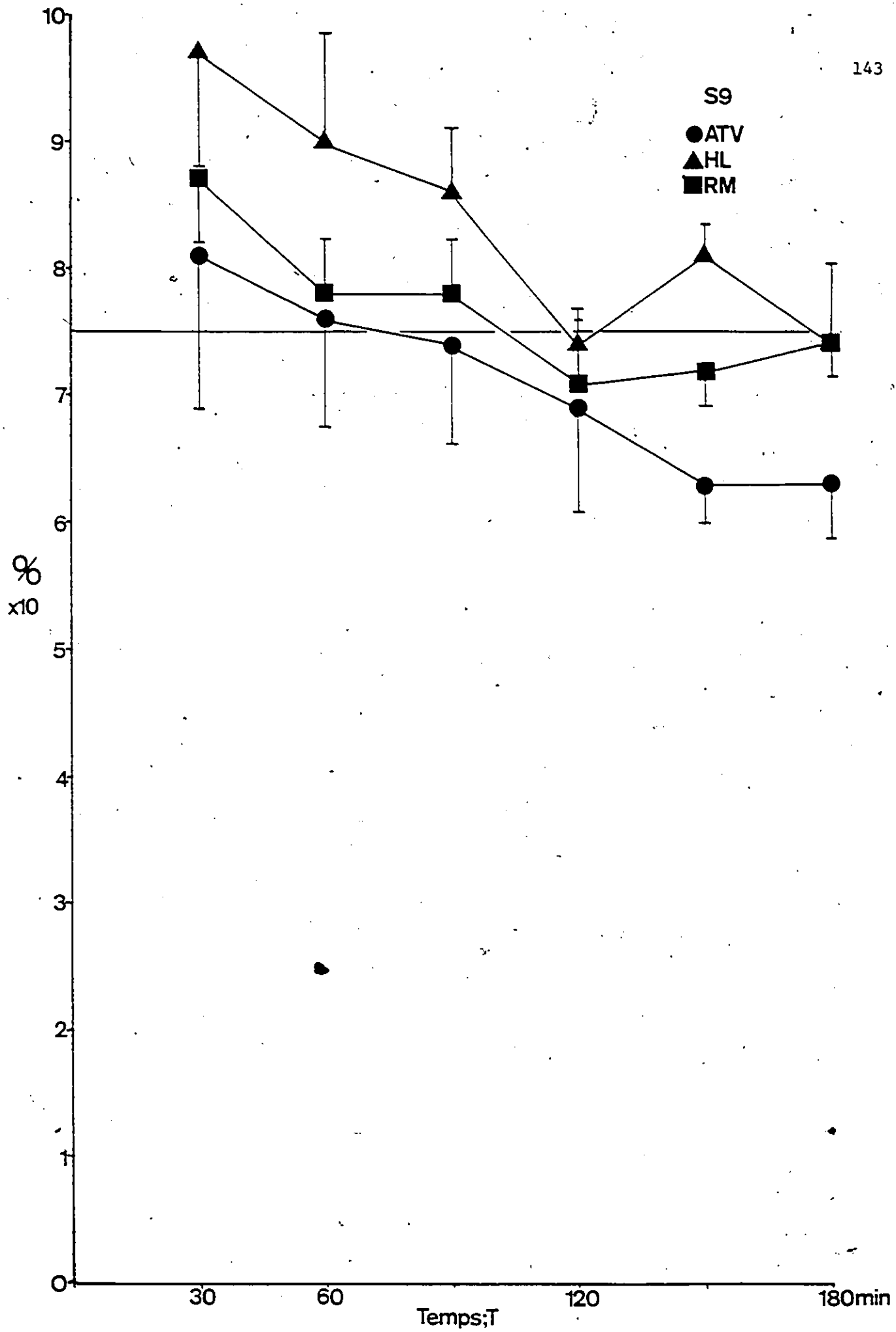


Figure 31. Comparaison des effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV, de l'HL et du RM 9 jours post-drogue. En abscisse: temps de la session en minutes. En ordonnée: fréquence d'ASI par 30 minutes exprimée en pourcentage de la performance maximale. Tous les points représentent la fréquence d'ASI moyenne de 3 rats ATV, de 4 rats HL et de 7 rats RM \pm les erreurs types de mesure.



Traitement statistique

Des corrélations point bi-sérielles (r_{pbis}) ont été utilisées pour déceler l'existence de relations entre la position des électrodes et l'amplitude maximale des effets de la d-amp et de la p-CPA sur l'ASI. La signification des coefficients de corrélation a été éprouvée au moyen du rapport T de Fisher. Une corrélation était jugée significative lorsque $p < .05$ (two-tailed test). Pour les fins de l'analyse, les positions des électrodes ont été divisées en deux catégories: à l'intérieur ou à l'extérieur de la structure visée. Les délimitations des structures telles qu'illustrées dans l'atlas stéréotaxique de Köning et Klippel (1963) ont servi de critère. On se rappellera que les points illustrés dans la section des résultats histologiques (figures 7, 8 et 9) représentent l'extrémité des électrodes et qu'en l'occurrence la région de tissu cérébrale stimulée se trouve directement en-dessous de ces points. Pour chacun des rats d'un groupe donné, la position de l'électrode a été mise en corrélation avec l'augmentation maximale de la fréquence d'ASI à la (exprimée en pourcentage de la performance maximale) condition d-amp .2 et par la suite la condition d-amp .4. La même procédure a été utilisée avec la p-CPA, la position des électrodes étant corrélée avec l'inhibition maximale de la fréquence d'ASI enregistrée après l'administration de la drogue.

Etant donné que toutes les électrodes du groupe HL se sont logées dans les limites de l'hypothalamus latéral, l'analyse corrélatrice ne s'est pas montrée nécessaire (voir figure 7).

Groupe ATV

Pour le groupe ATV, seule l'électrode du rat ATV 430 était implantée à l'extérieur des limites de la région correspondant au noyau A10 (voir figure 8). A la condition d-amp .2, la relation entre la position des électrodes et la facilitation maximale du comportement d'ASI ne s'est pas avérée significative ($r_{pbis} = .23$, $T(5) = .53$, $p > .05$) ainsi qu'à la condition d-amp .4 ($r_{pbis} = .64$, $T(1) = .83$, $p > .05$). La relation entre l'emplacement des électrodes et l'inhibition maximale du comportement d'ASI produite par la p-CPA; s'est avérée presque inexistante ($r_{pbis} = .14$, $T(1) = .14$, $p > .05$).

Groupe RM

Les électrodes des rats RM 397, 421 et 423 se sont toutes logées à l'extérieur des limites du raphé médian (voir figure 9). La relation entre la position des électrodes et l'augmentation maximale de la fréquence d'ASI induite par la d-amp s'est avérée non-significative pour la condition d-amp .2 ($r_{pbis} = .27$, $T(11) = .93$, $p > .05$), ainsi que pour la condition d-amp .4 ($r_{pbis} = .37$, $T(5) = .89$, $p > .05$). La relation entre l'emplacement des électrodes et les effets de la p-CPA s'est également avérée non-significative ($r_{pbis} = .39$, $T(5) = .94$, $p > .05$).

E) DISCUSSION

Le but de l'expérimentation présentée dans cette thèse était de déterminer si les neurones 5-HT sont responsables du comportement d'ASI du RM. Bien que la théorie catécholaminergique de l'ASI semble profiter de l'appui d'un grand nombre de chercheurs, la possibilité d'un substrat 5-HT du comportement d'ASI ne peut pas être écartée pour trois raisons.

Premièrement un vigoureux comportement d'ASI est obtenu en stimulant une région du mésencéphale contenant une aggrégation importante de neurones 5-HT (raphé médian et dorsal). Deuxièmement les projections axonales de ces neurones empruntent une trajectoire ascendante via le FMT. Enfin, des drogues qui agissent spécifiquement sur l'activité des neurones 5-HT semblent affecter le comportement d'ASI. Si les drogues utilisées dans cette étude ont une action spécifique et si l'ASI du RM est due aux neurones sérotonergiques, on peut s'attendre à des effets différents selon les structures catécholaminergiques et sérotonergiques testées.

Effets de la d-amphétamine

La d-amphétamine administrée à .2 mg/kg a provoqué une augmentation marquée de la fréquence d'ASI chez tous les rats implantés dans l'ATV. La consistance ainsi que l'amplitude élevée de l'effet facilitateur obtenu fait en sorte que l'ATV peut être considérée comme une structure étalon pour comparer les effets de cette drogue sur l'ASI de l'HL et du RM. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, la d-amphétamine à .4 mg/kg a produit une augmentation de la fréquence d'ASI légèrement

supérieure qu'à la condition d-amp .2. L'absence de différence significative entre ces deux conditions est probablement due au nombre restreint de rats (N = 3) qui ont reçu la condition d-amp .4 et la plus grande variabilité qui en résulte. Cette variabilité expliquerait également l'absence de différence significative entre la condition saline et la condition d-amp .4 au T80 de la session (voir Figure 12). Cependant, pris dans son ensemble, l'effet de la d-amphétamine sur l'ASI de l'ATV se conforme relativement bien aux données de plusieurs études utilisant des doses similaires (.25 à .5 mg/kg; Cooper et coll., 1978; Koob et coll., 1977; Stark et coll., 1969) ou comparativement plus élevées (.75 et 1.5 mg/kg; Miliaressis et coll., 1975; Miliaressis, 1977) à celles utilisées dans cette étude.

