



National Library of Canada

Cataloguing Branch
Canadian Theses Division

Ottawa, Canada
K1A 0N4

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

Bibliothèque nationale du Canada

Direction du catalogage
Division des thèses canadiennes

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

COMPARAISON DES EFFETS DE LA MORPHINE
SUR L'ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE
ET SUR L'AUTOSTIMULATION HYPOTHALAMIQUE

France Bellisle

Thèse

Département

de

Psychologie

• France Bellisle 1977

Présentée comme complément aux conditions d'obtention

de la Maîtrise ès Arts

à l'Université Concordia

Montréal, Québec, Canada

Septembre 1977

ABREGE

COMPARAISON DES EFFETS DE LA MORPHINE SUR L'ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE ET SUR L'AUTOSTIMULATION HYPOTHALAMIQUE

France Bellisle

Les effets d'un traitement chronique à la morphine sur l'autostimulation hypothalamique et sur l'activité motrice spontanée ont été comparés. Au cours de l'Expérience 1, des rats furent observés 8 heures par jour, avec injection d'une dose de 20 mg/kg de morphine durant la deuxième heure. Les 7 jours de tests de cette expérience révèlent un effet biphasique sur les deux variables dépendantes: une phase dépressive affecte les deux comportements simultanément, puis une phase facilitatoire apparaît avec une évolution chronologique distincte pour chacune des deux variables. La tolérance à l'effet dépressif se développe après quelques jours; l'effet facilitatoire semble au contraire gagner en durée ou en intensité au cours du traitement.

L'Expérience 2 reprend les mêmes tests à une dose de 120 mg/kg, puis après le retrait de la drogue. La dépression et la facilitation des deux comportements sont plus prononcées à fortes doses. La tolérance aux effets dépressifs apparaît mais ne neutralise pas complètement la dépression chez certains animaux. Encore une fois l'effet facilitatoire présente une évolution chronologiquement différente pour chacun des comportements étudiés. Il semble donc que des mécanismes différents agissent dans chaque cas. On suggère que la dépression de l'autostimulation au début

du traitement résulte de la dépression motrice; par contre la facilitation de l'autostimulation observée avant l'apparition de la facilitation motrice peut révéler une sensibilisation des structures responsables de l'autostimulation et, par conséquent, une augmentation de la valeur de récompense de la stimulation électrique.

INTRODUCTION

La recherche des bases neurophysiologiques de la motivation a beaucoup avancé au cours des dernières décennies. Parmi les techniques qui ont particulièrement stimulé la recherche, il faut compter l'administration des drogues et la stimulation électrique de certaines régions du cerveau. Il est possible en effet d'agir sur la motivation d'un sujet en lui administrant certaines substances ou encore en stimulant certains loci cérébraux au moyen d'électrodes implantées chirurgicalement. Les données expérimentales obtenues grâce à ces deux techniques ont mené à de nombreux recoupements et se sont souvent avérées complémentaires, bien que comme dans tous les domaines où la recherche est florissante, les controverses et les débats ne manquent pas.

De plus, certaines drogues comme les opiacées, la morphine par exemple, et la stimulation électrique de certains loci cérébraux représentent en elles-mêmes des récompenses suffisantes pour développer et maintenir des comportements d'auto-administration. Si, comme on l'a souvent suggéré, morphine et autostimulation agissent bel et bien sur le même substrat neurophysiologique, l'étude de leurs interactions promet d'être particulièrement révélatrice: le comportement d'autostimulation pourra constituer un indice sensible des effets de la morphine au niveau des structures cérébrales touchées. Quelques travaux ont déjà été effectués sur cette hypothèse et ont jeté les bases empiriques pour l'étude

des effets de la morphine sur l'autostimulation. Ils seront revus plus loin. Auparavant, il convient de préciser d'une part les principaux effets de la morphine sur la motivation, ou plus précisément sur les comportements motivés, et d'autre part, les principales caractéristiques du comportement d'autostimulation. Le rapprochement de ces deux champs de connaissances permettra de constituer un fond théorique et empirique à partir duquel il sera possible d'émettre des hypothèses intéressantes sur les effets combinés de l'administration de morphine et de la stimulation électrique du cerveau, et de dégager l'importance et la signification des études déjà réalisées sur ce sujet dans le contexte plus large d'une théorie de la motivation. L'importance attribuée à l'aspect positif du renforcement par la morphine est de plus en plus considérable dans les théories récentes sur la motivation à l'auto-administration; l'étude de l'autostimulation sous l'effet de la drogue semble l'outil privilégié pour explorer les mécanismes sous-jacents à ce renforcement positif.

Morphine et motivation

La morphine, principal alcaloïde dérivé de l'opium, tire son nom de celui du dieu du sommeil, Morpheus. Ce nom imagé, qui témoigne surtout de l'état d'euphorie tranquille et de somnolence observé depuis le siècle dernier chez les morphinomanes humains (voir Snyder, 1977), recouvre en fait une réalité très complexe que la recherche scientifique commence à peine à mettre au jour.

A côté des effets sédatifs et analgésiques pour lesquels elle fut d'abord utilisée en médecine, l'une des manifestations les plus frappantes des effets de la morphine, comme des opiacées en général d'ailleurs, est le besoin d'administration répétée qu'elle entraîne. L'établissement de cette habitude impérieuse est d'autant plus étonnant que la première expérience de la morphine est généralement aversive chez l'homme, comme chez les autres espèces

(Nichols, 1965; White, Sklar, & Amit, 1977). Cependant, en dépit d'une première expérience désagréable, des milliers de morphinomanes humains s'adonnent régulièrement à la drogue, et chez l'animal on a réussi à établir des comportements d'auto-administration, soit par voie orale, dans la nourriture ou le liquide (Nichols, 1965; Nichols & Davis, 1959; Nichols, Headlee, & Coppock, 1956; Wikler, Martin, Pescor, & Eades, 1963), soit par voie d'injection par catheter (Deneau, Yanagita, & Seevers, 1969; Pozuelo & Kerr, 1972; Thompson & Schuster, 1964; Weeks, 1961, 1962).

Il est pourtant difficile de conditionner un animal à l'auto-administration de morphine: le renforcement produit par la drogue ne se produit qu'au bout de plusieurs minutes, et il n'est pas toujours facile pour l'animal d'associer la réponse d'auto-administration à ce renforcement. Mais, une fois établi, le comportement d'auto-administration devient prééminent (Nichols, 1965, 1968; Thompson & Schuster, 1964). Chez les animaux de laboratoire comme chez les morphinomanes humains, la morphine devient un puissant

renforceur primaire (Deneau et al., 1969; Nichols, 1965), capable d'établir des conditionnements secondaires où la seringue (Spragg, 1940), le lieu (Beach, 1957a; Rossi & Reid, 1976; Spragg, 1940), la saveur amère (Stolerman & Kumar, 1970) associés à la morphine, ou encore un stimulus arbitraire comme une sonorité (Numan, Banerjee, Smith, & Lal, 1976), deviennent à leur tour sources d'un affect positif. Par exemple, Spragg (1940) relate que lorsque des chimpanzés habitués à la morphine sont privés de nourriture et de drogue pendant 48 heures, ils préfèrent leur seringue à de la nourriture.

Après plusieurs injections consécutives, on observe le développement d'une tolérance à la drogue, c'est-à-dire que, selon Seevers et Deneau (1963), l'effet produit par une dose donnée diminue progressivement ou, inversement, que l'on doit augmenter peu à peu le dosage, si l'on veut maintenir l'effet obtenu par la première administration. De plus, Seevers et Deneau décrivent un phénomène de dépendance qui se développe également au cours d'un traitement chronique. Cette dépendance se traduit surtout par le syndrome de retrait, soit un état d'hyperexcitabilité qui se manifeste lorsque l'administration cesse pendant plus d'une vingtaine d'heure. Ce syndrome d'abstinence ou de retrait comporte certains traits objectifs, tels que perte de poids, hyperactivité, nervosité, insomnie, "secousses de chien mouillé" chez le rat (Kumar, Mitchell, & Stolerman, 1971; Martin, Wikler, Eades, & Pescor, 1963;

Stolerman & Kumar, 1970; Thor & Teel, 1968), chair de poule chez l'humain (Snyder, 1977). Il se traduit subjectivement par des sentiments d'angoisse et de besoin impérieux d'une dose de morphine (Beach, 1957a; Nichols, 1965; Snyder, 1977). Un syndrome d'abstinence secondaire apparaît 72 heures après le retrait de la drogue; il est caractérisé par une prise de poids rapide, une augmentation de la température corporelle, du métabolisme et de la prise d'eau (Martin et al., 1963).

A partir des observations sur les morphinomanes humains, on a cru longtemps que l'effet principal de la morphine était une dépression généralisée de tout comportement. Wikler (1952) écrit que la morphine réduit ou abolit temporairement la faim, la douleur et l'appétit sexuel. Nichols (1965) va jusqu'à affirmer que la morphine peut "court-circuiter" les mécanismes de survie que représentent les drives et que, mieux encore, la sensation d'euphorie produite par les opiacées n'est en réalité que l'effet subjectif qui accompagne la réduction simultanée de plusieurs drives. Cependant, les données expérimentales recueillies chez plusieurs espèces animales démontrent que les effets de la morphine sont multiples et déterminés par une interaction fort complexe de facteurs divers: l'espèce du sujet, son degré de tolérance, la réponse observée, la dose administrée, et le temps écoulé entre le moment de l'administration et le test. Ces nombreux déterminants des effets de la morphine compliquent de beaucoup l'analyse des

données expérimentales sur le sujet et si, dans un rapport d'expérience, on inscrit bien en évidence l'espèce du sujet et la variable dépendante, les autres facteurs n'en sont pas moins importants bien qu'ils passent plus facilement inaperçus. La morphine a des effets qui varient d'heure en heure et de jour en jour, sur de multiples comportements, chez diverses espèces, et il est très important de ne pas limiter l'étude de ces effets aux quelques minutes qui suivent une injection, sous peine de s'exposer à des généralisations indues. Les chercheurs qui ont poursuivi leurs observations pendant plusieurs heures par jour, ou pendant plusieurs jours, s'accordent généralement à reconnaître les effets multiphasiques de la morphine, tant chez des animaux naïfs que chez des animaux tolérants.

Tatum, Seevers, et Collins (1929) affirment que la morphine produit à la fois une stimulation et une dépression dans le système nerveux, comme effet pharmacologique direct: la dépression domine pendant la première phase de l'action de la drogue, masquant ou annulant l'effet de stimulation, qui devient manifeste après que l'effet de dépression s'est dissipé. D'après Seevers et Deaneau (1963), la tolérance à la drogue ne se développe que sur l'effet dépressif, ce qui mène à une diminution, parfois à une disparition, et parfois même à un renversement des effets dépressifs observés originellement: c'est le cas, entre autres, pour la dépression de la motilité (Babbini et Davis, 1972) et pour l'effet

analgésique (Kayan, Woods, & Mitchell, 1971). Par contre le fait que la stimulation persiste après la disparition de l'effet dépressif incite à croire qu'il ne s'agit pas d'un phénomène en retour, mais bien d'une action directe de la drogue sur l'organisme.

Dès 1929, Tatum et al. avaient rapporté des effets stimulatoires sur divers comportements consommatoires et sur l'activité locomotrice chez plusieurs espèces après l'administration de morphine. Martin et al. (1963) soulignent l'importance de la dose administrée. Chez des rats naifs, ils rapportent trois sortes d'action: les doses de 15 à 30 mg/kg ont un effet excitatoire et augmentent l'activité spontanée; de 60 à 100 mg/kg, la morphine a un effet surtout dépressif; les doses de plus de 200 mg/kg produisent des convulsions. Chez des rats habitués, après le développement de la tolérance à l'effet dépressif, de hautes doses ont une action stimulatoire et augmentent l'activité spontanée. Cependant, ces observations doivent être nuancées. Une très faible dose (.3 à 10 mg/kg) administrée à des rats naifs stimule l'activité locomotrice spontanée (Beach, 1957b; Fog, 1970; Holtzman, 1976a; Katz & Steinberg, 1970; Oka & Hosoya, 1976, 1977), les réponses opérantes émises pour de la nourriture (McMillan & Morse, 1967; Thompson, Trombley, Luke, & Lott, 1970) et les réponses d'évitement (Holtzman & Jewett, 1971, 1972; McKearney, 1974, 1975) parfois jusqu'à 8 heures après l'injection. On note souvent une période de légère dépression précédant la stimulation même pour ces doses très faibles (Fog, 1970;

Oka & Hosoya, 1976). A partir de 20 mg/kg, on observe surtout une dépression de l'activité dans les premières heures qui suivent l'administration (Oka & Hosoya, 1976, 1977; Holtzman, 1976b), mais une stimulation se produit quand la dépression s'est dissipée (Holtzman, 1976b). Holtzman et Jewett (1971, 1972) rapportent cette même séquence de dépression suivie de facilitation sur des réponses d'évitement pour des doses de 2 à 8 mg/kg. Fog (1970) mentionne aussi qu'une dose de 20 à 100 mg/kg produit un état de catalepsie qui dure au moins 2 heures et que la répétition de fortes doses mène à des comportements stéréotypés: mâcher, lécher, mordre, etc.

Chez des chats (Wikler, 1944) et des rats (Kumar et al., 1971; Martin et al., 1963; Tatum et al., 1929) rendus tolérants, on observe généralement une période d'immobilité ou même de rigidité, à hautes doses, pendant la première heure après l'injection; puis succède une phase de fébrilité où l'on a pu observer des animaux surexcités manger voracement et boire avec avidité. Cet effet extrêmement puissant se produit en général 2 à 3 heures après l'injection d'une forte dose (100 à 200 mg/kg). Kumar et al. (1971) rapportent même que l'injection de 120 mg/kg à 10 heures du matin a renversé complètement le cycle circadien chez des rats tolérants. Après une heure d'immobilité suivie de quelques heures d'hyperactivité, les animaux reviennent graduellement à un comportement plus normal, passant parfois par une phase nocturne de

9
dépression, moins prononcée que la première. Beach (1957b) observe que, tout comme les drives tels la soif ou la faim, la morphine entraîne une augmentation de l'activité générale, et Kumar et al. (1971), aussi bien que Martin et al. (1963), mettent en évidence l'aspect spectaculaire et frappant de la stimulation simultanée des comportements consommatoires et de l'activité locomotrice spontanée. Martin et al. notent que les rats morphinisés à hautes doses explorent, marchent, se dressent sur leurs membres inférieurs et tournent en cercle plus que des rats contrôles. Pert et Sivit (1977) qui ont injecté de la morphine directement au nucleus accumbens chez des rats naifs, observent une augmentation progressive de l'activité motrice qui atteint son asymptote après 3 heures et est encore perceptible 6 heures après l'injection. De même une impressionnante hyperréactivité et un comportement moteur frénétique apparaissent à la suite d'infusions de morphine directement à la matière grise périaqueducatale (Jacquet & Lajtha, 1973, 1974) ou aux ventricules (Shizgal, Sklar, Brown, & Amit, 1977).

Holtzman (1976b) constate le développement d'une tolérance à l'effet excitatoire de la morphine sur l'activité locomotrice, contrairement à l'opinion de Seeyers et Deneau (1963). Cette tolérance a pour conséquences paradoxales de provoquer un glissement vers la droite de la courbe réponses/doses, mais aussi de faire monter le sommet de la courbe. C'est-à-dire, l'effet stimulant d'une dose donnée s'atténue progressivement et il faut administrer une dose plus élevée pour retrouver cet effet, mais alors la

stimulation de l'activité locomotrice spontanée est susceptible d'être encore plus prononcée qu'avec la dose initiale.

Thompson et Schuster (1964) ont observé les réponses opérantes de singes rhésus, 24 heures par jour pendant une période de 6 mois. Ces singes étaient maintenus dans des chaises spécialement équipées pour que les sujets puissent s'administrer une solution de morphine par voie intraveineuse, et pour qu'ils puissent presser un levier grâce auquel ils obtenaient leur nourriture et évitaient des chocs électriques. Thompson et Schuster ont pu démontrer que le comportement d'auto-administration était non seulement compatible avec les réponses instrumentales émises pour l'obtention de nourriture et l'évitement de chocs, mais que la disponibilité régulière de la morphine était une condition nécessaire au maintien d'un comportement adapté et efficace. En effet, les opérants se détérioraient rapidement si le singe était privé de morphine pendant 48 heures. D'autre part, Cook et Kelleher (1962) relatent des observations tendant à montrer que le comportement renforcé positivement serait plus sensible aux effets de la morphine que le comportement renforcé négativement.

Un grand nombre d'opérants, émis pour des renforçateurs divers ont été étudiés sous l'influence de la morphine, chez plusieurs espèces, sous différents programmes de renforcement. On a observé que, comme pour plusieurs drogues, la sensibilité à la morphine

diffère pour différentes espèces, les espèces supérieures étant généralement plus sensibles. Par exemple, Goldberg, Morse, et Goldberg (1976) rapportent que le singe-écureuil est dix fois plus sensible que le pigeon. Ces différences de sensibilité mises à part, il semble que la morphine agisse essentiellement de la même manière chez des espèces très différentes. On a rapporté, dans les premières heures après une injection, une diminution proportionnelle à la dose des réponses opérantes, chez le singe écureuil (Byrd, 1976; Goldberg et al., 1976; McKearney, 1974), le rhésus (Woods, 1969; Woods & Schuster, 1971); le babouin (Byrd, 1975), le rat (Babbini & Davis, 1972; Babbini, Gaiardi, & Bartoletti, 1976) le chat (Djahanguiri, Richelle, & Fontaine, 1966) et le pigeon (McMillan & Morse, 1967). Au cours d'un traitement chronique, chez le rat (Babbini et al., 1976; Tsou, 1963), le chat (Djahanguiri et al., 1966) et le pigeon (McMillan & Morse, 1967), on a observé l'atténuation et l'élimination de l'effet dépressif suivies d'une augmentation progressive du débit des réponses instrumentales bien au-dessus du niveau opérant.

On a pu montrer aussi que les effets de la morphine sur une réponse donnée peuvent être affectés par de multiples facteurs environnementaux comme les contingences attachées à la réponse (Byrd, 1976; Holtzman & Jewett, 1972; McKearney, 1974, 1975), le programme de renforcement (McKearney, 1974; Thompson et al., 1970; Woods, 1969), le débit de réponses (McKearney, 1974; McMillan &

Morse, 1967), ou même le milieu d'élevage (Katz & Steinberg, 1970).

Ces observations sont difficilement réconciliables avec l'affirmation que la morphine a un effet uniforme de dépression sur le comportement en général, et sur les drives en particulier. Au contraire, Kumar et al. (1971) croient que l'association répétée de la morphine avec la restauration du comportement normal chez des animaux habitués peut intensifier la valeur de récompense de la drogue.

On sait depuis longtemps que l'administration passive de la drogue, même si elle crée la dépendance physique, ne crée pas l'habitude de l'auto-administration: il faut que le sujet émette une réponse opérante d'auto-administration pour développer l'habitude de la drogue (Nichols, 1965, 1968; Stolerman & Kumar, 1970). Beach (1957b) a montré d'autre part que l'attrait des stimuli associés à la morphine est indépendant du fait que l'animal ait récemment reçu sa dose ou non. On sait aussi qu'il n'est pas nécessaire d'établir une dépendance physique préalable pour réussir à entraîner un animal à s'auto-administrer de la morphine (Deneau et al., 1969; Kumar, Steinberg, & Stolerman, 1968, 1969; Stolerman & Kumar, 1970), et on a pu entraîner des animaux à s'auto-administrer des doses trop faibles pour permettre le développement de la dépendance physique (Weeks & Collins, 1971). En fait, de nombreux chercheurs croient que la dépendance physique n'est ni nécessaire ni suffisante au développement de l'habitude de l'auto-administration. Au contraire, ils supposent que la valeur de renforcement

de la drogue est uniquement positive: elle proviendrait de l'état d'euphorie qui suit l'injection et non d'une réduction de l'état de besoin physiologique accompagnant l'abstinence. L'étude des effets euphorisants des narcotiques prend donc une importance considérable pour la compréhension de la morphinomanie chez l'humain (Hofman & Hofman, 1975).

Beach (1957a) propose que l'effet de récompense de la morphine soit rapproché des propriétés renforçatrices de la saccharine ou de la stimulation sexuelle sans éjaculation. Amit, Corcoran, et White (Note 1) affirment que l'effet de récompense des drogues auto-administrées par les animaux repose sur la stimulation pharmacologique directe des mécanismes nerveux du renforcement. De même Wauquier et Niemegeers (1976) proposent que la morphine augmente la sensibilité des structures nerveuses responsables des mécanismes du renforcement. Collier (1969) pense aussi que les agents addictifs peuvent modifier l'organisation des systèmes qui sous-tendent les fonctions d'émotion, de motivation et de renforcement.

On a souvent proposé, comme substrat neurologique de cet effet, la région de l'hypothalamus dont l'importance pour l'émotion et la motivation est bien connue: en plus de la régulation des comportements ingestifs, l'hypothalamus est étroitement impliqué dans les mécanismes émotifs (Grossman, 1966; Milner, 1970). Plus spécifiquement, Kumar et al. (1971) pensent que le besoin des narcotiques est dû à une perturbation d'activité dans les voies

hypothalamiques de la récompense. Kerr et Pozuelo (1971) ont explicitement suggéré que la morphine exerce son influence motivante sur des régions très limitées du système nerveux central et que l'auto-administration peut être comparée à une faim ou une soif pathologique. Ils ont réussi à réduire l'intensité des symptômes d'abstinence et à abolir la tolérance chez des rats recevant de hautes doses grâce à des lésions du noyau ventro-médian de l'hypothalamus. Ils infèrent que le noyau ventro-médian est ou bien un site critique, ou bien un relais pour les mécanismes de la dépendance physique. Le rôle de l'hypothalamus dans l'émotion leur fait supposer aussi qu'il est le site sous-jacent à la dépendance psychologique.

De même, Amit, Corcoran, Amir, et Urca (1973) croient que l'auto-administration d'une drogue est un comportement consommatoire et régulateur et est donc vraisemblablement sous le contrôle de l'hypothalamus. Ils montrent en effet que l'intégrité anatomique des régions ventrales de l'hypothalamus est critique pour l'auto-administration par voie orale: les lésions de la région ventrale de l'hypothalamus latéral empêchent l'instauration des comportements d'auto-administration parce qu'elles dérèglent, selon eux, un système sensible aux propriétés renforçantes de la morphine. Nelsen et Kornetsky (1972) ont montré, par électro-encéphalogramme, qu'une dose unique de morphine fait augmenter l'activité fonctionnelle dans l'hypothalamus latéral. Snyder

(1977) souligne que l'amygdale, le corps strié et l'hypothalamus, structures qui sous-tendent les comportements émotifs, sont bien pourvus en "récepteurs d'opiacées", et propose que ces régions interviennent dans les effets d'euphorie des opiacées plutôt que dans leurs effets analgésiques.

Amit et al. (Note 1) énoncent l'opinion que les effets de la morphine relèvent directement de l'activité des systèmes catécholaminergiques qui seraient d'après eux le substrat du renforcement: la morphine est un renforçateur pharmacologique. Amit et al. (1973) notent eux aussi que plusieurs systèmes monoaminergiques passent par l'hypothalamus et infèrent que le mécanisme hypothétique qui répond aux effets renforçants de la morphine est monoaminergique. On a par ailleurs associé la dépendance à des niveaux accrus de catécholamines (Sloan, Brooks, Eisenman, & Martin, 1962). Pour leur part, Pozuelo et Kerr (1972) ont montré que des lésions du faisceau nigrostriatal ou l'administration d'AMPT, deux procédés qui diminuent les quantités de catécholamines cérébrales, abolissent l'auto-administration spontanée de morphine et réduisent les symptômes de retrait chez le singe rhésus.

Plus précisément, Davis et Smith (1972) suggèrent que les récepteurs noradrénergiques sont sous-jacents au renforcement par les opiacées. Par contre, Pozuelo et Kerr (1972) croient que les effets de l'AMPT et des lésions du faisceau nigrostriatal indiquent plutôt une participation de la dopamine comme facteur crucial de

la dépendance physique et psychologique. D'autre part, Oka et Hosoya (1977) suggèrent que les catécholamines président du moins en partie à l'augmentation d'activité locomotrice due à la morphine, quoique les mécanismes précis soient encore difficiles à établir.

Autostimulation électrique du cerveau et motivation

La stimulation électrique, au moyen d'électrodes, de certaines zones du cerveau peut produire l'émission de certains comportements, de la simple contraction musculaire, jusqu'à la recherche élaborée d'un renforçateur particulier (Milner, 1970). Cette technique a été longtemps utilisée en parallèle avec les études des effets de lésions cérébrales. Les effets de ces deux procédés se sont souvent avérés complémentaires, les uns étant l'image inversée des autres. On a pu ainsi confirmer par deux voies concurrentes le rôle des structures visées dans les comportements à motivation.

En outre, il y a plus de 20 ans, Olds et Milner (1954) et Delgado, Roberts, et Miller (1954) ont montré que cette stimulation électrique du cerveau pouvait être soit recherchée soit évitée activement par un animal, selon l'espèce et la zone cérébrale stimulée. Cette découverte souleva immédiatement beaucoup d'intérêt puisqu'elle permettait de stimuler directement et sans intermédiaire des zones limitées du cerveau, en particulier les "centres du plaisir" dont parlaient Olds et Milner (1954), c'est-à-dire le

substrat nerveux de la motivation. Cette approche connut avec la temps de nombreux raffinements; on remplaça peu à peu l'idée de "centres" du plaisir ou de la motivation par la conception de circuits moins localisés; on explora le cerveau de différentes espèces à la recherche de ces circuits; enfin l'intérêt des chercheurs pour l'autostimulation ne s'est jamais démenti. Dans leur récent article sur la psychophysiologie moderne, Mogenson et Phillips (1976) y consacrent des chapitres à part, soulignant l'influence prépondérante de ce paradigme sur le développement des idées actuelles sur la motivation et le renforcement.

Le comportement d'autostimulation a été étudié chez de nombreuses espèces, du pigeon (Goodman & Brown, 1966) à l'homme (Bishop, Elder, & Heath, 1964; Heath & Mickle, 1960; Sem Jacobsen & Torkildsen, 1960), comme renforçateur de divers opérants. La stimulation électrique du cerveau apparut dès le début comme un renforçateur très puissant, pouvant établir une réponse instrumentale presque immédiatement ou après un minimum d'essais. J. Olds (1958a) rapporte qu'un animal muni d'électrodes implantées dans les régions appropriées peut s'autostimuler frénétiquement et continuellement pendant plusieurs heures, souvent jusqu'à l'épuisement physique, négligeant de boire et de manger, même au mépris de ses besoins grandissants.

Les comportements d'autostimulation furent très tôt associés aux drives primaires. La stimulation d'un même site cérébral pouvait en effet mener soit à une réponse appétitive ou consommatoire, soit à l'autostimulation (Caggiula & Hoebel, 1966; Hoebel &

Teitelbaum, 1962; Margules & Olds, 1962; Mogenson & Stevenson, 1966). J. Olds (1958b) a effectué des recherches sur la relation entre certains drives et de débit de stimulation de certaines zones du cerveau. Il rapporte que les débits de réponses pour la stimulation cérébrale augmentent ou diminuent, selon les structures visées, avec la manipulation des drives primaires. Certaines structures sont plus ou moins sensibles à la privation de nourriture, d'autres à la privation de liquide, d'autres enfin aux fluctuations d'androgènes. De plus, il observe une corrélation négative entre les variations de débits enregistrées au niveau de différentes structures à la suite de la manipulation d'un drive donné. Olds conclut à l'existence de centres de la récompense localisés et spécifiques à chaque drive. Il met également en évidence l'importance de l'hypothalamus comme site privilégié pour l'autostimulation et pour la médiation des drives.

Donc, d'une part, la stimulation d'une certaine région du cerveau peut susciter le comportement associé à un drive donné (manger, boire, copuler), et d'autre part, la présence dans l'organisme de l'un de ces drives facilite ou inhibe sélectivement l'autostimulation de certaines structures ou de certaines régions du cerveau.

Cependant, l'un des aspects frappants des études sur l'autostimulation est qu'elles utilisent des animaux rassasiés. Les expériences sur l'autostimulation ont montré qu'une récompense puissante en l'absence de besoin exerce une forte influence sur

la motivation. Seward, Uyeda et Olds (1959) ont suggéré que le renforcement par autostimulation puisse être considéré comme "un cas pur de motivation incentive", et plus récemment, Mogenson et Phillips (1976) ont proposé que la stimulation électrique du cerveau active non pas nécessairement les circuits correspondant aux drives mais plutôt les mécanismes nerveux qui transmettent normalement les stimuli incitatifs associés à la motivation en général, et en particulier aux comportements consommatoires. Ainsi les travaux sur l'autostimulation peuvent éventuellement contribuer à clarifier les bases motivationnelles des comportements indépendants des besoins physiologiques comme par exemple les bases motivationnelles de l'auto-administration compulsive de drogues comme la morphine, où le rôle de la dépendance physique n'est pas décisif.

Comme pour la morphine, dont on a dit qu'elle constituait une stimulation pharmacologique (Amit et al., Note 1), les recherches sur les mécanismes nerveux qui sous-tendent l'autostimulation ont peu à peu convergé vers le faisceau médian prosencéphalique, et plus précisément vers les voies catécholaminergiques (Mogenson & Phillips, 1976). Davis et Smith (1977) rappellent que la dépression de la synthèse des catécholamines ou la destruction des neurones catécholaminergiques supprime souvent l'autostimulation. Stein (1966), puis Stein et Wise (1969) ont proposé une théorie de la récompense basée sur l'importance des voies noradrénergiques. German et Bowden (1974) ont également affirmé que les

systèmes catécholaminergiques du cerveau sous-tendent la récompense par stimulation électrique du cerveau et, par extension, la récompense en général. A partir de ses recherches en autostimulation, Milner (1975, 1976) suggère que la réception d'un renforçateur, stimulation du cerveau ou autre, active des voies catécholaminergiques qui, à leur tour, exercent une action inhibitrice sur un système inhibitoire situé dans le télencéphale; par conséquent, la réponse précédant le renforcement est libérée de l'inhibition et peut être répétée.

Ces spéculations ont soulevé des réticences nombreuses. Le rôle et l'importance des différentes catécholamines sont toujours controversés (Clavier, Fibiger, & Phillips, 1976); de plus, d'autres médiateurs peuvent également intervenir dans les mécanismes de récompense (Miliaressis, Bouchard, & Jacobowitz, 1975). Cependant, la vigueur du débat témoigne par elle-même de la valeur de l'autostimulation comme instrument d'exploration du substrat nerveux de la motivation.

Morphine et autostimulation électrique du cerveau

Le parallèle entre les effets de la stimulation électrique du cerveau et ceux de l'administration de morphine peut être dessiné à plusieurs niveaux. Leurs puissantes propriétés renforçatrices, la possibilité d'auto-administration, les effets sur les comportements ingestifs, le substrat neurophysiologique présumé

commun, sont autant de sources de rapprochement possibles. Wauquier et Niemegeers (1976) postulent que la morphine augmente la sensibilité des structures responsables des mécanismes de renforcement et en particulier des structures réglissant les propriétés motivantes ou renforçantes de la stimulation du cerveau. La même idée a été énoncée par Bush, Bush, Miller, et Reid (1976), Farber et Reid (1976), Glick, Marcasani, Zimmerberg, et Charap (1973), Kumar et al. (1971), Marcus et Kornetsky (1974), M. E. Olds (1976), Rossi et Reid (1976), parmi bien d'autres. D'un point de vue subjectif, Esposito et Kornetsky (1977) notent d'après les observations de Sem Jacobsen et Torkildsen (1960), que les impressions des patients recevant de la stimulation électrique dans diverses régions du cerveau ressemblent étrangement aux descriptions de l'état d'euphorie dû à la morphine chez des habitués. Cependant, Heath (1964), qui a également observé les effets de la stimulation électrique sur des sujets humains, rapporte des élévations d'humeur qui ne ressemblent pas aux réactions des habitués aux drogues. Amit et al. (Note 1) affirment pour leur part, que l'effet de récompense repose dans les deux cas sur l'activation des systèmes catécholaminergiques centraux.

Ces rapprochements, s'ils s'avèrent justifiés, permettent de voir dans les fluctuations du comportement d'autostimulation, après injection de morphine, un indice révélant les fluctuations de sensibilité du substrat nerveux de la motivation et du

renforcement. S'il est vrai que la morphine agit principalement sur certaines structures cérébrales ou certains types de neurones, le comportement d'autostimulation de ces loci devrait être particulièrement sensible à l'administration de morphine, par comparaison avec d'autres comportements n'impliquant pas directement les neurones touchés.

La première étude des effets de la morphine sur l'autostimulation fut réalisée par Olds et Trayvis (1960). Leur but était de voir comment différentes drogues, dont la morphine, affectent les débits d'autostimulation de différentes structures cérébrales: hypothalamus, tegmentum et région septale. Ils ne rapportent qu'une seule observation de 48 minutes dans l'heure qui suit l'injection d'une dose de 7 mg/kg à des rats non tolérants. Ils observent que la morphine a un effet principalement dépressif sur la stimulation à tous les sites considérés, quoique de très légers effets facilitatoires soient parfois observés dans la zone tegmentaire. Ils concluent que la morphine inhibe l'autostimulation à des doses qui ne produisent pas une désorganisation généralisée du comportement, et laissent entendre que, comme pour la chlorpromazine, la morphine peut atténuer les drives associés aux renforceurs positifs. Cette idée fut reprise par M. E. Olds (1976) qui, après avoir testé pendant 90 minutes immédiatement après l'injection à des rats naifs de doses entre 1,25 et 5 mg/kg, conclut que la morphine a un effet de suppression relatif à la dose sur le comportement d'autostimulation hypothalamique et que, puisque ces

doses n'entraînent aucune incapacitation motrice, la morphine modifie négativement les propriétés renforçantes de la stimulation. Cependant, M. E. Olds note que le maximum d'effet dépressif se produit 30 minutes après l'injection et que, de 75 à 90 minutes après l'administration, l'effet est insignifiant. Or, Oka et Hosoya (1976) rapportent une séquence semblable de dépression de l'activité motrice, s'atténuant progressivement pendant la première heure après une dose de 5 mg/kg, pour se transformer en facilitation durant la seconde heure. On peut donc se demander si la suppression du comportement d'autostimulation ne reflète pas tout simplement une baisse généralisée de l'activité motrice, même sans incapacitation. Olds note en effet que ses rats étaient immobiles. D'autre part, elle rapporte des débits augmentés chez certains rats morphinisés; chez certains autres, par contre, l'intensité de courant minimum nécessaire pour l'apparition de l'autostimulation a augmenté après l'injection.

Plus tard, la conception d'effets purement suppressifs de la morphine sur l'autostimulation dut être nuancée à partir des résultats de Adams, Lorens, et Mitchell (1972) et Lorens et Mitchell (1973) qui ont effectué des tests d'autostimulation prolongés: 10 minutes au début de chaque heure, 6 heures par jour après des injections quotidiennes de morphine durant 5 jours consécutifs. Leurs données révèlent une dépression du comportement d'autostimulation immédiatement après l'injection, d'autant plus profonde et

plus prolongée que la dose de morphine administrée est grande (5, 10, ou 20 mg/kg par jour). Pourtant, cet effet de dépression est suivi d'un effet de facilitation variant également avec la dose: l'effet lié à une dose faible se produit plus tôt mais avec moins d'amplitude que l'effet lié aux doses plus fortes. De plus, d'un jour à l'autre, les effets dépressifs diminuent graduellement en intensité et en durée, quelle que soit la dose, et l'effet facilitatoire se produit de plus en plus tôt après l'injection. On rapporte encore que, même si la dose injectée quotidiennement reste la même pendant les 5 jours d'administration, l'effet d'excitation augmente en amplitude de jour en jour et continue d'augmenter même après la disparition de la phase dépressive. D'après Lorens et Mitchell, l'effet de la morphine sur l'autostimulation hypothalamique peut donc être qualifié de biphasique, avec au départ une phase de dépression plus ou moins prononcée et prolongée selon la dose et le degré de tolérance de l'organisme, suivie d'une phase de facilitation dont l'amplitude augmente à mesure que les injections sont répétées et dont le sommet apparaît entre 2 et 4 heures après l'injection. En général, les effets de la drogue sont minimes 6 heures après l'injection. Une tolérance aux effets de la drogue se développe donc manifestement, mais ne supprime que la phase de dépression. Non seulement l'effet facilitatoire ne s'atténue pas mais l'animal semble au contraire devenir de plus en plus sensible après cinq injections d'une même dose, un effet qu'on pourrait qualifier d'anti-tolérance. L'évolution de cette

facilitation au-delà de 5 jours reste à déterminer. Il faut noter de plus que Adams, Lorens, et Mitchell (1972), de même que Lorens et Mitchell (1973) testaient leurs animaux à des intensités fixées à 80 μ A au-dessus du seuil d'intensité soutenant l'autostimulation. Leur critère de seuil était le maintien d'un comportement d'autostimulation ne dépassant pas 200 réponses en 10 minutes, au cours des jours précédant les injections de morphine. En testant à une intensité très près du seuil d'autostimulation, ils maximisaient ainsi leurs chances d'observer à la fois des effets facilitatoires et des effets dépressifs.