La d-amphétamine à .2 et .4 mg/kg a provoqué une augmentation significative de la fréquence d'ASI de l'HL. De plus la facilitation provoquée par la dose de .4 mg/kg était significativement plus élevée et plus longue en comparaison à la condition d-amp .2. Ces données se conforment avec ce qui a déjà été publié par d'autres auteurs utilisant des doses similaires de cette drogue (Goodall & Carey, 1975; Liebman & Butcher, 1974; Stein, 1964; Stephen & Herberg, 1975; Wauquier, 1975).

Cependant aux deux doses de d-amphétamine, l'augmentation de la fréquence d'ASI de l'HL était significativement inférieure à l'augmentation de l'ASI de l'ATV. Durant la phase de facilitation à la condition d-amp .2 la fréquence d'ASI des rats HL était inférieure d'approximativement 20% à la fréquence d'ASI des rats ATV. Le même phénomène a été observé à la

condition d-amp .4. Il est possible que la différence de sensibilité entre les deux structures dépende des propriétés isomériques de la drogue.

La d-amphétamine à .2 mg/kg a également provoqué une augmentation significative de la fréquence d'ASI du RM. De plus l'effet facilitateur était une fonction croissante de la dose administrée, la fréquence d'ASI à .4 mg/kg étant significativement plus élevée qu'à .2 mg/kg. Pris dans leur ensemble, les effets de la d-amphétamine sur l'ASI du RM obtenus dans la présente expérience ne militent pas en faveur d'une base sérotonergique de l'ASI.

La facilitation du comportement d'ASI du RM par l'amphétamine n'est pas sans précédents cependant. Miliareisis et coll. (1975) ont observé une facilitation du comportement d'ASI du RM à une dose, par contre, considérablement plus élevée que celles utilisées dans la présente étude (1.5 mg/kg). Néanmoins, l'augmentation de l'ASI du RM induite par la méthamphétamine dans l'étude de Miliareisis et coll. (1975) était comparable à celle obtenue sur l'ASI de l'ATV. De plus, Miliareisis et coll. (1975) ont démontré que l'ASI du RM tout comme celle de l'ATV était inhibée par l'administration de chlorpromazine (2.0 mg/kg). Margules (1969) a également démontré que l'ASI du raphé dorsal (RD) était facilitée et inhibée respectivement par la d-amphétamine (.75 mg/kg) et la chlorpromazine (1.5 mg/kg).

A l'inverse, dans une autre étude, Miliareisis (1977) a démontré qu'à .75 mg/kg, la d-amphétamine ne provoquait pas de facilitation de l'ASI du RM comparativement à l'ATV qui démontrait une augmentation marquée de la fréquence d'ASI. Toutefois, dans cette expérience, les rats avaient le

choix de s'autostimuler dans l'ATV ou dans le RM par le biais de deux électrodes indépendantes. En utilisant ce protocole il était attendu que la comparaison des effets d'une drogue sur l'ASI de deux structures neurochimiquement distinctes serait plus fiable à l'intérieur d'un même sujet. Ainsi dans le cas de la d-amphétamine il était attendu qu'il y aurait augmentation de la fréquence d'ASI de la structure activée par la d-amphétamine (l'ATV) tandis que le RM démontrerait une baisse compensatoire de la fréquence d'ASI. En fait, ces attentes sont réalisées dans l'expérience de Miliareisis (1977). Il serait cependant erroné de conclure à partir de ces résultats que l'ASI du RM ne serait pas facilitée par la d-amphétamine. A la rigueur, les données de Miliareisis (1977) indiquent que la d-amphétamine est plus efficace pour faciliter l'ASI de l'ATV que l'ASI du RM. En ce sens, il est possible que les résultats de la présente expérience s'accordent avec les résultats de Miliareisis (1977). Bien que la présente expérience démontre que la d-amphétamine à .4 mg/kg produit une augmentation de la fréquence d'ASI du RM dont l'amplitude et la durée sont statistiquement comparables à la facilitation de l'ASI de l'ATV, il existe une différence de sensibilité entre l'ASI de ces deux structures à la d-amphétamine à .2 mg/kg. A cette dose, la phase de facilitation du groupe RM ressemble beaucoup plus à celle du groupe HL. Ainsi, l'ASI du RM diffère de l'ASI des deux autres structures par la relation entre la dose de d-amphétamine et l'amplitude de la facilitation observée. Exprimé différemment, le rapport entre la facilitation de l'ASI obtenue à .2 mg/kg de d-amphétamine et celle obtenue à .4 mg/kg est beaucoup plus grand pour le groupe RM que pour les groupes HL et ATV. Statistiquement ceci

peut-être expliqué par le fait qu'à .2 mg/kg de d-amphétamine, trois des 13 rats n'ont démontré qu'une facilitation de faible amplitude et/ou de courte durée avec un rat qui n'a démontré aucune facilitation. Etant donné qu'il n'existe aucune corrélation entre l'emplacement des électrodes dans la région du RM et le degré de facilitation de l'ASI à .2 mg/kg de d-amphétamine et que ces quatre rats RM n'ont pas été testés à la condition d-amp-4, l'explication de cette variabilité d'effet fait partie du domaine de la spéculation. De plus, si on accepte que l'activité des neurones 5-HT n'est pas affectée par l'administration de faibles doses de d-amphétamine telles que celles utilisées dans cette étude, la question à savoir quel système neurochimique soutient le comportement d'ASI du RM est également ouverte au débat.

Effets de la p-CPA

Une suppression significative de l'ASI de l'ATV a été observée à 24 heures post-drogue ainsi que pendant la première moitié de la session 48 heures post-drogue. Également, 72 heures après l'administration de la p-CPA, l'ASI du groupe ATV s'est avérée significativement inhibée à la 60ième minute de la session. Les rats HL ont également démontré une suppression du comportement d'ASI similaire à celle du groupe ATV. Bien qu'à 24 heures post-drogue, la suppression de l'ASI du groupe HL n'est pas aussi dramatique que celle du groupe ATV, la progression temporelle de l'extinction du comportement d'ASI et de la rémission qui suit est similaire. Ainsi, l'ASI de ces deux structures CA (HL et ATV) est affectée de façon raisonnablement similaire par la p-CPA.

Toutefois les effets de la p-CPA sur l'ASI de l'ATV ne s'accordent pas avec les données de Miliaressi et coll. (1975). Dans cette étude, la p-CPA (400 mg/kg) n'a eu aucun effet sur l'ASI de l'ATV 24 et 48 heures après son administration. Dans une deuxième étude Miliaressi (1977) a obtenu, 24 heures post-drogue, une légère augmentation de l'ASI de l'ATV qui peut-être explicable par le protocole expérimental utilisé. Poschel et Ninteman (1971), par contre, ont observé une facilitation de l'ASI de l'ATV trois jours après la p-CPA (500 mg/kg). Les mêmes observations peuvent être faites pour les effets de la p-CPA sur l'ASI de l'HL. Ainsi, dans la présente étude, les résultats obtenus avec la p-CPA sur l'ASI de l'HL sont en contradiction avec plusieurs études qui ont soit obtenu une facilitation de l'ASI du FMT qui se manifestait en général deux à quatre jours post-drogue (Blum & Geller, 1969; Phillips et coll., 1976; Poschel & Ninteman, 1971; van der Kooy et coll., 1977a) ou qui n'ont observé aucun effet (Black & Cooper, 1970; Cooper et coll., 1971; Stinus et coll., 1971). Seuls Stark et coll. (1970) ainsi que Stark et Fuller (1972) ont observé une inhibition du comportement d'ASI du FMT qui se manifestait maximale 6 à 24 heures après l'administration de la p-CPA. Temporellement, la suppression maximale de l'ASI de l'ATV et de l'HL dans la présente étude correspond relativement bien avec la réduction de NA. Il faut cependant comparer les résultats de la présente étude aux études citées ci-dessus avec certaines réserves. Ainsi il se peut que des différences aux niveaux des protocoles expérimentaux (durée des sessions d'ASI, niveau de performance des rats) soient à l'origine de ces inconsistances.

On ne peut, par contre, écarter la possibilité que la suppression du comportement d'ASI par la p-CPA soit plus étroitement liée à un déficit comportemental plus généralisé (motricité, vigilance), qu'à l'inhibition de l'activité des neurones qui soutiennent l'ASI. Bien que Koe et Weissman (1966) n'ont pas observé de dérèglements comportementaux majeurs suite à l'administration de la p-CPA, plusieurs études ont observé qu'en général les animaux démontraient une hyperréactivité aux stimuli extéroceptifs, qui se manifestait entre autres par un accroissement de l'activité motrice, de l'exploration et de l'agressivité et par une hyper-sexualité (pour une revue exhaustive de cette question voir Weissman, 1973). Cependant, on peut se demander si un dérèglement généralisé du comportement peut expliquer l'extinction graduelle du comportement d'ASI à l'intérieur des sessions à 24 et 48 post-drogue. Si la p-CPA provoque des effets comportementaux aspécifiques, on s'attendrait à ce que l'ASI soit inhibée durant toute la session ou que les rats démontrent un comportement d'ASI sporadique et variable. Comme le démontrent les résultats cependant, la fréquence d'ASI des rats est relativement élevée au début de la session (session 24 heures post-drogue par exemple) et elle diminue progressivement jusqu'à ce que les rats ne montrent qu'un comportement d'ASI sporadique et variable à la fin de la session. Ce phénomène indique probablement que la transmission synaptique du système d'ASI est intacte au début de la session mais que son efficacité dégénère progressivement durant la session. On peut tenter d'expliquer ce phénomène en effectuant un parallèle entre l'extinction graduelle de l'ASI par la p-CPA et l'extinction graduelle de l'ASI de l'ATV et de l'HL obtenue par Stinus et coll. (1970) après

l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase, l'alpha-methyl-para-tyrosine (alpha-MPT). En imposant une période de repos de 30 minutes entre les sessions d'ASI (de 30 minutes également), ces auteurs ont observé que l'ASI après l'alpha-MPT retournait à la normale au début des sessions d'ASI pour ensuite décroître progressivement. Suite à l'inhibition de la tyrosinase par l'alpha-MPT, ces auteurs ont postulé que l'extinction progressive du comportement d'ASI reflétait une réduction graduelle de la biodisponibilité des CA à l'intérieur des vésicules fonctionnelles. Stinus et coll. (1970) ont suggéré que des quantités résiduelles de tyrosine hydroxylase seraient suffisantes pour "restocker" les vésicules CA à leur niveau normal pendant des périodes d'inactivité, permettant ainsi une transmission synaptique adéquate au début de la session d'ASI. Cependant l'augmentation de l'activité synaptique induite par la stimulation électrique viderait les vésicules fonctionnelles sans que d'autres CA puissent être synthétisées assez rapidement. A partir d'un mécanisme analogue à celui proposé par Stinus et coll. (1970), il est possible de postuler que la suppression progressive de l'ASI de l'ATV et de l'HL résulte d'une réduction graduelle des CA par l'inhibition de la phénylalanine hydroxylase (Koe & Weissman, 1966).

Cependant, il reste à déterminer si une réduction de si faible importance des CA (10-20%) par la p-CPA puisse induire une suppression aussi marquée du comportement d'ASI. Bien qu'aucune étude ne fasse mention d'une quantité minimale de CA nécessaire pour maintenir le comportement d'ASI, il suffit, par exemple, de se référer aux études par lésions pour apprécier le fait que le comportement d'ASI est relativement résistant à

des réductions considérables des CA (Clavier & Fibiger, 1977; Clavier et coll., 1976; Huston & Ornstein, 1975; Koob et coll., 1976). Par ce fait, le mécanisme par lequel la p-CPA inhibe l'ASI de structures CA telles que l'ATV et l'HL demeure ouvert à la spéculation.

Beaucoup plus central à cette thèse est le fait que l'ASI du RM semble répondre de la même façon que l'ASI de l'ATV et de l'HL à l'administration de la p-CPA. Une extinction graduelle de l'ASI du RM a été observée durant les sessions à 24 et 48 heures après l'administration de la p-CPA. Ces résultats appuient les données de Miliareisis et coll. (1975) qui ont également observé une suppression graduelle de l'ASI du RM 24 et 48 heures post-drogue. Cependant, la présente étude démontre que l'ASI du RM est pleinement restituée 72 heures après la p-CPA. Dans l'étude de Miliareisis et coll. (1975), les rats ont été testés 24, 48 et 240 (10 jours) heures après l'administration de la p-CPA (400 mg/kg). Bien que cette étude démontre une rémission complète de l'ASI du RM 10 jours après la p-CPA, elle n'indique pas à quel moment (quel jour) le début de la rémission apparaît. Cette information est importante afin d'établir une relation temporelle entre la réduction de 5-HT cérébrale et la suppression du comportement d'ASI. Les présents résultats démontrent que l'ASI du RM est pleinement restituée à un temps (72 heures post-drogue) où la quantité de 5-HT cérébrale est à son plus bas niveau (10%) (Koe & Weissman, 1966). Le fait que la progression temporelle de la suppression de l'ASI des trois structures (ATV, HL et RM) est comparable et que la suppression de l'ASI du RM n'est pas corrélée temporellement avec l'inhibition maximale de la 5-HT ne milite pas en faveur d'une base 5-HT de l'ASI dans le RM. De plus les

résultats de la présente étude sont appuyés par Crow et Deakin (1977) qui démontrent une suppression graduelle de l'ASI du RM à 24 et 48 heures post-drogue et une rémission à 72 heures; ainsi que par van der Kooy et coll. (1977) et en partie par Miliaressis (1977). Miliaressis (1977) a démontré qu'à 24 heures après la p-CPA (400 mg/kg) la fréquence d'ASI du RM était inférieure à la fréquence d'ASI de l'ATV. Cependant, étant donné que les rats ont été testés seulement 24 heures post-drogue et comme nous l'avons signalé, le paradigme à deux leviers permet surtout d'évaluer le degré de sensibilité entre deux structures, il est difficile d'interpréter les données de Miliaressis (1977) comme un appui univoque à une base 5-HT de l'ASI. De plus, bien qu'ils interprètent leurs résultats comme un appui à une base 5-HT de l'ASI, van der Kooy et coll. (1977b) démontrent également une absence de corrélation entre la réduction de 5-HT endogène et la suppression de l'ASI du RM par la p-CPA. Ces auteurs démontrent une suppression (non-significative) de l'ASI du RM qui atteint son maximum (80% du contrôle) à un temps (48 heures post-drogue) où, selon leur propre évaluation la quantité de 5-HT cérébrale n'est encore qu'à 75% de la normale. De plus, quatre jours après la p-CPA lorsque la quantité de 5-HT est réduite à son minimum (20% de la normale), l'ASI du RM montre déjà une rémission partielle, tandis qu'à 6 jours post-drogue, lorsque la quantité de 5-HT est encore très basse (30% de la normale), les rats RM s'autostimulent à 110% du contrôle. Selon van der Kooy et coll. (1977b), le fait que l'ASI du RM est significativement inférieure au contrôle (60%) durant la deuxième heure de la session à quatre jours post-drogue est une

démonstration appuyant une base 5-HT de l'ASI. L'hypothèse de van der Kooy et coll. (1977b) repose également sur le fait qu'ils ont également observé une suppression significative (60% du contrôle) de l'ASI du RD dont la progression temporelle est identique à celle du RM. Cependant l'inhibition de l'ASI du RD retrouvée par van der Kooy et coll. (1977b) n'est pas appuyée, d'une part, par Simon et coll. (1976) qui ont observé une légère suppression de l'ASI du RD 24 heures après la p-CPA (350 mg/kg) suivie d'une facilitation à 48 heures et, d'autre part, par Margules (1969) qui a observé une suppression maximale de l'ASI du RD 12 heures après la p-CPA suivie d'une rémission à 24 heures. La suppression de l'ASI du RD par la p-CPA observée à 24 heures post-drogue par Simon et coll. (1976) et à 12 heures par Margules (1969) correspond plus étroitement, selon ces auteurs, à l'inhibition transitoire des CA rapportée par Koe et Weissman (1966). Il faut cependant interpréter les résultats avec la p-CPA obtenus par Simon et coll. (1976) et Margules (1969) avec certaines réserves. Simon et Margules ont testé les effets de la p-CPA sur de courtes sessions d'ASI (30 et 45 minutes respectivement), contrairement à van der Kooy et coll. (1977b) qui utilisent des sessions d'ASI de 120 minutes. Selon les résultats de la présente étude et ceux de van der Kooy et coll. (1977b) et Miliareisis et coll. (1975), il semble que les effets inhibiteurs de la p-CPA sur l'ASI se manifestent plus clairement approximativement une heure après le début de la session d'ASI. Dans la même étude Simon et coll. (1976) ont observé une suppression de l'ASI du RD par l'alpha-MPT, dont la progression temporelle correspondait à celle obtenue par Stinus et coll. (1971) pour l'ASI de l'ATV et de l'HL. Cependant, étant donné les effets aspécifiques

(hypotonie, sédation) que produit l'alpha-MPT, les résultats de Simon et coll. (1976) doivent être interprétés avec précaution. Par contre, Margules (1969) a également démontré que l'ASI du RD était inhibée et facilitée respectivement par la chlorpromazine et la d-amphétamine.