Ces observations ne sont pas sans rappeler celles de Holtzman (1976b), de Kumar et al. (1971), de Martin et al. (1963), et de Oka et Hosoya (1976), qui avec des doses comparables ou beaucoup plus élevées, ont observé les mêmes phases de dépression et de facilitation sur l'activité locomotrice et les comportements consommatoires, et ont décrit le développement de phénomènes de tolérance tout-à-fait similaires. Cependant, Lorens et Mitchell (1973) tenaient à s'assurer que leurs résultats sur l'autostimulation ne pourraient pas être expliqués uniquement à partir des effets non spécifiques de la morphine sur l'activité générale.

Ils ont donc soumis leurs animaux à un test d'activité spontanée: leurs rats étaient placés dans des roues de Wahmann entre chaque test de 10 minutes d'autostimulation. Les expérimentateurs ne notent aucune corrélation entre la mesure d'activité motrice,

le nombre de tours dans la roue, et le débit d'autostimulation. Cependant, il faut noter que tous leurs animaux ont montré un déclin d'intérêt considérable d'heure en heure, et d'un jour à l'autre, de sorte que le nombre de révolutions approchait le point zéro dès les premières heures de l'expérience. Il est évidemment difficile de montrer un effet dépressif avec une base de comparaison aussi basse. De plus, la roue peut ne pas correspondre aux types de comportements les plus facilités par la morphine (Martin et al., 1963). Cependant, quelques signes d'activité accrue se manifestent de temps à autre chez les rats morphinés de Lorens et Mitchell, par comparaison avec le groupe contrôle. On comprend qu'avec une mesure aussi peu sensible, on n'ait pas observé de corrélation directe avec les larges variations de l'autostimulation. La possibilité que les effets de la morphine sur l'autostimulation hypothalamique soient réductibles à ses effets non spécifiques (dépressifs et facilitatoires) sur l'activité générale ne peut donc pas être écartée et il n'est pas définitivement démontré que la morphine a un effet de sensibilisation particulier sur l'hypothalamus.

D'autre part, les résultats de Lorens et Mitchell (1973) sur l'autostimulation hypothalamique ont été depuis plusieurs fois confirmés. Bush et al. (1976), qui ont observé des rats pendant 20 jours, 1, 4, et 23 heures après l'injection de doses de 10 et 15 mg/kg, confirment les observations de Lorens et Mitchell et

ajoutent que l'effet facilitatoire ne décroît pas même au bout de 20 jours. Ils observent de plus que les débits de réponses sont légèrement diminués 23 heures après l'injection. Par contre, Glick et Rapaport (1974) ont rapporté un effet de tolérance atténuant la facilitation aussi bien que la dépression de l'autostimulation, après 4 jours d'administration de doses faibles (1,25 mg/kg). Ils notent aussi que la phase initiale de dépression n'apparaît pas avec des doses très basses, mais que les débits sont immédiatement augmentés. Cette observation est en contradiction avec celles de M. E. Olds (1976), et de Holtzman (1976a) qui ont observé une dépression des débits d'autostimulation avec des doses comparables ou même plus faibles. Malheureusement, ces deux dernières études n'ont pas testé assez longtemps après l'administration pour déterminer si une facilitation de l'autostimulation apparaîtrait après la phase de dépression.

Bush et al. (1976) ont également testé des rats pendant 20 jours d'injections d'une dose de morphine croissant quotidiennement (de 5 à 100 mg/kg, ou de 10 à 200 mg/kg). Ils rapportent une dépression continue de l'autostimulation pendant les 20 jours, à 1, 4, et 23 heures après l'injection. Cependant, ils n'ont pas testé leurs rats pendant plusieurs jours à la dose maximale. Il n'est donc pas exclu qu'une fluctuation biphasique des débits, semblable à celle observée à des doses plus basses, survienne au cours d'un traitement prolongé à haute dose.

Pour leur part, Wauquier, Niemegeers, et Lal (1974) croient que la suppression de l'autostimulation par la morphine peut être simplement due à une incapacitation motrice, associée à la catatonie narcotique, contrairement à l'idée soutenue par M. E. Olds (1976). Ils observent que, puisque les effets catatoniques de la morphine peuvent être renversés par une injection de naloxone, la réapparition de l'autostimulation qu'ils ont observée après une injection de naloxone peut être considérée comme le résultat du rétablissement des fonctions motrices. Cependant, il demeure entièrement possible que la morphine agisse de façon directe sur les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent l'autostimulation pour produire une suppression de l'effet de récompense.

La même idée a été reprise et complétée par Wauquier et Niemegeers (1976) qui ont testé l'autostimulation hypothalamique pendant 60 minutes immédiatement après une injection de 2,5 à 20 mg/kg de morphine. Ils notent une diminution suivie d'une augmentation des débits pour les doses inférieures à 10 mg/kg. A 20 mg/kg, l'effet était purement dépressif. Ils observent aussi la catatonie chez leurs rats à toutes les doses administrées. Ils évaluent la dose effective pour l'analgésie à 7,85 mg/kg, pour la catatonie à 11,8 mg/kg, et pour la suppression de l'autostimulation à 16,4 mg/kg. Aux doses qui ne produisent pas d'incapacitation, ils ont observé une facilitation. Ils concluent que puisque la dose qui supprime l'autostimulation est plus élevée que celles qui entraînent l'analgésie et la catatonie, l'inhibition de l'autostimulation

peut être due à des effets non spécifiques sur l'activité, c'est-à-dire une incapacitation motrice, et non à la valeur de renforcement de la stimulation. Ils ajoutent d'autre part que la facilitation de l'autostimulation qui suit une injection de morphine peut être attribuée à une sensibilisation des structures qui sous-tendent la valeur de récompense de la stimulation.

D'autre part, l'hypothèse que la morphine puisse faciliter l'autostimulation grâce à son effet analgésique en annulant l'aspect aversif éventuel de la stimulation du cerveau a été infirmée par Farber et Reid (1976) qui montrent que la facilitation de l'autostimulation ne se produit pas à la suite d'une dose de morphine si la stimulation positive est administrée en combinaison avec une stimulation aversive. Bien au contraire, les rats semblent alors devenir hyperalgésiques et perdent même tout intérêt dans la stimulation positive. Les débits de réponses pour la combinaison de stimulation positive et aversive sont significativement plus bas pour un groupe de rats morphinisés que pour un groupe contrôle.

Non seulement le débit de réponses peut être sensible à l'administration de morphine, mais si l'effet de la drogue est bien de modifier la sensibilité des structures affectées, on doit également s'attendre à observer des variations des seuils de courant qui pourront soutenir un comportement opérant.

Marcus et Kornetsky (1974) ont étudié les effets de la morphine sur les seuils d'intensité pour la stimulation électrique positive (au niveau de l'hypothalamus) et aversive (au niveau

de la formation réticulaire mésencéphalique). Ils rapportent que chez des rats non tolérants, des doses de 4 et 8 mg/kg abaissent les seuils positifs pour l'autostimulation de 10 à 30%. La sensibilité à ce type de stimulation semble donc augmentée légèrement. Des doses de 12 mg/kg étaient sans effet sur les seuils positifs. Des doses de 4 et 12 mg/kg élèvent de 5 à 50% les seuils pour l'émission d'une réponse d'évitement d'un choc aversif. Malheureusement, Marcus et Kornetsky ont limité leurs observations à la première demi-heure après l'injection et n'ont testé leurs trois sujets qu'une fois. Il est donc impossible de connaître l'évolution dans le temps, d'heure en heure et de jour en jour, des effets de la morphine sur les seuils d'autostimulation ou d'évitement des chocs aversifs.

Marcus et Kornetsky supposent que la morphine diminue l'excitabilité de la formation réticulaire, dont la stimulation est aversive, et que cet effet est lié à ses propriétés analgésiques. Inversement, la morphine accroît, d'après eux, l'excitabilité des voies centrales de la récompense. Toute stimulation afférente, produite électriquement ou non, y produit donc plus d'effet que chez un animal non morphinisé. Cette augmentation de sensibilité produite par la morphine peut être associée à l'euphorie ressentie par les morphinomanes humains, encore que ces derniers s'auto-administrent généralement des doses très fortes comparativement à celles qui sont le plus souvent injectées dans les études sur l'autostimulation, compte tenu des différences de sensibilité

entre les espèces.

Wauquier et Niemegeers (1976) rapportent qu'ils ont observé une facilitation des taux de réponses, avec des doses correspondant à celles qui abaissent les seuils, une heure après l'administration. Pour sa part, M. E. Olds (1976) n'a noté que des augmentations des seuils pour l'autostimulation hypothalamique, directement reliées à la dose (de 1,25 à 5 mg/kg) dans les 80 minutes après l'injection chez des rats naifs. Cependant, elle rapporte d'occasionnelles augmentations de débits chez certains rats, à côté de larges effets suppressifs chez la plupart des animaux.

Récemment, Esposito et Kornetsky (1977) ont étudié les variations des seuils pouvant soutenir l'autostimulation hypothalamique chez des rats rendus tolérants par plusieurs jours d'injections quotidiennes. Ils rapportent que l'abaissement des seuils d'intensité enregistré à la suite des doses faibles (1 à 4 mg/kg) environ 90 minutes après la première injection ne s'atténue pas même au bout de 27 jours d'administration quotidienne d'une dose croissante. Bien au contraire, des doses plus élevées (6 mg/kg) qui le premier jour d'injection avaient provoqué des élévations des seuils chez certains rats, finissaient par abaisser significativement les seuils après plusieurs semaines d'injections. Ces baisses de seuils atteignaient parfois près de 50% chez certains rats. Encore une fois, il s'avère que l'effet facilitatoire ne manifeste pas de tolérance, mais l'effet dépressif sur le comportement s'atténue peu à peu. Esposito et Kornetsky croient que

l'abaissement des seuils peut être rapproché des propriétés euphorisantes des opiacées chez l'homme: tout comme l'abaissement des seuils, les altérations positives enregistrées sur l'humeur des morphinomanes dans les premières minutes après l'injection ne connaissent pas de tolérance. Esposito et Kornetsky pensent aussi que cet effet peut être lié à la synthèse accélérée des catécholamines qui suit un morphinisme prolongé.

Il semble à première vue que l'évaluation des seuils soit une mesure plus fiable que l'établissement des débits de réponses, comme indice de la sensibilité du substrat nerveux affecté par la morphine. En effet, le débit de stimulation n'est pas toujours un index sûr de la valeur de récompense de la stimulation délivrée au cerveau (Valenstein, 1964). De plus, les drogues peuvent agir sur l'exécution même de la réponse opérante; c'est un effet indiscutable de la morphine dans bien des cas. Les effets de la drogue sur la performance de la réponse, sur le système moteur en particulier, peuvent être facilement confondus avec ses effets sur la récompense. On peut croire que les seuils soient moins susceptibles de varier à cause d'une facilitation non différenciée de toute l'activité motrice: idéalement un animal qui répond pour une valeur de courant moins élevée après morphinisation ne répondra pas nécessairement à un rythme accéléré à tous les degrés testés. Pourtant, si une facilitation motrice spécifique s'exerce sur le comportement, elle risque d'élever tous les scores enregistrés aux différentes valeurs de courant testées, c'est-à-dire

de faire glisser vers le haut la courbe courant/réponses. Ce glissement, surtout si la pente d'extinction est graduelle avec la diminution des valeurs de courant, peut faire croire à une baisse de seuil plus ou moins importante. En effet, le point où le nombre de réponses franchira le critère établi pour la détermination du seuil sera déplacé vers les valeurs moindres. La Figure 1 (a) illustre cet effet.

Les modestes diminutions de seuil (10 à 30%) pour la stimulation positive rapportées par Marcus et Kornetsky (1974) prêtent à ce genre de critique. Il faut se souvenir aussi que la réponse opérante dans cette expérience consistait pour les rats à actionner une petite roue, dans une boîte où les animaux n'avaient rien d'autre à faire. De plus une seule réponse enregistrée à une intensité donnée était considérée comme un résultat positif pour cette intensité et entraînait la présentation d'une nouvelle valeur de stimulation et le début d'un nouvel essai ("discrete trial procedure"). L'influence éventuelle d'une facilitation motrice aspécifique avait donc toutes les chances de faire varier les seuils. Chez Esposito et Kornetsky (1977), les abaissements de seuils sont parfois plus importants, mais la réponse opérante est la même que chez Marcus et Kornetsky (1974), une seule réponse par essai représentant un résultat positif. Les résultats s'attirent donc la même critique.

L'intérêt d'une mesure de seuil est de démontrer clairement que le sujet réalise une discrimination entre les diverses valeurs

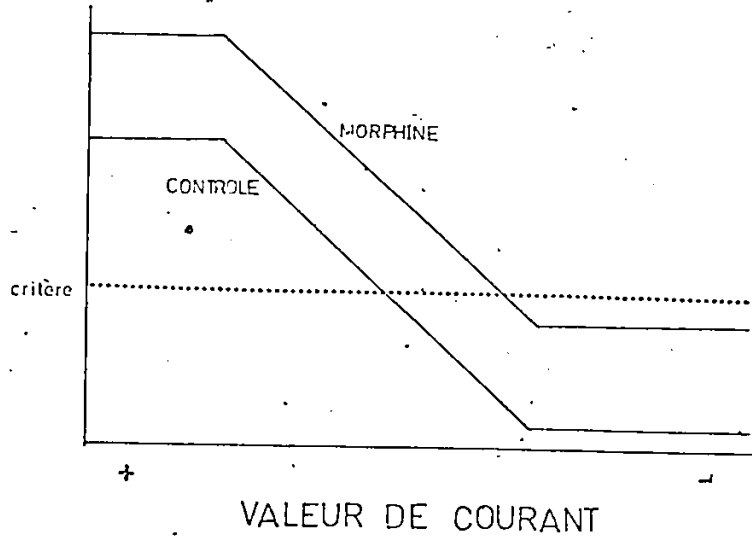
Figure 1. Diagramme illustrant deux effets possibles de la morphine sur les seuils d'autostimulation.

- (a) Facilitation non spécifique des taux de réponses à toutes les fréquences testées.
- (b) Facilitation spécifique des taux à certaines fréquences avec extinction complète au-delà du seuil.

Une flèche verticale indique la différence essentielle entre ces deux effets, c'est-à-dire le comportement aux valeurs de courant au-delà du seuil.

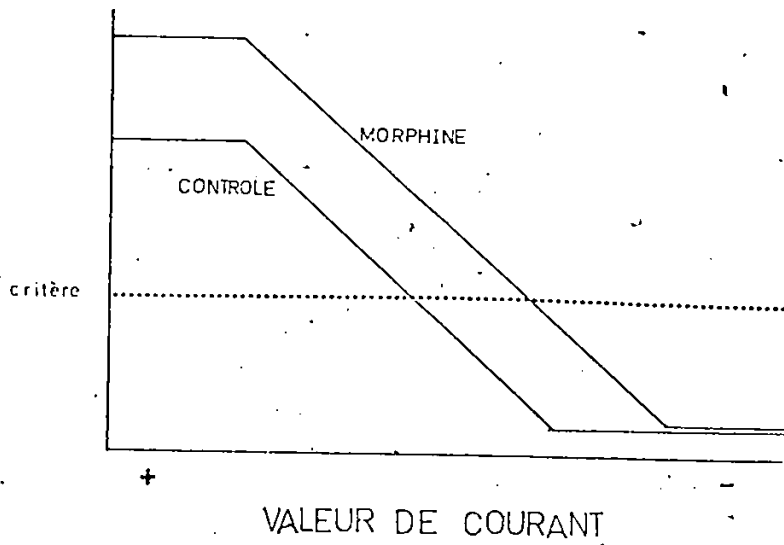
a

NOMBRE DE REPONSES



b

NOMBRE DE REPONSES



de stimulation électrique qui lui sont présentées. Au-dessus d'une certaine valeur, il répond à une fréquence de demandes supérieure à un critère donné qui permet d'inférer que la stimulation représente une récompense suffisante. Au-dessous de cette valeur il ne répond pas, ou répond à un niveau très bas que l'on peut qualifier de "bruit". Il est donc important lorsqu'on utilise une mesure de seuil de montrer cette discrimination entre deux valeurs de stimulation, dont une est renforçante et la suivante ne l'est pas. De plus, quand on administre une drogue comme la morphine qui cause une facilitation motrice, il faut bien montrer l'extinction éventuelle du comportement au-delà du seuil. Si la morphine augmente les débits à tous les niveaux testés et empêche ou retarde l'extinction (Figure 1 a), il est impossible d'attribuer sans équivoque les changements de seuils à des changements de la valeur de récompense de certains paramètres. Si au contraire la morphine augmente les débits jusqu'à des valeurs de courant plus basses que le seuil établi avant morphinisation, mais sans adoucir la pente d'extinction, et sans augmenter le niveau du "bruit" au-delà de la nouvelle valeur-seuil, on a clairement montré un effet spécifique de la morphine sur les seuils (Figure 1 b).

En somme, bien que les variations du comportement autostimulatoire paraissent un index révélateur des effets de la morphine au niveau de l'hypothalamus, aucune étude réalisée jusqu'à présent n'a réussi à élucider sans équivoque l'évolution chronologique

des effets de la morphine sur la sensibilité des structures nerveuses responsables de l'autostimulation. Lorens et Mitchell (1973) ont montré que les taux de demandes pour la stimulation varient d'heure en heure et de jour en jour au cours d'un traitement chronique. Malheureusement, à cause de la faiblesse de leur mesure d'activité spontanée, leur expérience ne permet pas d'exclure la simple facilitation motrice aspécifique comme explication des effets enregistrés en autostimulation. Une observation à long terme des seuils de courant soutenant la réponse autostimulatoire semble constituer un index plus sûr de l'évolution de la sensibilité nerveuse au cours d'un traitement prolongé. Toutefois, pour que cette approche soit valable, il faudra utiliser une mesure de seuils qui permette de faire la part d'une simple facilitation motrice aspécifique, par opposition à un changement authentique de la valeur de courant constituant une récompense suffisante. Pour démontrer un véritable changement de la valeur-seuil, il faudra s'assurer que la discrimination entre différents paramètres demeure claire pour l'animal, ce qui peut se manifester par une chute rapide de la courbe courant/réponses entre deux valeurs de courant, et par une extinction complète des réponses au-delà du seuil. Une méthode permettant d'observer les débits à différentes valeurs de courant autour d'un point seuil semble donc s'imposer.