A partir des études mentionnées ci-dessus et les effets du p-CPA obtenus de la présente étude, il est impossible de conclure que la 5-HT joue un rôle central dans l'ASI. Etant donné que la corrélation temporelle entre la réduction de la 5-HT endogène et la suppression de l'ASI est centrale pour l'évaluation du rôle de la 5-HT dans l'ASI on peut se demander si des variabilités régionales dans la synthèse de 5-HT sont à la source des résultats obtenus. Deguchi et coll. (1974) ont démontré que la plus grande activité de l'enzyme tryptophane hydroxylase était retrouvée dans les noyaux du raphé (RM et RD). De plus, ces auteurs ont observé que la p-CPA ne supprimait pas entièrement l'activité de la tryptophane hydroxylase et que les noyaux du raphé étaient encore capables de synthétiser des quantités modérées de 5-HT. Etant donné que Koe et Weissman (1966), ainsi que van der Kooy et coll. (1977a) ont mesuré les effets de la p-CPA sur la production moyenne de 5-HT pour l'encéphale pris en entier, les résultats de Deguchi et coll. (1973) pourraient possiblement expliquer l'absence de relation temporelle entre la réduction de 5-HT et l'inhibition du comportement d'ASI du RM ainsi que la suppression graduelle (selon le modèle de Stinus) de la fréquence d'ASI à l'intérieur des sessions à 24 et 48 heures post-drogue. De plus les données de Deguchi et coll. (1973) confirment celles d'Aghajanian et coll. (1973) qui ont observé la présence de fluorescence à l'intérieur des neurones 5-HT du RM

et du RD, 24, 48, 72, 96 et 192 heures après l'administration de la p-CPA (400 mg/kg). Cependant Aghajanian et coll. (1973) ont également observé que les projections axonales des neurones 5-HT du RM et RD ne démontraient aucune fluorescence dans les structures terminales (i.e., noyaux séptaux, hippocampe, globus pallidus, hypothalamus supra chiasmatic) 24, 48, 72 et 96 heures après la p-CPA. Selon Aghajanian un recouvrement partiel de la fluorescence des fibres terminales 5-HT n'était décelable que 192 heures (8 jours) après la p-CPA, ce qui s'accorde relativement bien avec les données originales de Koe et Weissman (1966). Si les fibres 5-HT sont responsables du comportement d'ASI par stimulation du RM, on devrait s'attendre à ce qu'une transmission synaptique 5-HT intacte aux structures terminales soit essentielle. De plus si la p-CPA supprime la disponibilité de la 5-HT aux terminaisons synaptiques on devrait observer une suppression temporellement corrélée du comportement d'ASI. Etant donné qu'Aghajanian et coll. (1973) n'ont pas observé la présence de 5-HT pendant un minimum de quatre jours après la p-CPA, et ce malgré l'administration au préalable de L-tryptophane, on pourrait s'attendre que l'ASI du RM soit supprimée pour une période de temps équivalente. Dans l'expérience présente, ceci n'était pas le cas.

F) DISCUSSION GENERALE

Des résultats obtenus dans l'expérience présentée dans cette thèse, on peut conclure que la 5-HT ne semble pas jouer un rôle central dans le comportement d'ASI du RM. Etant donné, d'une part, que la d-amphétamine

facilite de façon similaire l'ASI du RM ainsi que l'ASI de structures CA telles que l'ATV et l'HL et, d'autre part, que la p-CPA inhibe l'ASI du RM, de l'ATV et de l'HL, de façon indifférenciée on serait tenté de postuler un substrat CA de l'ASI du RM. Cette hypothèse est plausible étant donnée l'existence de neurones DA à l'intérieur du RM (Ochi & Shimizu, 1978). Cependant la faible densité de ces neurones à ce niveau du mésencéphale ferait en sorte que la fréquence d'ASI observée serait basse et sporadique. Au contraire, l'ASI du RM dans la présente étude s'est montrée vigoureuse (jusqu'à 1,400 appuis/10 minutes) et comparable à l'ASI de l'HL et de l'ATV. De plus, à la lumière des études par lésions (i.e., 6-hydroxydopamine) il est difficile de postuler que la faible réduction des CA produite par la p-CPA puisse provoquer une suppression dramatique de l'ASI.

Il se peut, par contre que l'ASI du RM soit soutenue par un système neurochimique dont l'identité nous est encore inconnue. Cette hypothèse est également soutenable si on considère les données histochimiques de Björklund et coll. (1971). Ces auteurs ont mis en évidence dans le RM une quantité importante de neurones ayant des caractéristiques fluorométriques (vitesse de photo décomposition, longueur d'ondes spectrofluorométriques) similaires aux neurones monoaminergiques. Cependant les caractéristiques fluorométriques de ce nouveau système diffèrent nettement des fluorophores émis d'une part par les neurones CA et d'autre part par les neurones 5-HT. De plus, contrairement aux neurones 5-HT, la fluorescence des neurones de ce nouveau groupe de cellules n'est pas affecté quatre jours après l'administration de la p-CPA (350 mg/kg) (Björklund et coll., 1971).

Egalement intéressant est le fait que les projections axonales de ces neurones inconnus suivent une trajectoire ascendante via le FMT (Björklund et coll., 1971).

Par contre, à la lumière des récentes données électrophysiologiques, l'idée d'un substrat monoaminergique de l'ASI en général, est de plus en plus remis en question. Ainsi il est connu que les animaux préfèrent s'autostimuler avec une stimulation électrique ayant une fréquence de 100 à 400 cycles/secondes, tandis que la transmission synaptique des systèmes monoaminergiques est activée à son maximum à des fréquences de 20 à 30 cycles/secondes (Voigtlander & Moore, 1971). Deuxièmement, les périodes réfractaires absolues des fibres directement stimulées lors de l'ASI sont de courte durée (.4 à 1.2 milliseconde; Gallistel, 1978; Rompré & Miliaressi, 1980; Shizgal et coll., 1980b; Yeomans, 1979), contrairement aux fibres monoaminergiques qui possèdent un cycle d'excitabilité beaucoup plus lent avec des périodes réfractaires absolues de 1.8 à 20 milliseconde. (Guyenet & Aghajanian, 1978; Wang & Aghajanian, 1977). De plus à partir de l'évaluation des cycles d'excitabilité il semble que les fibres soutenant le comportement d'ASI ont une vitesse de conduction considérablement plus rapide (2.6 à 7.8 mètres/seconde) que les fibres monoaminergiques (.3 à 1.5 mètres/seconde) (Shizgal et coll., 1980b). Enfin, à partir des expériences de collision par hyperpolarisation anodale (Shizgal et coll., 1980a) il a été suggéré que les fibres nerveuses directement stimulées lors de l'ASI du FMT ont une trajectoire rostro-caudale contrairement aux systèmes monoaminergiques qui projettent leurs axones de façon caudo-rostrale.

Enfin, étant donnée leur proximité à ce niveau au mésencéphale, il se peut que l'ASI du RM (et peut-être du RD) soit causée par la stimulation des pédoncules cérébelleux supérieurs (PCS). Telle que le démontre l'histologie de la présente étude deux électrodes (RM 397 et 421) se sont logées dans la partie dorso-médiane des PCS. De plus, la stimulation électrique à ce niveau (RM 397) a provoqué la plus haute fréquence d'ASI (1,400 appuis/10 min) de cette étude. Les PCS font partie du système moteur extrapyramidal et sont constitués de fibres myélinisées provenant majoritairement du noyau denté du cervelet et qui sont projetées en grande partie au noyau ventro-latéral du thalamus via l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et le noyau rouge. De plus, l'ASI des PCS n'est pas sans précédent: Spies (1965), Routtenberg et Malsbury (1969) ainsi que Routtenberg (1973) ont tous observé un comportement d'ASI (500-1000 réponses/15 minutes) dans cette structure. De plus Ball et coll. (1974) ont obtenu un comportement d'ASI dans le cervelet (vermis ventromédian, noyau denté et fastigial). Les rats dans l'étude de Ball et coll. (1974) comme les rats RM de la présente étude s'autostimulaient habituellement en mordillant et en lèchant le levier et ne démontraient pas le comportement d'exploration (reniflement) généralement associé à l'ASI des structures plus rostrales. Il est intéressant de noter dans ce contexte que l'ASI est souvent retrouvée dans le système extrapyramidal (substance noire, PCS, noyaux caudé-putamen) ou dans des régions adjacentes au système extrapyramidale (ATV, HL). En ce sens, les hypothèses de Routtenberg proposant le système moteur extrapyramidal comme un centre d'intégration stimulus-réponse pour le comportement d'ASI sont largement passées sous

silence (Routtenberg, 1973). Etant donné que le système extrapyramidal est constitué de fibres ascendantes et descendantes myelinisées ayant en l'occurrence des vitesses de conduction relativement rapides, il est possible que ce réseau soit plus directement impliqué dans l'ASI que les systèmes monoaminergiques. De plus comme il a été mentionné précédemment, les études électrophysiologiques semblent suggérer que les fibres directement excitées par la stimulation lors du comportement d'ASI ne sont pas monoaminergiques. Si tel est le cas, il se peut que l'approche pharmacologique ne soit pas entièrement appropriée pour identifier les neurones directement stimulés durant l'ASI. Par exemple, il était implicite dans la présente étude que l'administration de la p-CPA inhiberait la synthèse de 5-HT du système serotonergique ascendant et qu'à partir d'observations comportementales (fréquence d'ASI) des conclusions pourraient être tirées quant à l'identité neurochimique des neurones qui soutiennent l'ASI du RM. Cependant le problème ne se présente pas aussi simplement. L'existence de connexions entre les systèmes monoaminergiques doit être prise en considération lorsqu'on tente d'établir, à partir de manipulations pharmacologiques, une corrélation entre l'activité neurochimique et le comportement. On sait à présent qu'il existe des fibres 5-HT provenant du RM et du RD qui font synapse sur les neurones NA du locus coeruleus (Cadarbaum & Aghajanian, 1978). De plus il a été suggéré que ces neurones 5-HT exercent une action inhibitrice sur les neurones NA du locus coeruleus (Kostowski et al., 1974). A partir de ces observations, on peut postuler que la suppression de la neurotransmission 5-HT par la p-CPA provoquerait un accroissement de la neurotransmission des neurones NA. Etant donné la participation que semble avoir le système NA

dorsal dans certains aspects du renforcement, il devient difficile de déterminer si les conséquences comportementales de l'administration de la p-CPA sont imputables à la réduction de 5-HT cérébrale ou à l'activité accrue des neurones NA.

Bien qu'on ne puisse nier le fait que les manipulations pharmacologiques des monoamines (la DA et la NA en particulier) affectent de façon relativement consistante le comportement d'ASI, il est encore impossible de conclure avec certitude après 25 ans d'expérimentation (incluant la présente expérience) que ce sont ces neurotransmetteurs qui ont le rôle d'effectuer le relais synaptique des neurones qui se trouvent directement sous l'électrode de stimulation. Il est probable que les données obtenues de la présente étude et des études pharmacologiques en général indiquent que les monoamines font partie d'un système secondaire qui joue le rôle de modulateur sur le système de renforcement. Les études électrophysiologiques de leur côté nous ont donné en peu de temps une meilleure idée des propriétés électriques des neurones directement impliqués dans le comportement d'ASI (cycles d'excitabilité, vitesse conduction, etc.). Il se peut que l'application conjointe des techniques électrophysiologiques et pharmacologiques puisse ouvrir de nouvelles voies de compréhension du système de renforcement.

Bibliographie

- Ackermann, R. F., Steiner, S. S., Bodnar, R. J., Jackler, F., Greenblatt, E., & Ellman, S. J. Characterization of self-stimulation elicited from rat dorsolateral periaqueductal gray. International Journal of Neuroscience, 1977, 7, 235-238.
- Adams, W. I., Lorens, S. A., & Mitchell, C. L. Morphine enhances lateral hypothalamic self-stimulation in the rat. Proceedings of the Society of Experimental Biology, 1972, 140, 770-771.
- Aghajanian, G. K., Kuhar, M. J., & Roth, R. H. Serotonin-containing neuronal perikarya and terminals; differential effects of p-chlorophenylalanine. Brain Research, 1973, 54, 85-101.
- Amaral, D. G., & Routtenberg, A. Locus coeruleus and intracranial self-stimulation: a cautionary note. Behavioral Biology, 1975, 13, 331-338.
- Andén, N. E., Rubenson, A., Fuxe, K., & Hökfelt, Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1967, 19, 627.
- Antelman, S. M., Canfield, D. R., & Fisher, A. E. The effect of dopamine- β -hydroxylase inhibition on lateral hypothalamic self-stimulation and its facilitation by amphetamine. Dans A. Wauquier et E. T. Rolls (Editeurs.), Brain Stimulation Reward. North-Holland Publishing Company, 1975.
- Arbuthnott, G. W., Fuxe, K., & Ungerstedt, U. Central catecholamine turnover and self-stimulation behavior. Brain Research, 1971, 27, 406-413.
- Axelrod, J. Amphetamine: metabolism, physiological disposition and its effect on catecholamine storage. Dans E. Costa et S. Garattini (Editeur), Amphetamines and related compounds. Raven Press, New York, 1970.
- Azmitia, E. C., & Segal, M. An autoradiographic analysis of differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. Journal of Comparative Neurology, 1978, 179, 641-647.
- Ball, G. G., Micco, D. J., & Bernston, G. G. Cerebellar stimulation in the rat: Complex stimulation-bound oral behaviors and self stimulation. Physiology and Behavior, 1974, 13, 123-127.
- Baxter, B. L., Gluckman, M. I., Stein, L., & Scerni, R. A. Self-injection of apomorphine in the rat: positive reinforcement by a dopamine receptor stimulant. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1974, 2, 387-393.
- Benesova, O. The action of cocaine, atropine and tricyclic antidepressants on self-stimulation in rats. Dans A. Cerletti et F. J. Bové (Editeur), The Present Status of Psychotropic Drugs. International Congress, series no. 180, Excerpta Medica, Amsterdam, 1969.

- Besson, M. J., Cheramy, A., Feltz, P., & Glowinski, J. Release of newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in the striatum of the rat. Proceeding of the National Academy of Sciences, 1969, 62, 741-748.
- Björklund, A., Falck, B., & Stenevi, U. Classification of monoamine neurones in the rat mesencephalon: distribution of a new monoamine neurone system. Brain Research, 1971, 32, 269-285.
- Black, W. C., & Cooper, B. R. Reduction of electrically-rewarded behavior by interference with monoamine synthesis. Physiology and Behavior, 1970, 5, 1405-1409.
- Bloom, F. E., & Giarman, N. J. Physiologic and pharmacologic considerations of biogenic amines in the nervous system. Annual Review of Pharmacology, 1968, 8, 229-258.
- Blum, K., & Geller, I. Facilitation of brain stimulation with para-chlorophenylalanine (P-CPA). Federation Proceedings, 1969, 28, 794.
- Bose, S., Bailey, P. T., Thoa, N. B., & Pradhan, S. N. Effects of 5-hydroxytryptophan on self-stimulation in rats. Psychopharmacologia, 1974, 36, 255-262.
- Boyd, E. S., & Gardner, L. C. Effect of some brain lesions on intracranial self-stimulation in the rat. American Journal of Physiology, 1967, 213, 1044-1052.
- Boyd, E. S., & Celso, M. B. Effect of some brain lesions on septal intracranial self-stimulation in the rat. American Journal of Physiology, 1970, 219, 734-741.
- Broekkamp, C. L. E., & van Rosum, J. M. Effects of apomorphine on self-stimulation behavior. Psychopharmacology, 1974, 34, 71-80.
- Carey, R. J., Goodall, E., & Lorens, S. A. Differential effects of amphetamine and food deprivation on self-stimulation of the lateral hypothalamus and medial frontal cortex. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1975, 88, 224-230.
- Carlsson, A., Lindquist, M., Dahlström, A., Fuxe, K., & Masuoka, D. Effects of the amphetamine group on intraneuronal brain amines in vivo and in vitro. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1965, 17, 521-523.
- Carlsson, A. Amphetamine and brain catecholamines. Dans E. Costa et S. Garattini (Editeur), Amphetamine and Related Compounds. New York: Raven Press, 1970.

- Carr, L. A., & Moore, K. E. Norepinephrine: release from brain by d-amphetamine in vivo. Science, 1969, 164, 322-323.
- Cedarbaum, J. M., & Aghajanian, G. K. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. The Journal of Comparative Neurology, 1978, 178, 1-15.
- Chiueh, C. C., & Moore, K. E. Relative potencies of D- and L- amphetamine on the release of dopamine from cat brain in vivo. Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology, 1974, 7, 189-199.
- Clavier, R. M., Routtenberg, A. Ascending monoamine-containing fiber pathways related to intracranial self-stimulation: a histochemical fluorescence study. Brain Research, 1974, 72, 25-40.
- Clavier, R. M., & Routtenberg, A. Brainstem self-stimulation attenuated by lesions of medial forebrain's bundle but not by lesions of brainstem norepinephrine systems. Brain Research, 1976, 101, 554-560.
- Clavier, R. M., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. Evidence that self-stimulation of the region of the locus coeruleus in rats does not depend upon noradrenergic projections to telencephalon. Brain Research, 1976, 113, 71-81.
- Clavier, R. M., & Fibiger, H. C. On the role of ascending catecholaminergic projections in intracranial self-stimulation of the substantia nigra. Brain Research, 1977, 131, 271-286.
- Cooper, B. R., Black, W. C., & Paolino, R. M. Decreased septal-forebrain and lateral hypothalamic reward after alpha-methyl-p-tyrosine. Physiology and Behavior, 1971, 6, 425-429.
- Cooper, B. R., Konkol, R. J., & Breese, G. R. Effects of catecholamine depleting drugs and d-amphetamine on self-stimulation of the substantia nigra and locus coeruleus. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 204, 592-604.
- Corbett, D., Skelton, R. W., & Wise, R. A. Dorsal bundle lesions fail to disrupt self-stimulation from the region of locus coeruleus. Brain Research, 1977, 133, 37-44.
- Corbett, D., & Wise, R. A. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Research, 1979, 177, 423-436.
- Corbett, D., & Wise, R. A. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Research, 1980, 185, 1-15.