L'évolution chronologique des effets de la morphine et sur l'autostimulation et sur l'activité spontanée a été caractérisée

par la même séquence: injection, dépression, facilitation, et dépression légère. Dans les deux cas, on a rapporté aussi le développement d'une tolérance qui atténue graduellement l'effet dépressif mais n'affecte pas la facilitation. Par conséquent, les données expérimentales en autostimulation recueillies jusqu'à présent ne permettent pas d'affirmer que la morphine a un effet privilégié sur la sensibilité des structures qui sous-tendent l'autostimulation hypothalamique.

La présente étude vise à dresser d'une part un tableau chronologique des effets de la morphine sur l'activité spontanée, et d'autre part un tableau chronologique des effets de la morphine sur l'autostimulation hypothalamique, évalués au moyen d'une méthode permettant d'éliminer la confusion avec des effets moteurs non spécifiques. La comparaison de ces deux tableaux permettra peut-être de voir comment l'évolution des effets sur les deux mesures dépendantes diffère, et partant de là, de préciser la nature privilégiée ou non de l'action de la morphine sur l'autostimulation.

EXPERIENCE 1

La morphine agit-elle de façon privilégiée sur la sensibilité du substrat nerveux qui sous-tend l'autostimulation? On peut tenter de répondre à cette question en comparant directement les effets de la morphine sur l'autostimulation hypothalamique à ses effets sur l'activité locomotrice spontanée. Les efforts de Lorens et Mitchell (1973), de Marcus et Kornetsky (1974), de Wauquier et Niemegeers (1976), et de Esposito et Kornetsky (1977) ont commencé à dévoiler les rapports qui existent entre la morphine et l'autostimulation. Il reste à déterminer comment ces rapports se comparent avec ceux que Holtzman (1976b), Kumar et al. (1971), et Oka et Hosoya (1976, 1977) ont observés sur l'activité locomotrice. Lorens et Mitchell (1973) n'ont pu élucider cette question à cause de leur mesure d'activité motrice inadéquate.

L'expérience qui suit a pour but de décrire comment trois variables, soient les seuils et les débits d'autostimulation et un indice d'activité motrice spontanée, fluctuent d'heure en heure et de jour en jour après administration de morphine. A partir des données expérimentales revues plus haut, un effet multiphasique, ou du moins biphasique, de la morphine est attendu sur les trois mesures dépendantes: une phase de dépression doit précéder une phase de stimulation qui sera peut-être à son tour suivie d'une seconde phase de dépression. Dans les trois cas, on s'attend à voir surgir un phénomène de tolérance aux effets dépressifs (diminution des débits, élévation des seuils, réduction de

l'activité locomotrice) après les premiers jours. Le développement éventuel de la tolérance à l'effet facilitatoire sera également examiné. C'est en comparant la succession chronologique de ces phases sur chacune des mesures dépendantes que l'on pourra espérer comprendre les rapports éventuels qui peuvent exister entre les fluctuations de ces trois indices comportementaux.

Dans les trois cas, il faut s'assurer que la mesure choisie comme index de la variable dépendante est suffisamment sensible pour enregistrer une dépression et une facilitation. Les débits de réponses autostimulatoires pourront être comparés à ceux obtenus par Lorens et Mitchell (1973) qui ont également testé l'autostimulation sous l'effet de la morphine plusieurs heures par jour pendant plusieurs jours, pour en révéler les effets multiphasiques. D'autre part, l'index d'activité motrice spontanée utilisé ici se veut plus sensible que celui de Lorens et Mitchell. En particulier, il vise à éliminer ou à retarder l'habituation qui survient en général très tôt dans les situations où, comme la boîte à cellules photoélectriques (Kumar et al., 1971) ou la roue de Wahmann (Lorens et Mitchell, 1973), les rats réduisent leur activité considérablement dès les premières minutes d'exposition. On ne peut pas enregistrer un phénomène de dépression quand le niveau contrôle est déjà minime, comme chez Lorens et Mitchell. De plus, dans une expérience où l'on veut étudier l'évolution chronologique des effets de la morphine, il est primordial que le niveau contrôle d'activité spontanée soit maintenu pour une assez longue

période à une valeur qui permette d'observer à la fois des dépressions et des facilitations. Seule une mesure pouvant conserver cette sensibilité pour toute la durée de l'expérience permettra de dégager les corrélations éventuelles avec des mesures de débits et de seuils d'autostimulation qui elles demeurent généralement très sensibles.

Les fluctuations des seuils, les débits d'autostimulation, et un index d'activité motrice spontanée seront donc observés plusieurs heures par jour pendant un traitement chronique à la morphine. L'évolution chronologique de ces trois mesures permettra de déterminer si la morphine exerce une action de dépression ou de sensibilisation spécifique des structures qui déterminent l'autostimulation, ou bien si et dans quelle mesure ses effets sur l'autostimulation sont réductibles à ses effets aspécifiques.

Méthode

Sujets

Des rats albinos mâles appartenant à la souche Sprague-Dawley ont été logés dans des cages individuelles dans l'animalerie à un régime ad libitum pour toute la durée de l'expérience. Ils étaient soumis à un rythme lumière-obscurité de 12 heures, la période de lumière commençant à 7 heures du matin.

Chirurgie

Les sujets atteignaient un poids de 340 à 410 grammes au moment de la chirurgie. Ils furent anesthésiés au Nembutal (1 ml/kg) puis, sous contrôle stéréotaxique, subirent une implantation bilatérale d'électrodes visant la région de l'hypothalamus latéral, conformément aux coordonnées suivantes: axe antérieur-postérieur 0,4 mm derrière le Bregma, axe latéral \pm 1,7 mm de part et d'autre de la suture sagittale, axe ventral-dorsal - 8 mm sous la dura.

Les électrodes étaient fabriquées à partir d'aiguilles à insectes, calibre 00, totalement isolées au Formvar, sauf une région de ,5 mm de longueur à la pointe. L'extrémité supérieure des électrodes était soudée à un connecteur Amphenol. Au cours de la chirurgie, quatre vis étaient partiellement insérées dans le crâne, entourant les deux sites d'implantation. Enfin, les deux connecteurs Amphenol émergeant du crâne, les quatre vis, et le dos d'un anneau en forme de D étaient fixés à la tête du rat avec de l'acrylique dentaire, de sorte que les connecteurs et le demi-cercle de

l'anneau en D soient facilement accessibles pour relier l'animal aux différents appareils.

Équipement pour l'autostimulation

Trois enceintes de 11" x 27" x 10½" furent utilisées pour l'autostimulation. Le plancher de ces boîtes était fait de grillage, trois murs étaient faits de contreplaqué et la quatrième cloison de plexiglass. Une section du mur de plexiglass était montée sur pentures et pouvait être ouverte pour introduire l'animal. Deux de ces boîtes étaient équipées de deux leviers (Lehigh Valley Electronics 121-05) dont un seul était fonctionnel. Ce levier se trouvait sur la paroi de droite, à 1" au-dessus du plancher. La troisième boîte ne contenait qu'un seul levier fixé au même endroit.

Les électrodes étaient reliées au stimulateur à l'aide d'un fil souple raccordé à un commutateur au mercure Mercotac (Leslie Manufacturing Corporation, 590,592) de sorte que l'animal testé puisse bouger librement.

La stimulation délivrée consistait de salves de 500 msec composées de pulsions rectangulaires négatives d'une durée de ,1 msec et d'une fréquence qui variait selon un programme prédéterminé pour l'évaluation de seuils. Un oscilloscope Telequipment D61a permettait à l'expérimentateur de suivre visuellement l'intensité et la fréquence du courant administré à partir d'un même stimulateur dans les deux premières boîtes (Mundl, Note 2). La

troisième boîte était alimentée à partir d'un stimulateur Grass SD5 relié à un oscilloscope Telequipment D61a. Les stimulateurs étaient munis d'un équipement de programmation automatique commandant les paramètres de la stimulation.¹

Le nombre des demandes pour chaque session était enregistré sur des calculatrices électroniques Radio Shack Ec-221, branchées directement sur l'appareil de stimulation. On les avait modifiées de sorte qu'elles répondent par une augmentation de 1 du score cumulatif à chaque fermeture d'un interrupteur externe, provoquée par une réponse de l'animal.

Équipement pour l'activité spontanée

Trois enceintes furent utilisées pour les tests d'activité motrice spontanée. Ces boîtes étaient de 30" de longueur, 9 $\frac{3}{4}$ " de profondeur, et de 24" de hauteur. Les deux murs latéraux, le mur du fond, le plancher et le plafond étaient faits de contreplaqué et l'intérieur en était enduit d'un vernis imperméable. Le mur de face était de plexiglass et pouvait être complètement enlevé de la boîte pour y introduire le rat ou pour nettoyer l'intérieur. Le plancher de cette boîte était en escalier avec quatre marches

¹ Les deux premières boîtes étaient munies d'amplificateurs de courant constant (Mundl, Note 2). Dans le cas de la boîte équipée du stimulateur Grass SD5, un voltage constant fut utilisé pour réaliser une approximation des conditions sur courant constant; une résistance de grande valeur (39 K Ω) fut placée en série avec l'électrode.

($1\frac{3}{4}$ " de hauteur) et cinq paliers, dont le plus bas (11" de longueur, $9\frac{1}{4}$ " de profondeur) occupait le milieu du plancher, et les deux plus élevés ($4\frac{1}{2}$ " de longueur et $9\frac{1}{4}$ " de profondeur) se trouvaient à chaque extrémité. Le plancher en escalier pouvait être entièrement retiré de la boîte pour faciliter le nettoyage.

Par un trou ménagé au centre du plafond, un fil résistant fait de corde à pêche tressée (Woodstock Line Co.) était introduit dans la boîte. L'extrémité en était munie d'une pince alligator, ce qui permettait d'attacher le fil à l'anneau en forme de D fixé à la tête du rat avec de l'acrylique dentaire lors de la chirurgie. L'autre extrémité du fil sortant de la boîte passait par deux crochets et était rattachée à un aimant tubulaire (6" de long, $5/16$ " de diamètre). Cet aimant était introduit au centre des bobines de trois solénoïdes linéaires (Guardian Electric, 4-Cont-24-DC) superposés et soudés l'un à l'autre. Le noyau et la tige des solénoïdes avaient été préalablement enlevés. Le mouvement du rat dans la boîte entraînait donc directement un glissement sur le plan vertical de l'aimant à l'intérieur de la série des solénoïdes. Les signaux provenant des variations de voltage ainsi créées étaient intégrés; leur valeur analogue était convertie en valeur digitale et ensuite enregistrée sur des compteurs électromécaniques (Mundl, Note 3).

Enfin, pour diminuer ou retarder l'habituatation à ce milieu, on plaçait dans les boîtes certains "jouets" susceptibles de

soutenir l'intérêt des rats: des applicateurs Q-tips, des petits morceaux de bois, des balles de tennis, des balles de ping-pong, des carrés de papier, et surtout des petits sacs en plastic ferme et opaque dont le craquement intéressait beaucoup nos sujets.

Les appareils pour l'autostimulation et les trois enceintes pour l'activité spontanée se trouvaient dans la même pièce.

Entraînement

Après un repos post-opératoire de 5 jours, les rats furent entraînés à l'autostimulation. Au cours de séances d'entraînement d'une durée de 30 minutes, les deux électrodes implantées furent testées à différentes intensités de courant, à une fréquence de 100 cps. Pour chaque rat, l'électrode et l'intensité qui donnaient les taux de réponses les plus élevés furent déterminées et utilisées par la suite pour le reste de l'expérience. Ces intensités variaient de 200 à 315 μ A.

Douze rats furent entraînés avec succès. Six d'entre eux furent assignés au hasard au groupe morphine, les six autres composant le groupe contrôle. A la suite d'une maladie de nature indéterminée, deux des rats du groupe contrôle cessèrent éventuellement de s'autostimuler et furent éliminés de l'expérience.

Après l'acquisition du comportement d'autostimulation, les rats furent soumis à un programme de tests où la fréquence des pulsions composant une salve était réduite toutes les 2½ minutes de 0,1 unité logarithmique. Comme pendant l'apprentissage de l'autostimulation, les salves duraient 500 msec. La première

fréquence testée était de 100 cps, puis l'expérimentateur ajustait la fréquence à 80, 63, 50, 40, 32, 25, 20 cps, jusqu'à ce que deux étapes consécutives de 2½ minutes sans réponse soient enregistrées. Pour la plupart des sujets, ce seuil se situait autour de 40 à 32 cps. Entre chaque séance, le courant était détourné sur une résistance de 10 K Ω , pendant l'ajustement des nouveaux paramètres. Six salves étaient délivrées à l'animal par l'expérimentateur au début de chaque étape de 2½ minutes à une nouvelle fréquence, de façon à fournir à l'animal un stimulus discriminatoire indiquant le rétablissement du courant et la nouvelle valeur de la stimulation. Après deux étapes de 2½ minutes sans réponse, la fréquence du courant était rétablie à 100 cps et la série descendante recommençait. Chaque animal était testé tous les deux jours et son comportement était enregistré pour six séries descendantes de fréquences. Cette procédure fut continuée jusqu'à stabilisation des débits et de la fréquence seuil pour l'autostimulation.

Parallèlement à cet entraînement à l'autostimulation, les rats étaient placés dans les boîtes à activité spontanée environ 30 minutes les mêmes jours où ils étaient testés pour l'autostimulation.

Procédure

Après la stabilisation des débits et des seuils, on entreprit une série de 7 Jours de tests (Jours I à VII) répartis sur 16 jours de calendrier. Les six rats du groupe morphine furent

testés les 1^{er}, 3^e, 5^e, 8^e, 10^e, 12^e, et 15^e jours et les quatre rats du groupe contrôle furent testés les 2^e, 4^e, 6^e, 9^e, 11^e, 13^e, et 16^e jours. Cette alternance était dictée par le fait que les trois enceintes pour l'activité spontanée et les trois boîtes pour l'autostimulation ne permettaient que de tester six rats par jour au maximum. Les 7^e et 14^e jours étaient des dimanches et furent chômés.

Les Jours de tests, les sujets testés étaient transportés dans leurs cages individuelles à la salle d'expérience et y restaient 8 heures. A chaque heure, sauf la seconde, les rats subissaient un test d'activité spontanée d'une durée de 15 minutes, suivi immédiatement d'un test d'autostimulation où une série descendante de fréquences était présentée afin de déterminer le seuil de réponse. Comme pendant l'entraînement, l'expérimentateur délivrait six salves d'amorce au début de chaque étape de 2½ minutes et les animaux étaient testés jusqu'à l'observation de scores nuls pour deux fréquences consécutives. Les animaux étaient ensuite replacés dans leur cage jusqu'au début du prochain test d'activité spontanée. Le test d'autostimulation suivait donc immédiatement le test d'activité spontanée; par contre il s'écoulait généralement entre 25 et 35 minutes entre la fin d'un test d'autostimulation et le début du prochain test d'activité spontanée, afin de minimiser tout effet éventuel de l'autostimulation sur l'activité spontanée.

Chaque groupe fut subdivisé en deux sous-groupes. La moitié des rats d'un groupe commençait le test d'activité spontanée, à l'heure juste et le test d'autostimulation 15 minutes après. La seconde moitié commençait le test d'activité spontanée à la demie et le test d'autostimulation 45 minutes après l'heure.

Pour chaque sous-groupe l'injection de drogue ou de soluté Ringer's survenait au cours de la deuxième heure de chaque journée, exactement une heure après le début du premier et une heure avant le début du second test d'autostimulation. Nous obtenions donc une première mesure d'activité spontanée et d'autostimulation au début de la journée, suivie d'une heure sans test pendant laquelle les rats étaient injectés, suivie de 6 heures de tests où chaque sous-groupe était testé alternativement.

Le premier Jour de tests (Jour I: test du groupe morphine la première journée de l'expérience et test du groupe contrôle le lendemain) tous les animaux reçurent une injection de soluté Ringer's (1 cc/kg) au cours de la deuxième heure, afin d'établir un niveau de base pour chacun des sept tests de la journée, pour chacune des trois variables dépendantes, et pour chacun des deux groupes de sujets. Ces sept tests ont aussi permis de vérifier la stabilité des rats du groupe morphine en autostimulation, autorisant ainsi le début du traitement à la morphine.

Du 2^e au 15^e jour inclusivement, les animaux du groupe morphine reçurent donc une injection intrapéritonéale de 20 mg/kg

d'hydrochlorure de morphine en solution dans du soluté Ringer's. Le groupe contrôle reçut un volume équivalent (1 cc/kg) de soluté Ringer's du 2^e au 16^e jour inclusivement. Les jours où les animaux n'étaient pas testés, ils étaient injectés dans l'animalerie, à la même heure où ils recevaient leur injection les Jours de tests.

Il y eut donc au début un Jour de tests où tous les rats reçurent une injection de Ringer's, suivi d'une série de 6 Jours de tests (Jours II à VII) où le groupe expérimental était observé sous l'effet de la morphine et le groupe contrôle était observé le jour suivant dans des conditions équivalentes sauf la drogue.

Les rats étant plus actifs dans l'obscurité, la salle d'expérience était éclairée uniquement par une lampe contenant une ampoule de 60 W pour toute la durée des tests.

Le poids des animaux fut noté chaque jour à partir du premier jour d'injection (Jour I) et l'expérimentateur prit également note de tout effet comportemental pouvant être attribué à la drogue au cours du traitement.

Résultats

Sur les trois mesures dépendantes, le traitement à la morphine eut pour effet d'entraîner une grande variabilité de comportement dans le groupe expérimental comparativement au groupe contrôle. Etant donné la variance largement différente dans les deux groupes et le fait que l'autostimulation fut totalement supprimée à certains moments dans le groupe morphine, l'emploi d'analyse statistique paramétrique semble inopportun. Cependant, les très larges différences de patterns comportementaux dans les deux groupes rendent souvent superflue une confirmation statistique des effets observés.

Auto-stimulation

Les sept tests d'autostimulation effectués au cours du Jour de tests I pour chacun des deux groupes permirent de déterminer des valeurs de base qui serviraient ensuite de critère pour l'analyse des données recueillies les jours suivants. Au cours de ces 2 jours, on nota pour chaque animal les débits de réponse pour sept séries descendantantes de fréquences. Sept courbes fréquences/réponses furent donc constituées pour chaque rat. Une moyenne de ces sept séries d'observations fut calculée et une courbe unique représentant le comportement d'un rat pour toute la journée fut dessinée. On choisit arbitrairement de fixer à 50% du sommet de cette courbe le critère de réponses partageant les fréquences considérées au-dessus ou au-dessous du seuil de réponses. Le point

sur l'axe des fréquences au-dessus duquel la courbe moyenne du Jour I franchissait le nombre-critère de réponses fut considéré par la suite comme la fréquence-seuil de base. La Figure 2 représente un sommaire de ce procédé pour le rat 11 (groupe morphine) et le rat 3 (groupe Ringer's). On constate que les sept courbes fréquences-réponses sont très semblables. Il y avait donc peu de variabilité d'heure en heure quant aux seuils et aux débits de réponses. On constate également la chute rapide des débits au-dessous de la valeur-seuil, ce qui permet de croire à une discrimination claire chez les rats entre les paramètres qui représentent une récompense suffisante pour soutenir l'autostimulation, et ceux qui ne peuvent plus renforcer le comportement. Il faut aussi noter que ces graphes portent en abscisse la période correspondant aux fréquences utilisées, la période étant la réciproque de la fréquence pour une unité de temps donnée. L'équipement de programmation automatique fixant les paramètres de la stimulation rendait les ajustements plus faciles en terme de période plutôt que de fréquences. Dorénavant, les périodes serviront de base à nos calculs et c'est en terme de période que seront présentés nos résultats.

Les sept tests du Jour I permirent donc de déterminer pour chaque rat un nombre de réponses qui servirait par la suite de critère pour évaluer les seuils, et un seuil de base, représentant la période où le nombre critère de réponses fut franchi sur la courbe moyenne au Jour I. Ces valeurs sont données au Tableau 1.

Figure 2. Les sept courbes représentant les débits des rats 11 et 3 aux sept tests du Jour I. La courbe de droite a été obtenue en calculant une moyenne des débits pour chaque fréquence testée. Le nombre de réponses servant de critère pour l'établissement des seuils a été fixé arbitrairement à 50% du sommet de la courbe moyenne pour chaque rat. Ce critère est indiqué sur la courbe moyenne par un trait horizontal pointillé. Le point sur l'axe des périodes (fréquences) au-dessus duquel la courbe moyenne franchit ce critère est la mesure de seuil qui servira de base de comparaison pour la suite de l'expérience.

Tableau 1
 Critères de réponses et seuils de courant pour
 l'autostimulation établis au Jour I

Groupe	Critère	Seuil ^a
Morphine		
Rat 8	82	26
11	47	18
12	94	19,5
13	140	21,6
24	65	14,6
26	66	16
Moyenne		19,3
Ringer's		
Rat 1	65	21,5
3	85	17,4
18	80	16
20	82	14,6
Moyenne		17,4

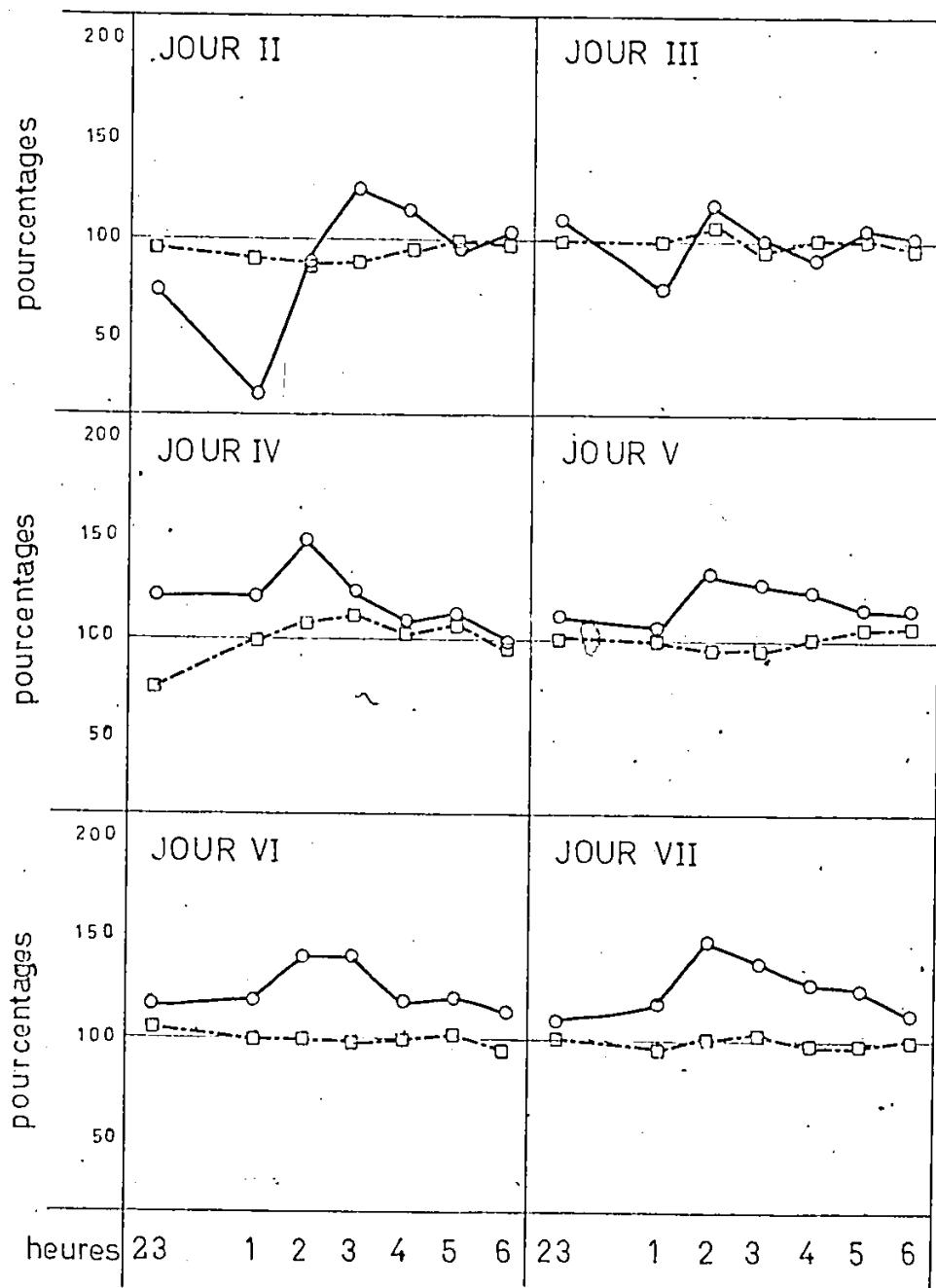
^a Les seuils sont exprimés en périodes.

Seuils

Au cours des jours suivants (Jours II à VII), une courbe périodes (fréquences)/réponses fut dessinée pour chacun des sept tests quotidiens pour chaque animal. Le point sur l'axe des périodes au-dessus duquel le nombre de réponses franchissait la valeur-critère était considéré comme le seuil pour ce test. Sept mesures de seuils furent donc établies pour chaque rat chaque Jour de tests. Ces seuils étaient ensuite évalués en pourcentages de la période-seuil établie au Jour I, ce qui permet de suivre l'évolution chronologique des seuils sous l'effet des injections. La Figure 3 montre la moyenne de ces pourcentages pour chaque groupe du Jour II au Jour VII. Les calculs étant basés sur les périodes plutôt que sur les fréquences elles-mêmes, une dépression du comportement autostimulatoire, c'est-à-dire une élévation des seuils, se manifeste par un pourcentage inférieur à 100%; inversement, une facilitation, une diminution des seuils, se traduit par une valeur plus élevée de la période-seuil, c'est-à-dire par un pourcentage supérieur à 100%.

L'effet initial de la morphine au Jour II, c'est-à-dire au premier jour d'administration, fut d'élever considérablement les seuils une heure après l'injection (23% de la période-seuil au Jour I); cette suppression se dissipe dès la deuxième heure après l'injection, et à la troisième heure, le groupe morphine enregistre un abaissement des seuils (124% de la période-seuil au Jour I). A son tour, cette facilitation se dissipe et le groupe expérimental

Figure 3. Variations des seuils de courant pour l'autostimulation, du Jour II au Jour VII, estimés en pourcentages des seuils établis au Jour I. Une dépression se traduit par une augmentation des seuils et donc par un résultat inférieur à 100%, les seuils étant évalués en terme de périodes. Inversement, une facilitation se traduit par un résultat supérieur à 100%. (Groupe morphine: ○—○; groupe Ringer's: □- - - -□.)



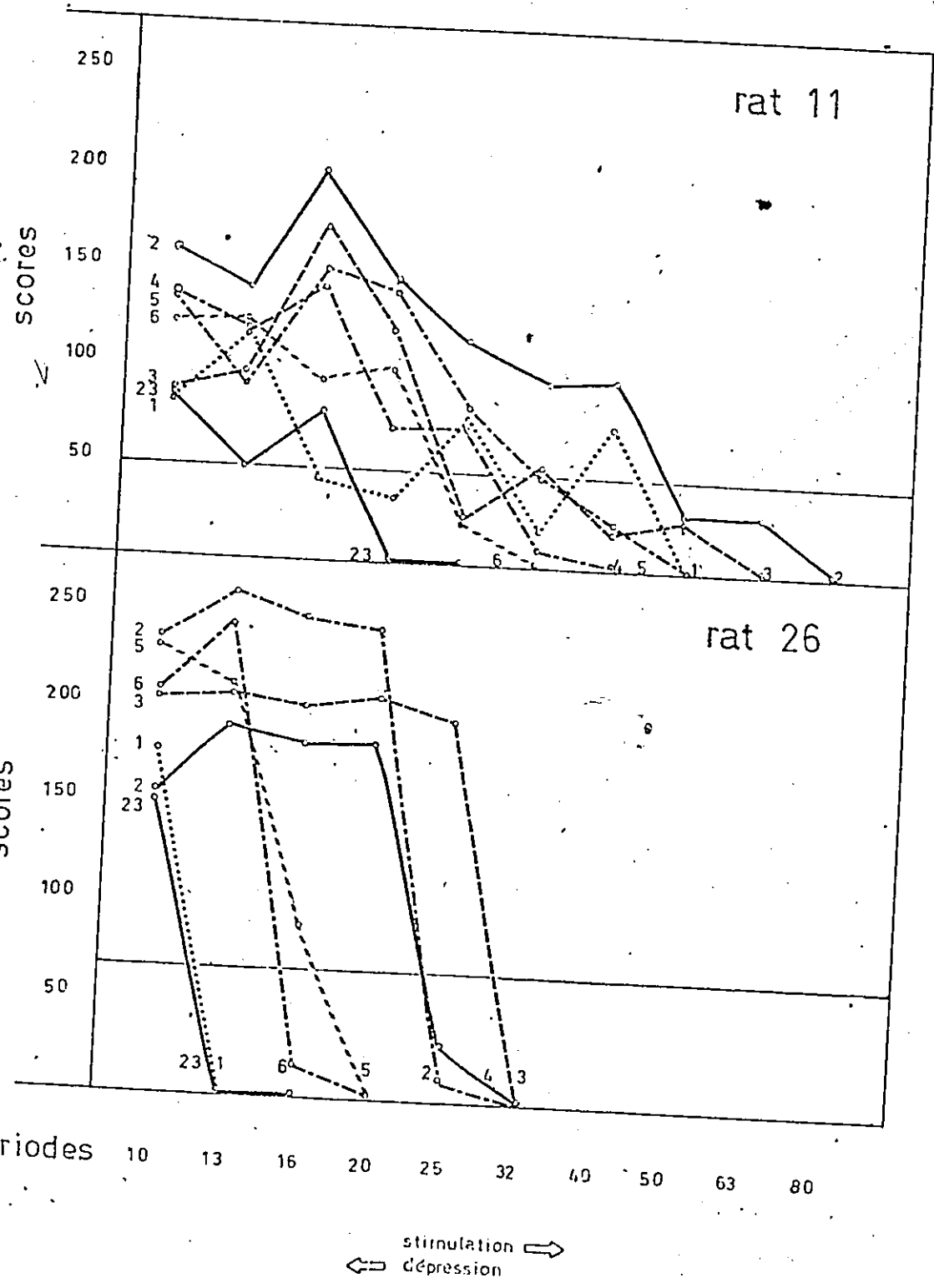
a un comportement comparable à celui du groupe contrôle aux cinquième et sixième tests après l'injection. Les seuils du groupe contrôle sont stables tout au long de la journée.

Au Jour de tests III, on constate une légère dépression du comportement une heure après l'administration de morphine. Les seuils s'élèvent et atteignent 75% du seuil du Jour I. Après 2 heures, les rats morphinisés montrent une facilitation qui atteint 115% de la période-seuil établie au Jour I.

A partir du Jour de tests IV, les rats du groupe morphine ne présentent plus de dépression. Bien au contraire, il enregistrent un abaissement continu des seuils, le maximum de facilitation se produisant 2 heures après l'injection et atteignant 148% du seuil établi au Jour I (Jours IV et VII). Bien que l'amplitude de l'effet facilitatoire soit moins importante aux Jours V et VI, nos graphes indiquent que cet effet dure plus longtemps après l'injection à mesure que le traitement se prolonge. L'effet facilitatoire ne gagne pas en amplitude comme chez Lorens et Mitchell (1973), pourtant il gagne en durée de sorte que l'on peut observer une facilitation de l'autostimulation jusqu'à 6 heures et même 23 heures après l'injection. A côté de ces variations dans le groupe morphine, il faut noter la parfaite stabilité des seuils dans le groupe contrôle, d'heure en heure et de jour en jour.

La Figure 4 montre les résultats des rats 11 et 26 (groupe morphine) au Jour VII. Ces deux rats représentent les deux extrêmes de la variabilité enregistrée dans le groupe morphine. Chez



Figure 4. Scores bruts en autostimulation des rats 11 et 26 aux sept tests du Jour VII. Les chiffres qui accompagnent chaque courbe indiquent l'heure du test et un trait horizontal montre le nombre de réponses établi comme critère des seuils au Jour I.

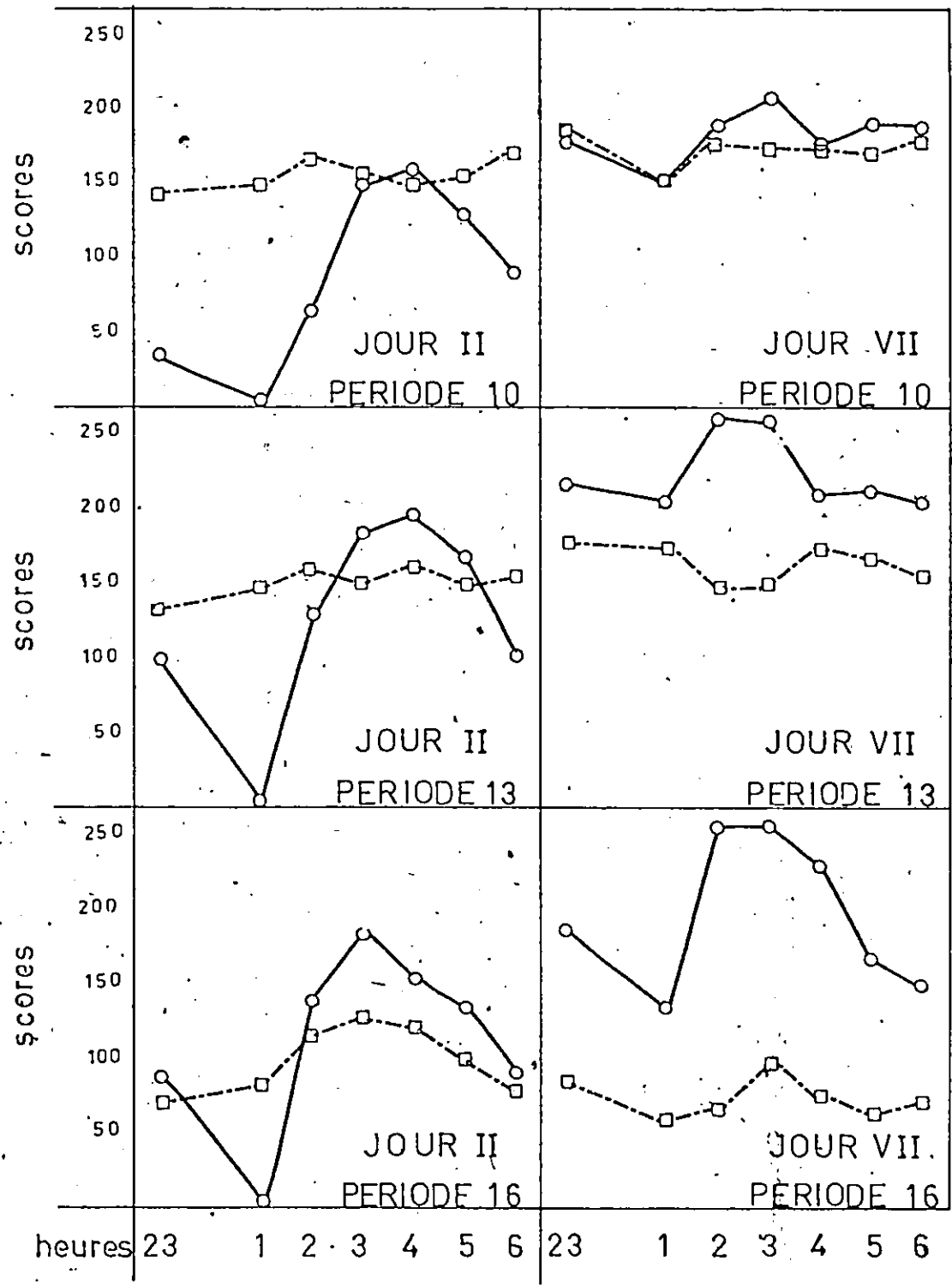


le rat 26, les seuils sont évidents d'heure en heure; la chute très abrupte des taux de réponses montre très bien la discrimination claire faite par le rat entre une période où l'autostimulation est facilitée et la période suivante où le débit de réponses reste au niveau opérant. De plus, le rat 26 montre un très large effet sur les seuils, particulièrement manifeste 2, 3, et 4 heures après l'injection. En effet, ses courbes de réponses restent élevées à des périodes où le rat avait cessé de répondre aux deux premiers tests de la journée (23 heures et 1 heure). Cependant, lorsque la courbe s'affaisse entre deux périodes, quelque soit le point de chute, l'extinction est indiscutable au-delà du seuil. Le cas du rat 11 est plus difficile à analyser. Les courbes réponses/réponses sont très différentes les unes des autres et montrent souvent plusieurs points de chute au-dessous du nombre établi au Jour I comme critère des seuils. Il est évidemment difficile d'affirmer que le rat 11 manifeste ici une discrimination stable entre les différents paramètres de la stimulation. Cependant, son cas est marginal dans le groupe morphine, les autres rats ressemblant davantage au rat 26. De plus, le nombre de réponses établi pour ce rat comme critère des seuils au Jour I est très bas (47), c'est-à-dire que le rat répondait modestement au premier jour de l'expérience, ce qui rend délicate l'interprétation des faibles débits de réponses chez cet animal.