- Coyle, J. T., & Snyder, S. H. Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brains: stereospecificity in different areas. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1969, 170, 221-251.
- Crow, T. J. Enhancement by cocaine of intra-cranial self-stimulation in the rat. Life Science, 1970, 9, 375-381.
- Crow, T. J., Spear, P. J., & Arbuthnott, G. W. Intracranial self-stimulation with electrodes in the region of the locus coeruleus. Brain Research, 1972, 36, 275-287.
- Crow, T. J., & Deakin, J. F. W. Do 5-HT neurones support self-stimulation? British Journal of Pharmacology (Proceedings), 1977, 60, 320p.
- Dahlström, A., & Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurones. Acta Physiologica Scandinavica, 1964, 62, Suppl. 232, 1-55.
- Deakin, J. F. W. On the neurochemical basis of self-stimulation with midbrain raphé electrode placements. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1980, 13, 525-530.
- Deguchi, T., Sinha, A. K., & Barchas, J. D. Biosynthesis of serotonin in raphé nuclei of rat brain: effect of p-chlorophenylalanine. Journal of Neurochemistry, 1973, 20, 1329-1336.
- Delgado, J. M. R. Cerebral structures involved in transmission and elaboration of noxious stimulation. Journal of Neurophysiology, 1955, 18, 261-275.
- Domino, E. F., & Olds, M. E. Effects of d-amphetamine, scopolamine, chlordiazepoxide and diphenylhydantoin on self-stimulation behavior and brain acetylcholine. Psychopharmacologia (Berlin), 1972, 23, 1-16.
- Eidelberg, E., & Erspamer, R. Dopaminergic mechanisms of opiate actions in brain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975, 192, 50-57.
- Ellman, S. J., Ackermann, R. F., Bodnar, R. J., Jackler, F., & Steiner, S. S. D- and L- amphetamine differentially mediates self-stimulation in rat dorsal midbrain area. Physiology and Behavior, 1976, 16, 1-7.
- Feltz, P., & de Champlain, J. The post-synaptic effect of amphetamine on striatal dopamine-sensitive neurones. Dans E. Usdin et S. H. Snyder (Editeurs), Frontiers of Catecholamine Research. New York: Pergamon Press, 1973.

- Ferris, R. M., Tang, F. L. M., & Maxwell, R. A. A comparison of the capacities of isomers of amphetamine, deoxypradol and methyphenidate to inhibit the uptake of tritiated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum and into adrenergic nerves of rabbit aorta. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1972, 181, 407-416.
- Fouriezos, G., & Wise, R. A. Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. Brain Research, 1976, 103, 377-380.
- Fouriezos, G., Hansson, P., & Wise, R. A. Neuroleptic induced attenuation of brain stimulation reward in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1978, 92, 659-669.
- Franklin, K. B. J., & Herberg, L. J. Self-stimulation and noradrenaline: evidence that inhibition of synthesis abolishes responding only if the "reverse" pool is dispensed first. Brain Research, 1975, 97, 127-132.
- Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nervous terminals in the central nervous system. Acta Physiologica Scandinavica, 1965, 64 Suppl. 247, 41-85.
- Fuxe, K., & Ungérstedt, U. Histochemical biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic amphetamine administration. Dans E. Costa et S. Garattini (Editeurs), Amphetamine and Related Compounds. New York: Raven Press, 1970.
- Gallistel, C. R. Self-stimulation in the rat: quantitative characteristics of the reward pathway. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1978, 92, 977-998.
- German, D. C., & Bowden, D. M. Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. Brain Research, 1974, 73, 381-419.
- Gibson, S., McGreer, E. G., & McGreer, P. L. Effect of selective inhibitors of tyrosine and tryptophan hydroxylases on self-stimulation in the rat. Experimental Neurology, 1970, 27, 283-290.
- Goodall, E. B., & Carey, R. J. Effects of d- versus l-amphetamine, food deprivation, and current intensity on self-stimulation of the lateral hypothalamus substantia nigra and medial frontal cortex of the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1975, 85, 1029-1045.
- Guyenet, P. G., & Aghajanian, G. K. Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rat substantia nigra. Brain Research, 1978, 150, 69-84.

- Hanson, L. C. F. Evidence that the central action of (+) amphetamine is mediated via catecholamines. Psychocharmacologia, 1967, 10, 289.
- Hastings, L., & Stutz, R. M. The effect of alpha and beta-adrenergic antagonists on the self-stimulation phenomenon. Life Science, 1973, 13, 12-53-1259.
- Herman, Z. S. Influence of some psychotropic and adrenergic blocking agents upon amphetamine stereotyped behavior in white rats. Psychopharmacologia, 1967, 11, 136.
- Hess, W. R. Diencephalon: Autonomic and Extrapyrarnidal Functions. New York: Grune and Stratton, 1954.
- Hess, W. R. Functional Organisation of the Brain. New York: Grune and Stratton, 1957.
- Hoffer, B. J., Siggins, G. R., & Bloom, F. E. Studies on norepinephrine containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. II: sensitivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by iontophoresis. Brain Research, 1971, 25, 523-534.
- Hong, J. S., Yang, H.-Y. T., Fratta, W., & Costa, E. Determination of methionine enkephalin in discrete regions of rat brain. Brain Research, 1977, 134, 383-386.
- Horovitz, Z. P., & Carlton, P. L. Self-stimulation of the brain by cats: techniques and preliminary drug effects. Psychopharmacologia (Berlin), 1962, 3, 449-454.
- Horovitz, Z. P., Chow, M. I., & Carlton, P. L. Self-stimulation of the brain by cats: effects of imipramine, amphetamine and chlorpromazine. Psychopharmacologia (Berlin), 1962, 3, 455-462.
- Huston, J. P., & Ornstein, K. Hypothalamic self-stimulation after nigra 6-OHDA lesions or knife cuts lateral to the hypothalamus. Dans A. Wauquier et E. T. Rolls (Editeurs), Brain Stimulation Reward. Amsterdam: North-Holland Publishing Co., 1975.
- Jequier, E., Lovenberg, W., & Sjoerdsma, R. Tryptophan hydroxylase inhibition: the mechanism by which p-chlorophenylalanine depletes rat brain serotonin. Molecular Pharmacology, 1967, 3, 274-278.
- Kant, K. J. Influence of amygdala and medial forebrain bundle lesions on self-stimulation in the septum. Physiology and Behavior, 1969, 4, 777-784.

- Katz, R. J., & Baldrighi, G. Serotonergic mediation of reward within medial raphe nucleus: some persistent problems in interpretation. International Journal of Neuroscience, 1979, 9, 145-148.
- Keese, R. E., & Powley, T. L. Self-stimulation and body weight in rats with lateral hypothalamic lesions. American Journal of Physiology, 1973, 224, 970-978.
- Koe, K. B., & Weissman, A. p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1966, 154, 499-516.
- König, J. F. R., & Klippel, R. A. The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem. Huntington, New York: Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., 1963.
- Koob, G. F., Balcom, G. J., & Meyerhoff, J. L. Increases in intracranial self-stimulation in the posterior hypothalamus following unilateral lesions in the locus coeruleus. Brain Research, 1976, 101, 554-560.
- Koob, G. F., Winger, G. D., Meyerhoff, J. L., & Annau, Z. Effects of d-amphetamine on concurrent self-stimulation of forebrain and brain stem loci. Brain Research, 1977, 137, 109-126.
- Kostowski, W., Samianin, R., Baressi, S., Marc, V., Garattini, S., & Valzelli, C. Biochemical aspects of the interaction between midbrain raphe and locus coeruleus in the rat. Brain Research, 1974, 82, 178-182.
- Lashley, K. S. Brain Mechanisms and Intelligence. University of Chicago Press, 1929.
- Lewis, P. R., & Shute, C. C. D. The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and the subfornical organ and supra optic crest. Brain, 1967, 90, 521-540.
- Lidov, H. G. W., Grzanna, R., & Molliver, M. E. The serotonin innervation of the cerebral cortex in the rat -- an immunohistochemical analysis. Neuroscience, 1980, 5, 207-227.
- Liebman, J. M., Mayer, D. J., & Liebeskind, J. C. Self-stimulation loci in the midbrain central gray matter of the rat. Behavioral Biology, 1973, 9, 299-306.
- Liebman, J. M., & Butcher, L. L. Effects on self-stimulation behavior of drugs influencing dopaminergic neurotransmission mechanisms. Naunyn-Schmiedelberg's Archives of Experimental Pathology and Pharmacology, 1973, 277, 305-308.
- Liebman, J. M., & Butcher, L. L. Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rate-free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus and mesencephalic central gray. Naunyn-Schmiedelberg's Archives of Pharmacology, 1974, 284, 167-194.