Débits

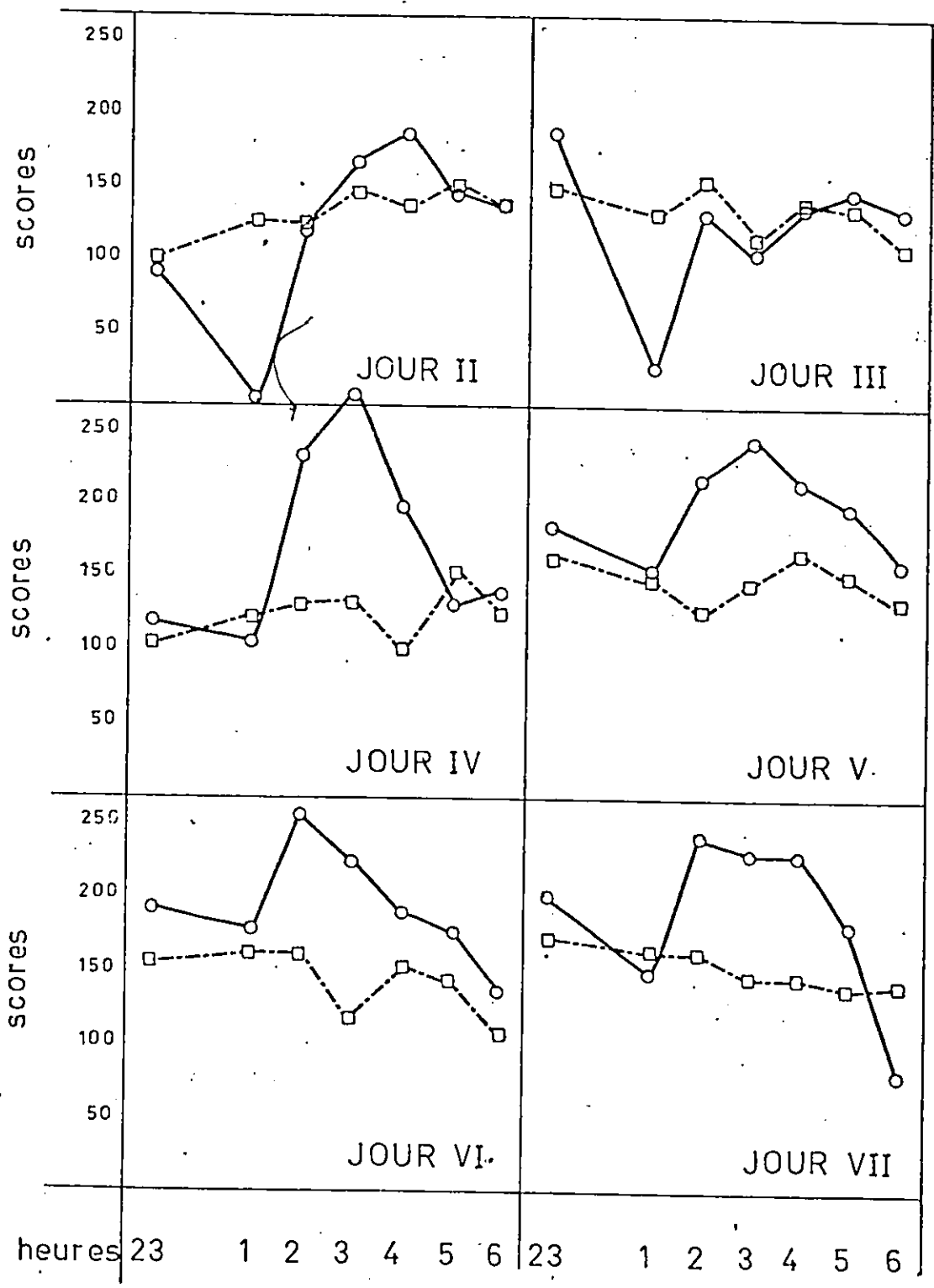
La morphine entraîne une dépression et une facilitation des débits parallèles à celles des seuils. La Figure 5 montre les

Figure 5. Scores moyens en autostimulation aux périodes 10, 13, et 16, aux Jours II et VII. (Groupe morphine:  ; groupe Ringer's:  .)



taux de réponses pour les deux groupes aux fréquences correspondant aux périodes 10, 13, et 16, les Jours de tests II (première injection de morphine) et VII (dernier jour de tests). On a constaté des débits relativement semblables pour les deux groupes au Jour I. Ces débits étaient comparables à ceux que le groupe Ringer's a continué de montrer tout au long de l'expérience. Au premier jour de morphine, l'autostimulation est profondément déprimée dans le groupe expérimental les premières heures après l'injection, puis les taux s'élèvent légèrement au-dessus de ceux du groupe contrôle plus tard dans la journée. Au Jour VII, la dépression a disparu dans le groupe morphine et une impressionnante facilitation est enregistrée aux périodes 13 et 16, atteignant un sommet 2 heures après l'injection. Encore une fois, les données du groupe contrôle sont stables d'un jour à l'autre. Ces graphes permettent aussi de voir que ce sont les fréquences près du seuil qui enregistrent les effets les plus amples. D'ailleurs on se rappelle que Lorens et Mitchell avaient choisi de tester leurs animaux à une intensité fixée délibérément à quelques μ A seulement au-dessus de l'intensité-seuil. Cette analyse a été également effectuée sur nos données. Pour chaque rat, la période située immédiatement au-dessus de la période-seuil établie au Jour I fut déterminée. L'évolution des taux enregistrés à cette fréquence pour tous les tests de l'expérience est présentée à la Figure 6. On constate la ressemblance de ces courbes avec celles

Figure 6. Scores moyens en autostimulation pour les Jours II à VII, à la fréquence immédiatement au-dessus du seuil déterminé au Jour I. (Groupe morphine: ○—○; groupe Ringer's: □- - - - □.)



de Lorens et Mitchell (1973). Elles montrent les mêmes phases de dépression la première heure du premier jour de morphine (Jour I), la disparition du phénomène de dépression, et l'apparition d'une phase stimulatoire qui ne s'atténue pas après 13 jours d'injections. L'effet facilitatoire ne gagne pas en amplitude au-delà du Jour IV (cinquième injection) mais semble gagner en durée, se prolongeant jusqu'à la 5^e heure après l'injection.

Activité spontanée

La Figure 7 montre la moyenne des comptes enregistrés sur l'appareil d'activité spontanée au Jour I (injection de soluté Ringer's pour les deux groupes). On constate que les rats du groupe morphine sont moins actifs que ceux du groupe contrôle. Par contre, la pente de chaque ligne de régression évaluée à partir de ces deux séries de scores est équivalente. Il semble donc que l'habituation à ce milieu se fasse à un rythme comparable pour les deux groupes. Pour le reste de l'expérience, la ligne de régression dessinée pour chaque groupe servira de niveau de base. Les jours suivants, la moyenne des scores recueillis pour chaque test sera évaluée en terme de pourcentage du point équivalent sur la ligne de régression afin de faciliter la comparaison avec la mesure de seuils. L'évolution des scores moyens pour les Jours II à VII est présentée à la Figure 8. Les mêmes scores estimés en pourcentages des lignes de régression du Jour I sont montrés à la Figure 9. Comme pour l'autostimulation, on constate

Figure 7. Scores moyens au test d'activité spontanée au Jour I.
Une ligne de régression représentant la courbe de chacun des groupes apparaît en pointillé. La pente de ces lignes de régression est presque identique : -46 pour le groupe morphine, et -48,3 pour le groupe Ringer's. (Groupe morphine: ○-----○ ; groupe Ringer's: □-----□.)

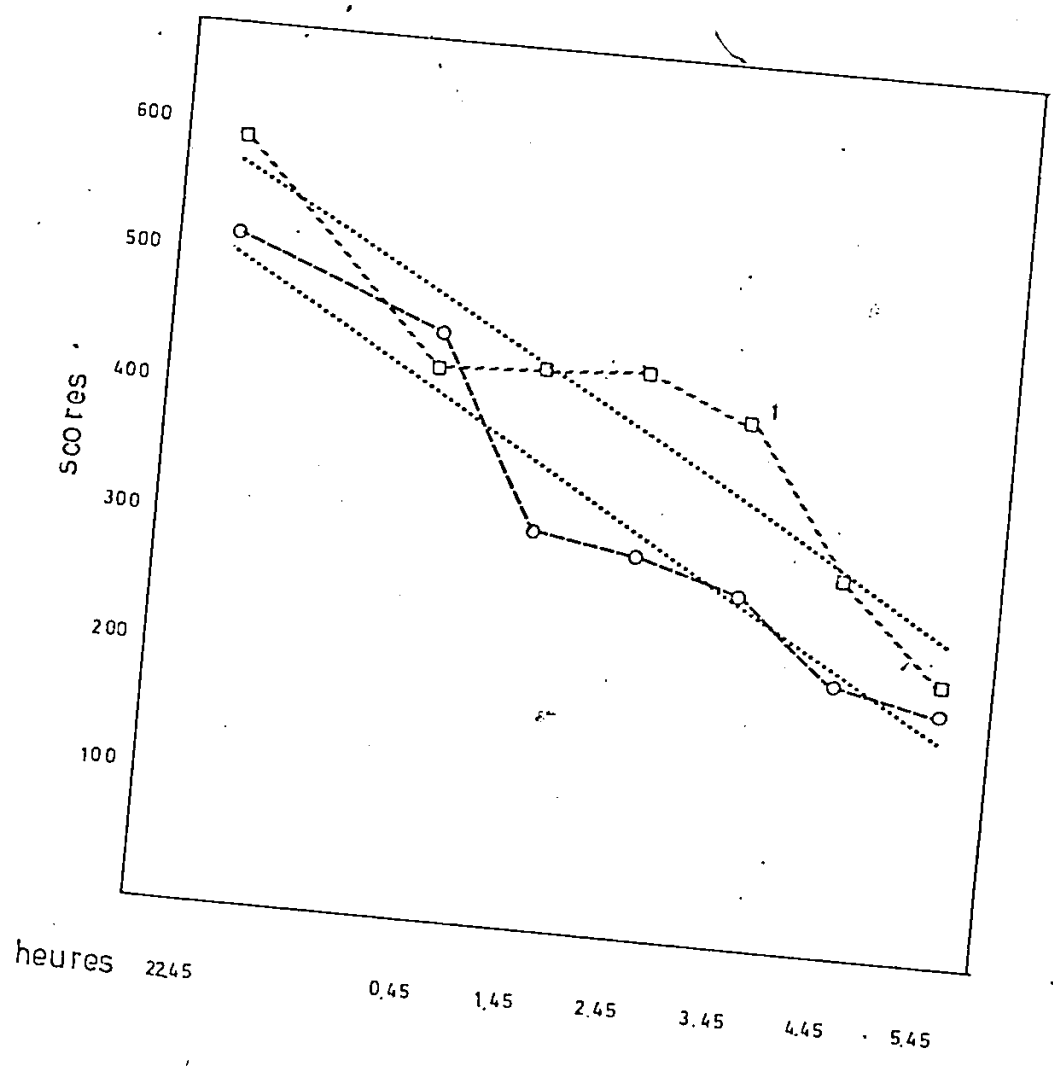


Figure 8. Scores moyens en activité spontanée, pour les Jours II
à VII. (Groupe morphine: ○-----○; groupe Ringer's:
□-----□.)

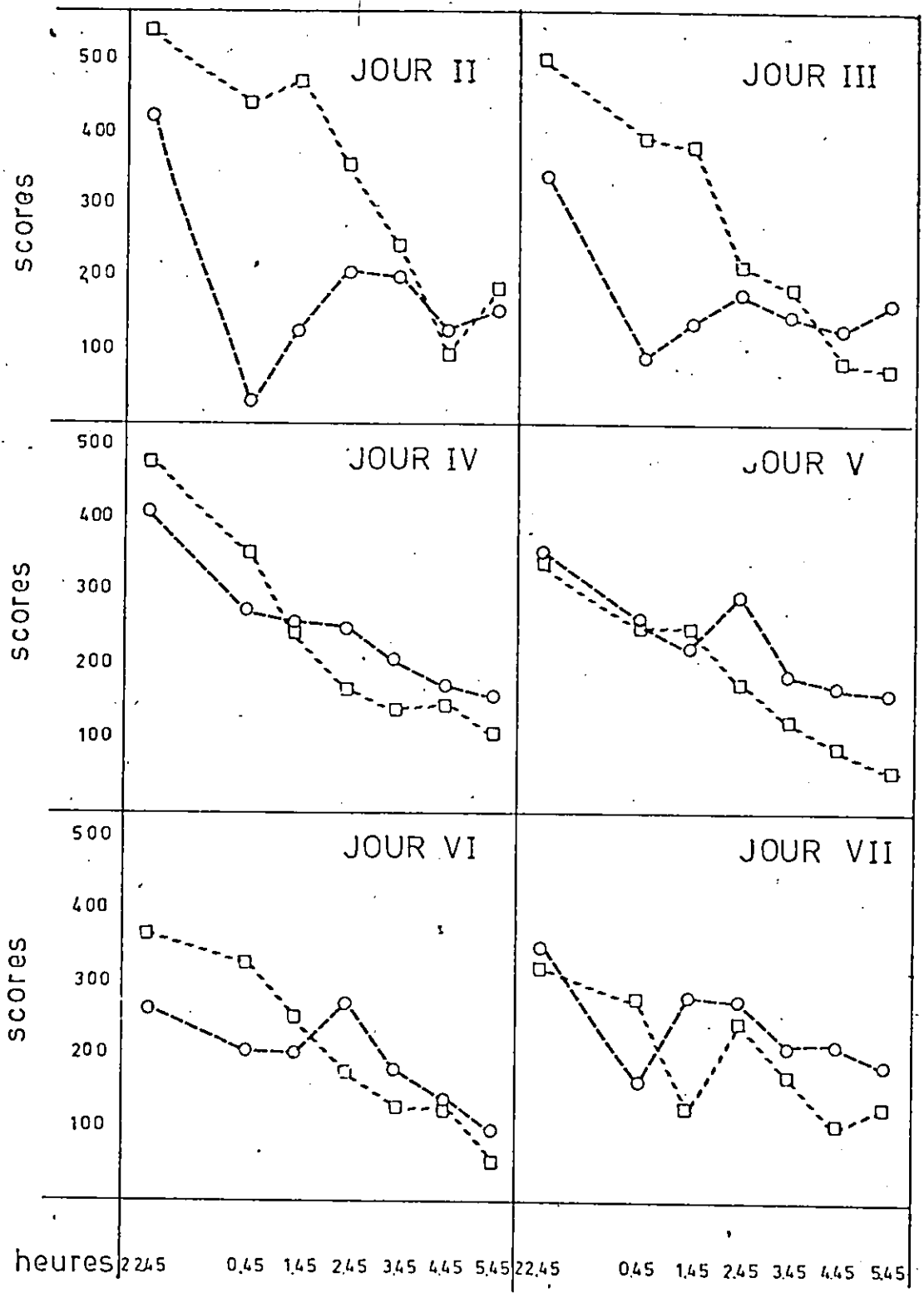
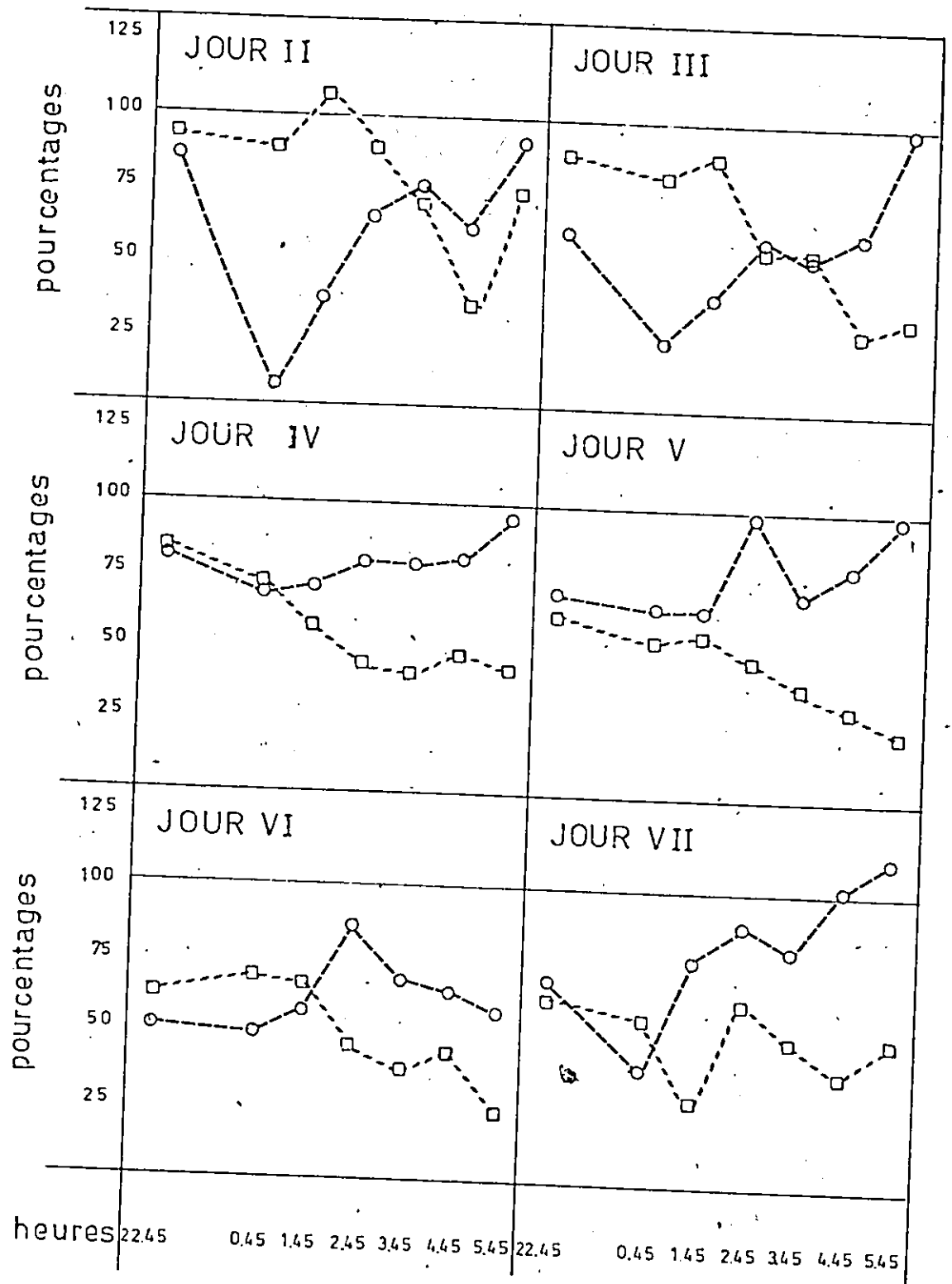


Figure 9. Scores moyens en activité spontanée, pour les Jours II à VII, estimés en pourcentages de la ligne de régression établie pour chaque groupe au Jour I. (Groupe morphine: ○-----○; groupe Ringer's: □-----□.)