- Liebman, J. & Segal, D. S. Differential effects of morphine and d-amphetamine on self-stimulation from closely adjacent regions in rat midbrain. Brain Research, 1977, 136, 103-117.
- Lindvall, O., & Björklund, A. The organisation of the ascending catecholamine neurone systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic and fluorescence method. Acta Physiologica Scandinavica, 1974, 92, Suppl. 412, 1-48.
- Lippa, A. S., Antelman, S. M., Fisher, A. E., & Canfield, D. R. Neurochemical mediation of reward: a significant role for dopamine. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1973, 1, 23-28.
- Llorens-Cortes, P., Pollard, H., & Schwartz, J. C. Localization of opiate receptors in substantia nigra: evidence by lesion studies. Neuroscience Letters, 1979, 12, 165-170.
- Lorens, S. A. Effect of lesions in the central nervous system on lateral hypothalamic self-stimulation in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1966, 62, 256-262.
- Lorens, S. A. Anatomical substrate of intracranial self-stimulation: contribution of lesions studies. Dans A. Wauquier et E. T. Rolls (Editeurs), Brain Stimulation Reward. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1975.
- Lorens, S. A., & Mitchell, C. A. Influence of morphine on lateral hypothalamic self-stimulation in the rat. Psychopharmacologia, 1973, 32, 271-277.
- Margules, D. L. Noradrenergic rather than serotonergic basis of reward in the dorsal tegmentum. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1969, 67, 32-35.
- Miliaressis, E., Bouchard, A., & Jacobowitz, D. M. Strong positive reward in median raphe: specific inhibition by para-chlorophenylalanine. Brain Research, 1975, 98, 194-201.
- Miliaressis, E., & Jacobowitz, D. M. Hyperthermia following self-stimulation of the median raphe in the rat. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1976, 4, 477-479.
- Miliaressis, E. Serotonergic basis of reward in median raphe of the rat. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1977, 7, 177-180.
- McLean, J. R., & McCartney, M. Effect of d-amphetamine on rat brain noradrenaline and serotonin. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1961, 107, 77-79.

- Ochi, J., & Shimizu, K. Occurrence of dopamine-containing neurons in the midbrain raphe nuclei of the rat. Neuroscience Letters, 1978, 8, 317-320.
- Olds, J. Pleasure centers in the brain. Scientific American, 1956a, 193, 105-116.
- Olds, J. A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1956b, 120, 259-295.
- Olds, J. : Studies of neuropharmacologicals by electrical and chemical manipulations of the brain in animals with chronically implanted electrodes. Dans P. B. Bradley, P. Deniker et C. Radouco-Thomas (Editeurs), Neuro-Psychopharmacology, Amsterdam: Elsevier, 1959.
- Olds, M. E., & Olds, J. Effects of lesions in medial forebrain bundle on self-stimulation behavior. American Journal of Physiology, 1969, 217, 1253-1264.
- Olds, J., & Travis, R. P. Effects of chlorpromazine, meprobamate, pentobarbital and morphine on self-stimulation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1960, 128, 397-404.
- Paasonen, M. K., & Vogt, M. The effect of drugs on the amount of substance P and 5-hydroxytryptamine in mammalian brain. Journal of Physiology, (London), 1956, 131, 617-626.
- Palkovits, M., Brownstein, M., & Saavedra, J. M. Serotonin content of the brain stem nuclei in the rat. Brain Research, 1974, 80, 237-249.
- Phillips, A. G., Brooke, S. M., & Fibiger, H. C. Effects of amphetamine isomers and neuroleptics on self-stimulation from nucleus accumbens and dorsal noradrenergic bundle. Brain Research, 1975, 85, 13-22.
- Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. Dopaminergic and noradrenergic substrates of positive reinforcement: differential effects of d- and l-amphetamine. Science, 1973, 179, 575-577.
- Phillips, A. G., Garter, D. A., & Fibiger, H. C. Differential effects of para-chlorophenylalanine on self-stimulation in caudate-putamen and lateral hypothalamus. Psychopharmacology, 1976, 49, 23-27.
- Pletscher, A., Bartholini, G., Bruderer, H., Burkard, W. O., & Gey, K. F. Chlorinated arylalkylamines affecting the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1964, 145, 344-350.

- Pollard, H., Llorens, C., Bonnet, J. J., Costentin, J., & Schwartz, J. C. Opiate receptors on mesolimbic dopaminergic neurons. Neurosciences Letters, 1977, 7, 295-299.
- Pollard, H., Llorens, C., Schwartz, J. C., Gros, C., & Dray, F. Localization of opiate receptors and enkephalins in the rat striatum in relationship with the nigrostriatal dopaminergic studies: lesion studies. Brain Research, 1978, 151, 392-398.
- Poschel, B. P. H., & Ninteman, F. W. Excitatory (antidepressant) effects of monoamine oxidase inhibitors of the reward system of the brain. Life Sciences, 1964, 3, 903-910.
- Poschel, B. P. H., & Ninteman, F. W. Hypothalamic self-stimulation: its suppression by blockage of norepinephrine biosynthesis and reinstatement by methamphetamine. Life Sciences, 1966a, 5, 11-16.
- Poschel, B. P. H., & Ninteman, F. W. Psychotropic drug effects on self-stimulation of the brain: a control for motor output. Psychol. Rep., 1966b, 19, 79-82.
- Poschel, B. P. H., & Ninteman, F. W. Excitatory effects of 5-HTP on intracranial self-stimulation following MAO blockade. Life Sciences, 1968, 7, 317-323.
- Poschel, B. P. H. Mapping of the rat brain for self-stimulation under monoamine oxidase blockade. Physiology and Behavior, 1969, 4, 325-331.
- Poschel, B. P. H., & Ninteman, F. W. Intracranial reward and the forebrain's serotonergic mechanism: Studies employing para-chlorophenylalanine and para-chloroamphetamine. Physiology and Behavior, 1971, 7, 39-46.
- Poschel, B. P. H., Ninteman, F. W., McLean, J. R., & Potoczak, D. Intracranial reward after 5, 6-dihydroxytryptamine: further evidence for serotonin's inhibitory role. Life Sciences, 1974, 15, 1515-1522.
- Poschel, B. P. H. Studies of self-stimulation and the adrenergic theory of reward, using a moveable electrode technique. Dans A. Wauquier et E. T. Rolls (Editeurs), Brain Stimulation Reward, New York: Elsevier, 1975.
- Puri, S. K., Reddy, C., & Lal, H. Blockade of central dopaminergic receptors by morphine: effect of haloperidol, apomorphine or benztropine. Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology, 1973, 5, 389-401.
- Randrup, A., & Munkvad, I. Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response. Nature, 1966, 211, 540.

- Randrup, A., & Munkvad, I. Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines. Dans E. Costa et S. Garattini (Editeurs), Amphetamines and Related Compounds. New York: Raven Press, 1970.
- Randrup, A., & Scheel-Kruger, J. Diethyldithiocarbamate and amphetamine stereotype behavior. Journal of Pharmacology and Pharmacy, 1966, 18, 752.
- Reid, W. D. Turnover rate of brain 5-HT increased by d-amphetamine. British Journal of Pharmacology, 1970, 40, 483-491.
- Ritter, S., & Stein, L. Self-stimulation of noradrenergic cell group (A6) in locus coeruleus of rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1973, 85, 443-452.
- Rolls, E. T. Intracranial self-stimulation and wakefulness: effect of manipulating ambient brain CA. Science, 1970, 168, 1370-1372.
- Rolls, E. T., Kelley, P. H., & Shaw, S. G. Noradrenaline, dopamine and brain-stimulation reward. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1974, 2, 735-740.
- Rompré, P.-P., & Miliaressis, E. A comparison of the excitability cycles of the hypothalamic fibers involved in self-stimulation and exploration. Physiology and Behavior, 1980, 24, 995-998.
- Routtenberg, A. Intracranial self-stimulation pathways as substrate for stimulus-response integration. Dans J. D. Maser (Editeur). Efferent Organisation and the Integration of Behavior. New York: Academic Press, 1973.
- Routtenberg, A., & Malsbury, C. Brainstem pathways of reward. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1969, 68, 22-30.
- Saint-Laurent, J., Leclerc, R. R., Mitchell, M. L., & Miliaressis, T. E. Effects of apomorphine on self-stimulation. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1973(a), 1, 581-585.
- Saint-Laurent, J., Leclerc, R., & Mitchell, M. Autostimulation des noyaux du raphé et exploration diffuse. Journal de physiologie, (Paris), 1973(b), 66, 87-92.
- Schmitt, P., Eclancher, F., & Karli, P. Etude des systèmes de renforcement négatif et de renforcement positif au niveau de la substance grise centrale chez le rat. Physiology and Behavior, 1974, 12, 271-279.
- Segal, M., & Bloom, F. E. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. II. Activation of the input pathway. Brain Research, 1974, 72, 99-114.