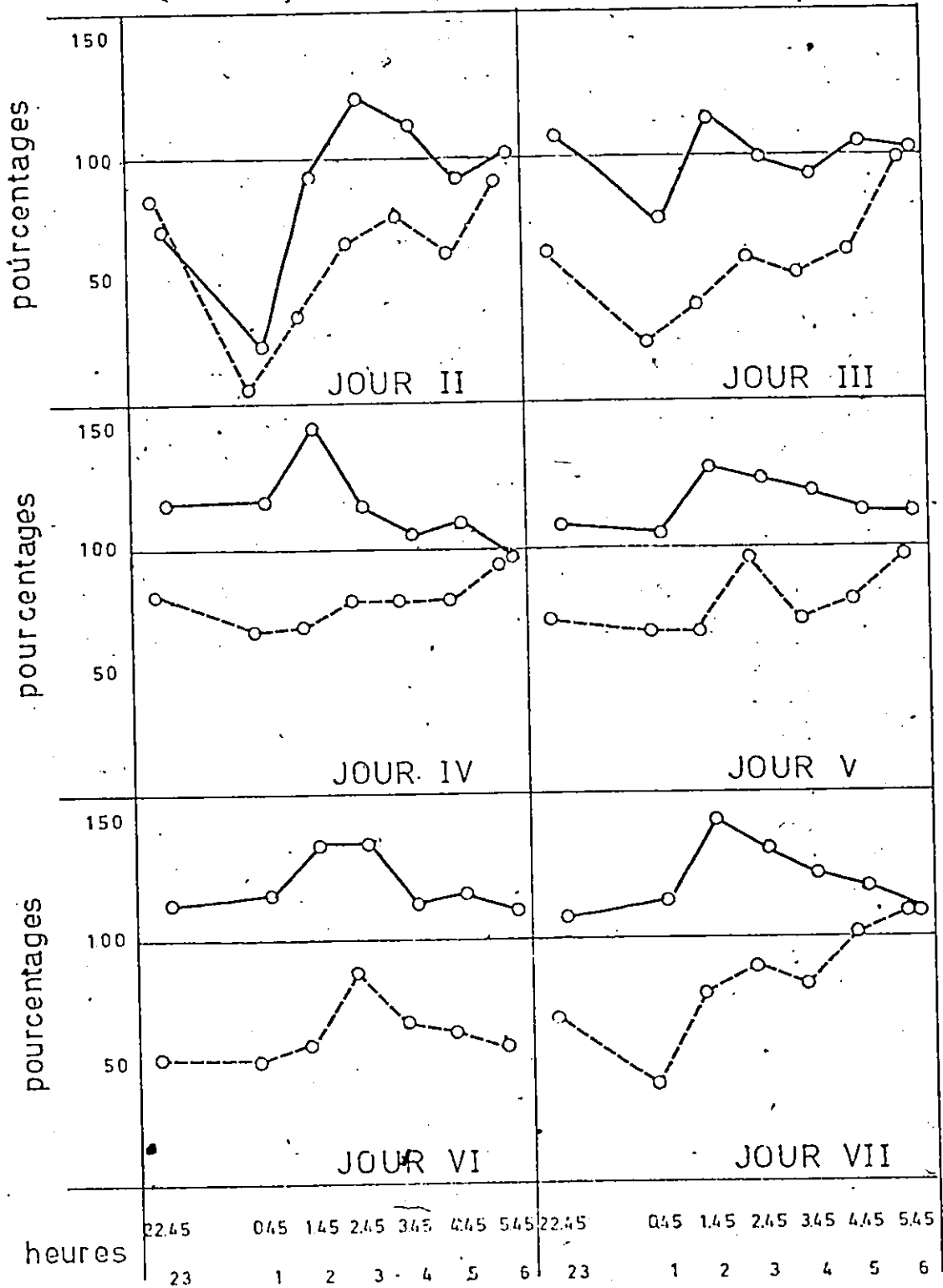


une profonde dépression de l'activité spontanée une heure après l'injection de morphine les Jours II et III. La phase de dépression n'est plus apparente au Jour IV. D'autre part, une légère facilitation de l'activité suit la phase dépressive à la fin des Jours II et III et le même effet apparaît les jours suivants. Le graphe des pourcentages révèle une augmentation de l'effet facilitatoire au jour le jour. On voit les pourcentages du groupe morphine s'élever graduellement à partir du second test après l'injection (1h45 à 1h55), pour dépasser graduellement le score moyen du groupe contrôle. Aux Jours II et III, cette facilitation n'est claire que pour les deux derniers tests de la journée. A partir du Jour IV, l'excitation motrice est manifeste à partir du troisième test (2h45 à 2h55) après l'injection et au dernier jour (Jour VII), la facilitation est déjà visible 1h45 après l'injection. Par contre, les scores du groupe morphine ne dépassent pas les 100% du niveau de base, sauf aux deux derniers tests du Jour VII, où la facilitation demeure modeste (110% du niveau de base à 5h45). Cette augmentation mitigée étonne et déçoit si on la compare à celle que décrivent Holtzman (1976b) et Kumar et al. (1971). Les graphes de pourcentages montrent cependant que la facilitation de l'activité motrice gagne en amplitude et en durée à mesure que le traitement se prolonge.

La Figure 10 permet de comparer directement les effets de la morphine sur les seuils et les scores d'activité spontanée exprimés en pourcentages du niveau de base établi au Jour I.

Figure 10. Comparaison des variations de seuils et d'activité spontanée du groupe morphine, pour les Jours II à VII, évaluées en pourcentages des niveaux de base établis au Jour I.

(Autostimulation: ○ — ○ ; activité spontanée: ○ - - - ○ .)



Le coefficient de corrélation r_s de Spearman a été calculé sur les données individuelles pour chaque rat du groupe morphine entre les changements de seuils et les scores en activité spontanée, pour les 6 heures après l'injection, chaque Jour de tests.

Les six coefficients pour chaque Jour ont été ensuite testés à l'aide du test de Wilcoxon afin de déterminer s'ils représentaient une corrélation significativement différente de zéro. Aucun test ne donna une corrélation significative.

Autres observations

Le poids des animaux du groupe morphine était déjà moindre que celui des rats du groupe Ringer's au début de l'expérience (418 contre 457 grammes). Cette différence s'était atténuée à la fin des tests, alors que le poids moyen des rats du groupe morphine était de 464 grammes et celui des rats du groupe contrôle de 470 grammes. Les rats du groupe morphine enregistrèrent une perte de poids moyenne de 10 grammes de lendemain de la première injection de drogue puis compensèrent cette perte les jours suivants pour rattraper éventuellement les rats du groupe contrôle.

La dépression généralisée observée 1 heure après la première injection de morphine se manifesta simplement par une immobilité totale. Aucune rigidité excessive ne fut remarquée. Au cours des périodes d'excitation motrice, les rats devenaient hyperréactifs, sursautaient au moindre bruit, avaient des mouvements brusques et brefs alternant avec des périodes d'immobilité. Les

rats du groupe morphine grugaient le plancher de leurs boîtes, léchaient les murs, couraient, bondissaient, se dressaient sur leurs membres inférieurs, tournaient en cercle et hochaient de la tête pendant de longs moments. Les activités de toilette étaient très rares. La fréquence, l'intensité et le caractère abrupt de ces comportements semblèrent s'accroître de jour en jour.

Discussion

La morphine exerce des effets inhibitoires et stimuloires sur les seuils et les débits d'autostimulation de même que sur l'activité motrice spontanée. Sur nos trois mesures dépendantes, on observe le développement rapide de la tolérance à l'effet dépressif qui ne se manifeste plus dès le 6^e jour d'injections (Jour IV). Les deux mesures d'autostimulation montrent un effet facilitatoire clair apparaissant généralement au second test après l'administration de la drogue. Aucune tolérance ne se manifeste sur cette facilitation même au dernier Jour de tests (13^e injection de morphine). Le fait que cet effet persiste après le développement de la tolérance à la phase de dépression implique qu'il ne s'agit pas d'un phénomène en retour, mais bien du résultat d'une action directe de la drogue. Par contre, bien que la dépression de l'activité motrice soit claire les premières heures qui suivent les premières injections de morphine, l'excitation de l'activité générale demeure mitigée en regard d'observations rapportées antérieurement, où les scores des rats morphinisés dépassaient largement le niveau contrôle (Holtzman, 1976b; Kumar et al., 1971). En termes de scores bruts, les rats du groupe morphine ne semblent pas tellement plus actifs que les rats du groupe Ringer's. En termes de pourcentages, le groupe morphine parvient à peine à dépasser les 100% de son propre niveau contrôle établi au Jour I. La Figure 9 montre cependant que la morphine semble contrebalancer

l'habituatation qui se manifeste dans le groupe Ringer's au cours du traitement, de sorte que les résultats du groupe morphine évalués en pourcentages sont largement supérieurs à ceux du groupe Ringer's à la fin des Jours IV à VII.

L'emploi d'une boîte où l'animal non drogué trouve de quoi soutenir son intérêt a peut-être contribué à déterminer un niveau de base considérablement plus élevé que celui qui est établi dans des boîtes à cellules photoélectriques ou les cages montées sur ressorts, où le niveau opérant tombe rapidement à des valeurs très basses. Un niveau contrôle élevé, servant de base de comparaison, permet de déceler plus facilement une dépression du comportement qu'un niveau opérant déjà très bas; par contre, il rend plus difficile la démonstration sans équivoque d'un effet d'excitation.

Il est aussi possible que l'intégration des mouvements en compte numérique n'ait pas permis d'enregistrer clairement les changements d'activité dus à la morphine. En effet, un mouvement brusque suivi d'une période plus ou moins longue d'immobilité peut donner un compte moindre qu'un mouvement plus long, moins violent, mais continu, ce qui est le propre des rats non morphinisés. Il se peut donc que les boîtes à activité spontanée utilisées dans cette expérience sous-estiment précisément les changements d'activité du genre de ceux que provoque la morphine, à cause des limites temporelles imposées à l'intégration des mouvements en compte numérique.

D'un autre côté, il faut se rappeler que la plupart de ceux qui ont testé les effets de la morphine sur l'activité spontanée ont utilisé des doses considérablement plus fortes que 20 mg/kg. Les effets impressionnants de facilitation sur l'activité spontanée ont été rapportés pour des doses répétées de 120 mg/kg (Kumar et al., 1971), 175 mg/kg (Holtzman, 1976b), et 340 mg/kg (Martin et al., 1963). La stimulation de l'activité motrice observée par Kumar et al. (1971) à 20 mg/kg et par Oka et Hosoya (1976) à 5 mg/kg est le produit d'une injection unique et est établie en comparaison avec des niveaux de base très bas, dans des appareils où les rats n'avaient rien à faire pendant la durée du test. Par contre, Holtzman (1976b) a affirmé que la tolérance se développe à l'effet facilitatoire de la morphine sur l'activité locomotrice spontanée. Il ne précise pas la chronologie du développement de cette tolérance pour une dose de 20 mg/kg, mais son texte laisse supposer un développement rapide. D'autre part, il ajoute que l'administration d'une dose plus élevée permet de retrouver l'effet facilitatoire, qui se manifeste alors avec plus d'amplitude. On peut donc penser que la dose de 20 mg/kg était insuffisante pour produire un effet excitatoire bien développé, ou encore qu'une tolérance rapide à l'effet excitatoire a pu empêcher de déceler l'effet à son amplitude maximale. Cette seconde hypothèse semble toutefois invalidée par le fait que l'effet facilitatoire sur l'activité motrice gagne en amplitude et en durée jusqu'au dernier jour de tests.

Quoi qu'il en soit, cette expérience a permis d'observer clairement un large effet dépressif simultané sur les trois mesures dépendantes. Il est donc possible de supposer comme Wauquier et al. (1974) que la dépression de l'activité est due à une suppression motrice généralisée, encore que la possibilité que la morphine agisse également sur la valeur de récompense de la stimulation ne puisse pas être écartée.

D'autre part, on observe une facilitation sans équivoque de l'autostimulation au cours du deuxième test (2h à 2h15 après l'injection) dès le Jour III. Or, le test d'activité spontanée réalisé immédiatement avant (1h45 à 1h55) ne montre pas de facilitation motrice comparable, sinon au Jour VII. Le point maximum de facilitation du comportement autostimulatoire se produit donc au moment où aucune excitation non spécifique n'est encore décelable. De plus, le point où la courbe des scores d'activité générale se relève n'est enregistré qu'une heure plus tard, soit entre 2h45 et 2h55 après l'injection, pour tous les jours de morphine, sauf le Jour VII où la facilitation est visible après 1h45. On ne peut donc pas attribuer la facilitation de l'autostimulation à une facilitation motrice généralisée. Bien au contraire, une séance d'autostimulation intense précède le relèvement de la courbe d'activité spontanée de 30 minutes environ. On peut se demander si l'intense stimulation intracrânienne ne peut pas aider à dissiper ou à contrecarrer les influences dépressives dues à la

morphine sur l'activité générale. L'importance de l'interaction entre la stimulation intracrânienne et la morphine pourrait être mise en évidence par l'examen d'un groupe soumis uniquement aux tests d'activité spontanée, mais ne bénéficiant pas de la stimulation intracrânienne. On peut se demander aussi si une stimulation périphérique aurait un effet antagoniste sur la dépression motrice. De plus, il faut souligner l'excellente discrimination montrée par les rats du groupe morphine entre les valeurs de courant au-dessus et les valeurs au-dessous du seuil. Les résultats du rat 26 (Figure 4) sont un bel exemple des chutes abruptes des débits au niveau du seuil et de l'extinction parfaite au-delà, qui ont été observées dans le groupe morphine au cours du traitement. La morphine agit donc d'une façon spécifique pour augmenter la valeur de récompense de certaines valeurs de courant.

La Figure 10 montre la disparité des courbes d'autostimulation et d'activité motrice. Alors que l'autostimulation présente un point maximum de facilitation après 2 heures, les seuils tendent par la suite à se rapprocher du niveau de 100% vers la fin de la journée, en demeurant parfois légèrement abaissés. Au contraire, les courbes d'activité spontanée s'élèvent uniformément au cours de la journée, connaissant parfois un sommet à 2h45 après l'injection. Comme chez Kumar et al. (1971), nos scores d'activité spontanée restent élevés jusqu'à 6 heures après l'injection, atteignant parfois de nouveaux sommets à la fin de la journée. A ce chapitre, il faut noter que même si la mesure

d'activité spontanée utilisée ici réduit artificiellement la facilitation due à la drogue, elle n'influence que l'amplitude de l'effet, et non pas son profil chronologique. Par conséquent, ces profils étant largement dissemblables pour l'autostimulation et pour l'activité spontanée, on peut croire que la morphine agit différemment sur ces deux comportements.

Si l'on considère les graphes représentant les scores bruts d'activité spontanée (Figure 8) plutôt que les pourcentages, on note une certaine ressemblance entre les profils des courbes du groupe morphine sur cette mesure et les pourcentages de changements des seuils (Figure 3), surtout si l'on ne tient pas compte des données enregistrées à 22h45-23hres. On peut évidemment discuter l'opportunité de comparer cette mesure brute, dont la valeur attendue change d'heure en heure, aux variations de seuils en autostimulation, dont la valeur attendue est constante tout au long de la journée. Cependant, pour clarifier les rapports éventuels qui pourraient exister entre ces deux mesures dans le groupe morphine, un coefficient de corrélation de Spearman, r_s , a été calculé pour chaque rat, à chaque Jour de tests, en excluant les résultats du premier test de la journée. Un test de Wilcoxon effectué pour chacun de ces six ensembles (un pour chaque Jour) de six coefficients (un pour chaque rat) révèle qu'ils ne diffèrent jamais significativement de zéro. Les variations de comportement moteur ne sont donc pas liées aux variations de seuils.

En conclusion, cette expérience confirme la généralité des effets dépressifs de la morphine sur le comportement pendant la

première heure après l'injection au début du traitement: les trois mesures dépendantes sont touchées au même moment. Il est impossible de savoir si la dépression de l'autostimulation n'est que le résultat de l'immobilité motrice enregistrée immédiatement après les premières injections ou si la valeur de récompense de la stimulation intracrânienne est modifiée négativement. D'autre part, la facilitation de l'autostimulation semble distincte de la facilitation motrice, se produisant plus tôt et s'atténuant alors que l'activité spontanée continue d'augmenter. L'amplitude de l'effet sur les seuils, couplée au maintien d'une excellente discrimination entre différentes valeurs de courant, incite à croire à une forte augmentation de la valeur de récompense de la stimulation intracrânienne, indépendamment des effets de la morphine sur la performance motrice.