- Segal, M., & Bloom F. E. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. III. Hippocampal cellular responses to locus coeruleus stimulation in the awake rat. Brain Research, 1976, 107, 499-511.
- Simon, H., Le Moal, M., & Cardo, B. Mise en évidence du comportement d'autostimulation dans le noyau du raphé médian du rat. C. R. Academie Scientifique de Paris, 1973, 277, 591-593.
- Simon, H., Le Moal, M., & Cardo, B. Self-stimulation in the dorsal pontine tegmentum in the rat. Behavioral Biology, 1975, 13, 339-347.
- Simon, H., Le Moal, M., & Cardo, B. Intracranial self-stimulation from the dorsal raphé nucleus of the rat: Effects of the injection of para-chlorophenylalanine and of alpha-methylparatyrosine. Behavioral Biology, 1976, 16, 353-364.
- Shizgal, P., Bielajew, C., & Kiss, I. Anodal hyperpolarization block technique provides evidence for rostro-caudal conduction of reward signals in the medial forebrain bundle. Society for Neuroscience, (Abstracts), 1980a, 147.19, 422.
- Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., & Skelton, R. Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1980b, 94, 227-237.
- Shute, C. C. D., & Lewis, P. R. The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections. Brain, 1967, 90, 497-520.
- Snyder, S. H., & Coyle, J. T. Regional differences in H3-norepinephrine and H3-dopamine uptake into rat brain homogenates. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1969, 165, 78-86.
- Spector, S., Sjoerdsman, A., & Udenfriend, S. Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1965, 147, 86-95.
- Spies, G. Food versus intracranial self-stimulation reinforcement in food-deprived rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1965, 60, 153-157.
- Stark, P., Turk, J. A., Redman, C. E., & Henderson, J. K. Sensitivity and specificity of positive reinforcing areas to neurosedatives, antidepressants and stimulants. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1969, 166, 163-169.

- Stark, P., Fuller, R. W., Hartley, L., Schaffer, R. J., & Turk, J. A. Dissociation of the effects of p-chlorophenylalanine on self-stimulation and on brain serotonin. Life Sciences, 1970, 9, 41-48.
- Stark, P., & Fuller, R. W. Behavioral and biochemical effects of p-chlorophenylalanine, 3-chlorotyrosine and 3-chlorotyramine. A proposed mechanism for inhibition of self-stimulation. Neuropharmacology, 1972, 11, 261-272.
- Stein, L. Self-stimulation of the brain and the central stimulating action of amphetamine. Federation Proceedings, 1964, 23, 836-844.
- Stein, L. Effects of interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine and amphetamine on self-stimulation: possible neurophysiological basis of depression. Dans J. Wortis (Editeur), Recent Advances in Biological Psychiatry, Vol. IV. New York: Plenum Press, 288-309, 1964.
- Stein, L., & Ray, O. S. Brain stimulation reward "thresholds" self-determined in rat. Psychopharmacology, 1960, 1, 251-256.
- Stein, L., & Shifter, J. Possible mode of antidepressive action of imipramine. Science, 1961, 134, 286-287.
- Stein, L., & Wise, C. D. Serotonin and behavioral inhibition. Advances in Biomedical Psychopharmacology, 1974, 11, 280-291.
- Stephens, D. N., & Herberg, L. J. Catecholamines and self-stimulation: pharmacological differences between near- and far-lateral hypothalamic sites. Brain Research, 1975, 90, 348-351.
- Stinus, L., Le Moal, M., & Cardo, B. Autostimulation et catecholamines. I. Intervention possible de deux "compartiments" (compartiment fonctionnel et compartiment de réserve). Physiology and Behavior, 1970, 9, 175-182.
- Stinus, L., Le Moal, M., & Cardo, B. Résultats comparatifs d'une étude pharmacologique de l'autostimulation dans les régions hypothalamiques et mésencéphaliques ventrales. Journal de physiologie, 1971, 63, 97-98.
- Taylor, K. M., & Snyder, S. H. Differential effects of D- and L-amphetamine on behavior and on catecholamine disposition in dopamine and norepinephrine containing neurons of rat brain. Brain Research, 1971, 28, 245-309.
- Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiologica Scandinavia, 1971, 82, Suppl. 367, 1-48.
- Valenstein, E. S. Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation. Psychology Review, 1964, 71, 415-437.

- Valenstein, E. S. The anatomical locus of reinforcement. Dans E. Stellar et J. Sprague (Editeurs), Progress in Physiological Psychology, Vol. 1. New York: Academic Press, 1966.
- Valenstein, E. S., & Campbell, J. F. Medial forebrain bundle-lateral hypothalamus area and reinforcing brain stimulation. American Journal of Physiology, 1966, 210, 270-277.
- Van der Kooy, D., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. Monoamine involvement in hippocampal self-stimulation. Brain Research, 1977a, 136, 119-130.
- Van der Kooy, D., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. An analysis of dorsal and median raphe self-stimulation: effects of para-chlorophenylalanine. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1977b, 8, 441-445.
- Voightlander, P. F. von, & Moore, K. E. Nigro-striatal pathway: stimulation-evoked release of (3H) dopamine from caudate nucleus. Brain Research, 1971, 35, 580-583.
- Voightlander, P. F. von, & Moore, K. E. Involvement of nigro-striatal neurons in the in vivo release of dopamine by amphetamine, amantadine and tyramine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1973, 184, 542-552.
- Wang, R. Y., & Aghajanian, G. K. Antidromically identified serotonergic neurons in the rat midbrain raphe: evidence for collateral inhibition. Brain Research, 1977, 132, 186-193.
- Wauquier, A., & Niemegeers, C. J. E. Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulation parameters. II. The influence of haloperidol, pimozide and pipaperone on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. Psychopharmacologia, (Berlin), 1972, 27, 191-202.
- Wauquier, A., & Niemegeers, C. J. E. Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters. III. The influence of apomorphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. Psychopharmacologia, 1973, 30, 163-172.
- Wauquier, A. The influence of psychoactive drugs on brain self-stimulation in rats: a review. Dans A. Wauquier et E. T. Rolls (Editeurs), Brain Stimulation Reward. New York: Elsevier, 1975.
- Wauquier, A. Neuroleptics and brain self-stimulation behavior. International Review of Neurobiology, 1979, 21, 335-403.
- Weissman, A. Behavioral pharmacology of p-Chlorophenylalanine (PCPA). Dans J. Barchas et E. Usdin (Eds.) Serotonin and Behavior. New York: Academic Press, 1973.

- Welch, A. S., & Welch, B. L. Effect of p-chlorophenylalanine on brain noradrenaline in mice. Journal of Pharmacological Pharmacy, 1967, 19, 632-633.
- Wise, C. D., Berger, B., & Stein, L. Evidence of L-noradrenergic reward receptors and serotonergic punishment receptors in the rat brain. Biological Psychiatry, 1973, 6, 3-21.
- Wise, C. D., & Stein, L. Facilitation of brain self-stimulation by central administration of norepinephrine. Science, 1969, 163, 299-301.
- Wise, R. A. Catecholamine theories of reward: a critical review. Brain Research, 1978, 152, 215-247.
- Wise, R. A. Action of drugs of abuse on brain reward systems. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1980, 13, Suppl. 1, 213-225.
- Yeomans, J. S. Absolute refractory periods of self-stimulation neurons. Physiology and Behavior, 1979, 22, 911-919.
- Zarevics, P., Weidley, E., & Setler, P. Blockade of intracranial self-stimulation by anti-psychotic drugs: failure to correlate with central alpha-noradrenergic blockade. Psychopharmacology, 1977, 53, 283-288.
- Zarevics, P., & Setler, P. E. Simultaneous rate-independent and rate dependent assessment of intracranial self-stimulation: evidence for the direct involvement of dopamine in brain reinforcement mechanisms. Brain Research, 1979, 169, 499-512.

APPENDICE A

Tableau résumé des traitements

Traitements

Sujets

HL

603
604
605
606
611

	d-amp.2	d-amp.4	p-CPA
603	x	x	x
604	x	x	
605	x	x	x
606	x	x	x
611	x n = 5	x n = 5	x n = 4

ATV

347
351
353
371
375
384
430

347	x		
351	x	x	x
353	x		
371	x		
375	x		
384	x	x	x
430	x n = 7	x n = 3	x n = 3

RM

365
368
387
389
397
398
418
419
421
423
425
632
633

365	x		x
368	x		
387	x		
389	x		x
397	x		x
398	x		
418	x	x	x
419	x	x	
421	x	x	x
423	x	x	x
425	x	x	
632	x	x	
633	x n = 13	x n = 7	x n = 7

N = 25

25

15

14