EXPERIENCE 2

Cette expérience a été réalisée afin d'élucider la valeur de la boîte à solénoïdes pour mesurer l'activité spontanée, et par conséquent de clarifier le sens et l'importance de la facilitation motrice observée dans le groupe morphine entre 3 et 6 heures après les injections dans la première expérience. Par l'administration d'une dose plus forte de morphine (120 mg/kg) on espère voir apparaître une facilitation de l'activité spontanée comparable à celles qui ont été souvent rapportées. De plus, cette étude permettra pour la première fois d'observer l'influence d'une forte dose de morphine sur l'autostimulation au cours d'un traitement chronique.

Les minces augmentations de scores d'activité spontanée enregistrées à l'Expérience 1 ne sont comparables en amplitude ni aux effets facilitatoires observés sur les deux mesures d'autostimulation, ni aux résultats de Holtzman (1976b) et de Kumar et al. (1971) sur l'activité spontanée. Ces effets mitigés inspirent des doutes sur la sensibilité des boîtes à solénoïdes à déceler les changements moteurs causés par la morphine. On peut croire à une insensibilité artificielle de nos appareils à l'égard des patterns de comportements qui apparaissent à la suite d'un traitement à la morphine, plus spécifiquement à l'alternance entre des mouvements brusques et des périodes d'immobilité. D'autre part, on peut aussi attribuer la faiblesse de l'effet à la faiblesse de la dose administrée: en effet, il se peut que la modeste facilitation

décelée par nos appareils soit un indice juste de l'effet moteur d'une dose de 20 mg/kg. D'après Holtzman (1976b), on peut aussi penser que la tolérance à l'effet d'excitation motrice se développe rapidement à cette dose et que l'effet avait perdu son amplitude maximum peu après le début de l'expérience. L'augmentation continue des scores d'heure en heure et de jour en jour semble infirmer cette idée. Toutefois on peut la rescaper si on suppose une interaction entre les effets dépressifs et les effets facilitatoires: l'effets dépressif aurait pu masquer une facilitation maximale aux premiers jours de tests, ne la laissant apparaître que plus tard avec une amplitude déjà amoindrie par la tolérance.

Pour faire la part de ces hypothèses, il fallait donc injecter aux rats du groupe morphine une dose comparable à celles où les grands effets moteurs ont été observés. Dans l'expérience qui suit, les rats reçurent quotidiennement une dose de 120 mg/kg pendant plusieurs jours et furent testés dans les mêmes conditions qu'au cours de l'Expérience 1.

En plus d'un effet moteur amplifié, cette expérience allait permettre pour la première fois d'observer le comportement auto-stimulateur sous l'influence de fortes doses de morphine pendant un traitement prolongé. On se souvient que Bush et al. (1976) ont testé des rats avec des doses quotidiennes augmentant chaque jour de 5 ou 10 mg, jusqu'à 100 ou 200 mg/kg. Ils ont observé une suppression continue du comportement. Cependant, avec cette méthode,

la tolérance n'a peut-être pas l'occasion de se développer complètement et de compenser pour l'augmentation des doses, il n'est donc pas étonnant que la dépression ait prédominé.

Il reste à établir si un traitement chronique à hautes doses conduit aux mêmes phases de dépression et de facilitation et au même phénomène de tolérance à l'effet dépressif que l'on observe au cours d'un traitement chronique à faible dose. Les effets de l'abstinence primaire et secondaire seront également testés.

Méthode

Après leur dernier Jour de tests (Jour VII) de l'Expérience 1, les rats du groupe morphine reçurent quotidiennement une injection intrapéritonéale de morphine dont la dose était augmentée de jour en jour pendant 8 jours. Les injections, administrées à la même heure que pendant l'Expérience 1, passèrent de 20 à 120 mg/kg par les étapes suivantes: 25, 32, 40, 50, 63, 80, 100, et 120 mg/kg d'hydrochlorure de morphine en solution dans du soluté Ringer's. Pendant ce temps, les rats du groupe contrôle recevaient une injection de soluté Ringer's en volume équivalent.

Les rats du groupe morphine reçurent au total 12 injections quotidiennes de morphine à 120 mg/kg; à la suite de cette série, ils reçurent cinq injections quotidiennes de soluté Ringer's pour permettre les tests d'abstinence primaire et secondaire. Pendant ce temps, les rats du groupe contrôle recevaient quotidiennement un volume équivalent de soluté Ringer's.

Un Jour de tests des rats du groupe morphine était suivi le lendemain d'un Jour de tests des rats du groupe contrôle. Au cours des 12 jours d'injections à 120 mg/kg, les rats du groupe morphine furent testés les 1^{er}, 4^e, 7^e, 9^e, et 11^e jours. Les rats du groupe Ringer's furent observés les 2^e, 5^e, 8^e, 10^e, et 12^e jour (Jours de tests VIII à XII). La période d'abstinence débutant après l'injection de morphine au 12^e jour, les rats du groupe expérimental furent testés le 14^e jour en état d'abstinence primaire et le 17^e jour, en état d'abstinence secondaire. Leur

groupe contrôle fut testé les 15^e et 18^e jours (Jours de tests XIII et XIV).

Les jours de tests, il n'y eut aucun changement de méthode et on suivit la même séquence chronologique qu'à l'Expérience 1.

De la fin de l'Expérience 1 jusqu'à la fin de l'Expérience 2, le poids des animaux et les particularités comportementales furent notés chaque jour.

A la fin de l'expérience, les rats furent sacrifiés: à la suite de l'administration d'une dose mortelle de Nembutal, on effectua une perfusion au coeur de solution saline isotonique suivie de Formaline 10%. Les cerveaux furent retirés et sectionnés en coupes de 40 μ au microtome à congélation. Les coupes furent colorées à la thionine pour permettre la vérification histologique des sites d'implantation.

Résultats

Histologie

La vérification histologique a révélé que la pointe des électrodes utilisées tombait à l'intérieur ou aux environs du faisceau médian prosencéphalique, dans la région de l'hypothalamus latéral, chez les 10 rats testés. En appendice, on trouvera les sites d'implantation indiqués sur des plans inspirés de l'atlas de König et Klippel (1963).

Effets de la morphine sur l'autostimulation

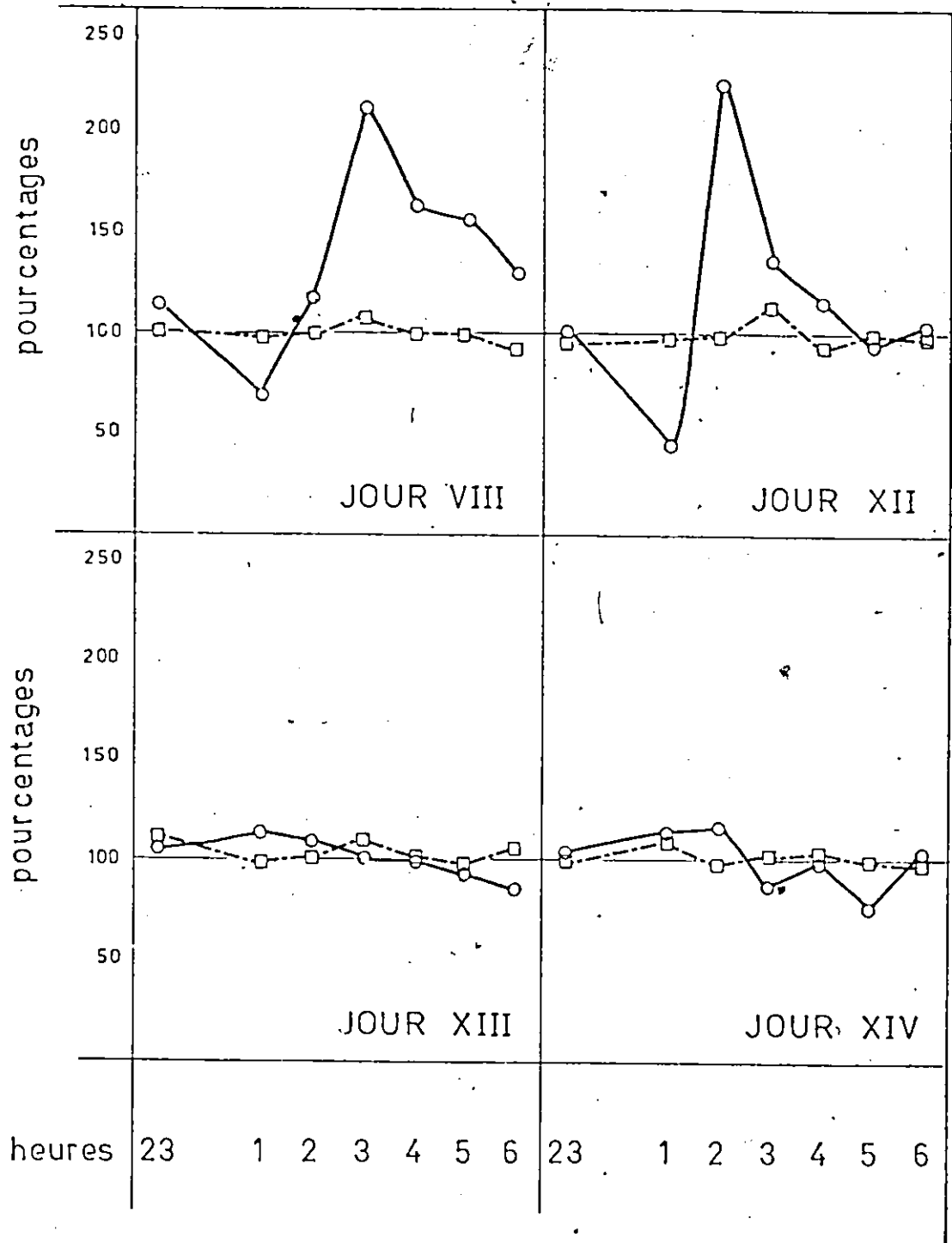
La Figure 11 montre l'effet de la morphine sur les seuils de fréquences pour l'autostimulation aux Jours VIII et XII, représentant le premier et le dernier Jours de tests à 120 mg/kg. Les résultats des Jours IX, X, et XI ont dû être rejetés à cause d'une série d'avaries techniques survenues aux boîtes d'autostimulation 1 et 2 au cours de ces 3 jours.

Au Jour VIII, on peut constater une réapparition de la phase dépressive 1 heure après l'injection. Cette suppression disparaît déjà 2 heures après l'injection pour faire place à une très ample facilitation (211%) 3 heures après l'injection. Cette facilitation s'estompe d'heure en heure jusqu'au sixième test mais il faut noter que, comme dans l'Expérience 1, les seuils demeurent légèrement abaissés. On constate encore que le groupe contrôle est parfaitement stable même après 8 jours sans tests.

Pour le groupe morphine, les résultats du Jour XII produisent

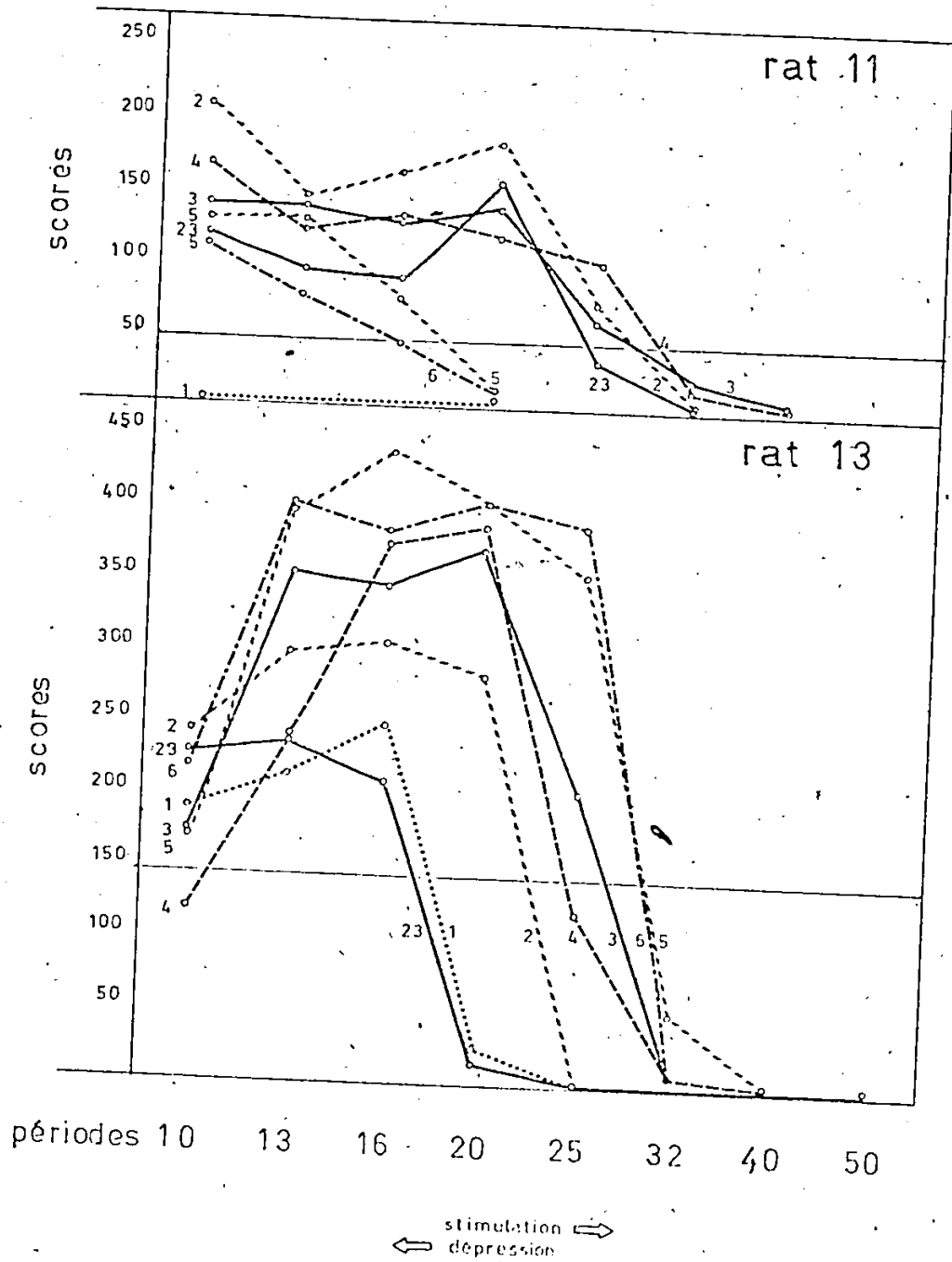
Figure 11. Variations des seuils de courant pour l'autostimulation, aux Jours VIII, XII, XIII, et XIV, estimés en pourcentages des seuils établis au Jour I. Une dépression se traduit par une augmentation des seuils et donc par un résultat inférieur à 100%, les seuils étant évalués en terme de périodes. Inversement une facilitation se traduit par un résultat supérieur à 100%. (Groupe morphine:

○ ——— ○ ; groupe Ringer's: □ - - - - - □ .)



sensiblement la même courbe, mais avec une dépression et une facilitation plus prononcées. Aucune tolérance n'est donc décelable sur l'amplitude de ces effets après 11 jours d'injections à 120 mg/kg. Bien au contraire, les deux effets paraissent s'accroître. Il faut noter toutefois qu'un rat du groupe morphine parut particulièrement débilité par le traitement chronique: il ne sembla jamais sortir d'une dépression généralisée. Les scores de cet animal ont pu contribuer à accentuer l'effet de dépression et à amoindrir la facilitation observés. De plus de larges différences individuelles ont pu obscurcir l'effet de tolérance à la phase dépressive. Comme le montre la Figure 12, le rat 11 subit toujours une dépression complète du comportement autostimulatoire 1 heure après l'injection au Jour XII; cependant le rat 13 ne manifeste plus aucun signe de dépression à la fin du traitement chronique. On remarquera aussi sur cette Figure les pentes abruptes des courbes au niveau du nombre de réponses établi comme critère, et le bas niveau de réponses aux fréquences inférieures à la fréquence seuil. La Figure 11 montre également les effets sur les seuils observés aux Jours XIII (47 à 55 heures après la dernière injection de drogue) et XIV (119 à 127 heures après la dernière injection de drogue). On constate que le comportement du groupe morphine est très proche de celui du groupe contrôle et que les valeurs observées fluctuent légèrement autour de 100%. Même le rat 24 qui paraissait gravement abattu au cours du traitement à 120

Figure 12. Scores bruts en autostimulation des rats 11 et 13 aux sept tests du Jour XII. Les chiffres accompagnant les courbes indiquent l'heure du test et un trait horizontal montre le nombre de réponses établi comme critère des seuils au Jour I.



mg/kg recommença à s'autostimuler dès le premier Jour de tests d'abstinence et son comportement était très semblable à celui du Jour I.

La Figure 13 montre l'effet de la morphine sur les débits de réponses à la fréquence qui se trouvait immédiatement au-dessus du seuil évalué au Jour I. Aux Jours VIII et XII, on observe la présence d'une profonde dépression 1 heure après l'injection, suivie d'une stimulation qui se manifeste à partir de 4 heures au Jour VIII et de 2 heures au Jour XII. Bien que la dépression apparaisse plus grave au Jour XII qu'au Jour VIII, elle est de beaucoup plus courte durée au dernier Jour de tests, ce qui peut indiquer le développement d'un effet de tolérance. Aux Jours d'abstinence (XIII et XIV), les scores du groupe morphine sont au niveau de ceux du groupe contrôle au début de la journée et s'abaissent par la suite. La chute des taux est légère aux derniers tests du Jour XIII; par contre, elle est considérable au Jour XIV après le troisième test. Il faut noter la stabilité remarquable du groupe contrôle dont les scores fluctuent autour de 150 réponses en 2½ minutes pour toute la durée de l'expérience.

Effets sur l'activité spontanée

La Figure 14 montre les scores moyens d'activité spontanée et la Figure 15 les mêmes données évaluées en termes de pourcentages des lignes de régression établies au Jour I. Dans le groupe morphine, on constate une nette dépression au début des Jours VIII

Figure 13. Scores moyens en autostimulation pour les Jours VIII, XII, XIII, et XIV, à la fréquence immédiatement au-dessus du seuil déterminé au Jour I. (Groupe morphine: ○—○; groupe Ringer's: □- - -□.)



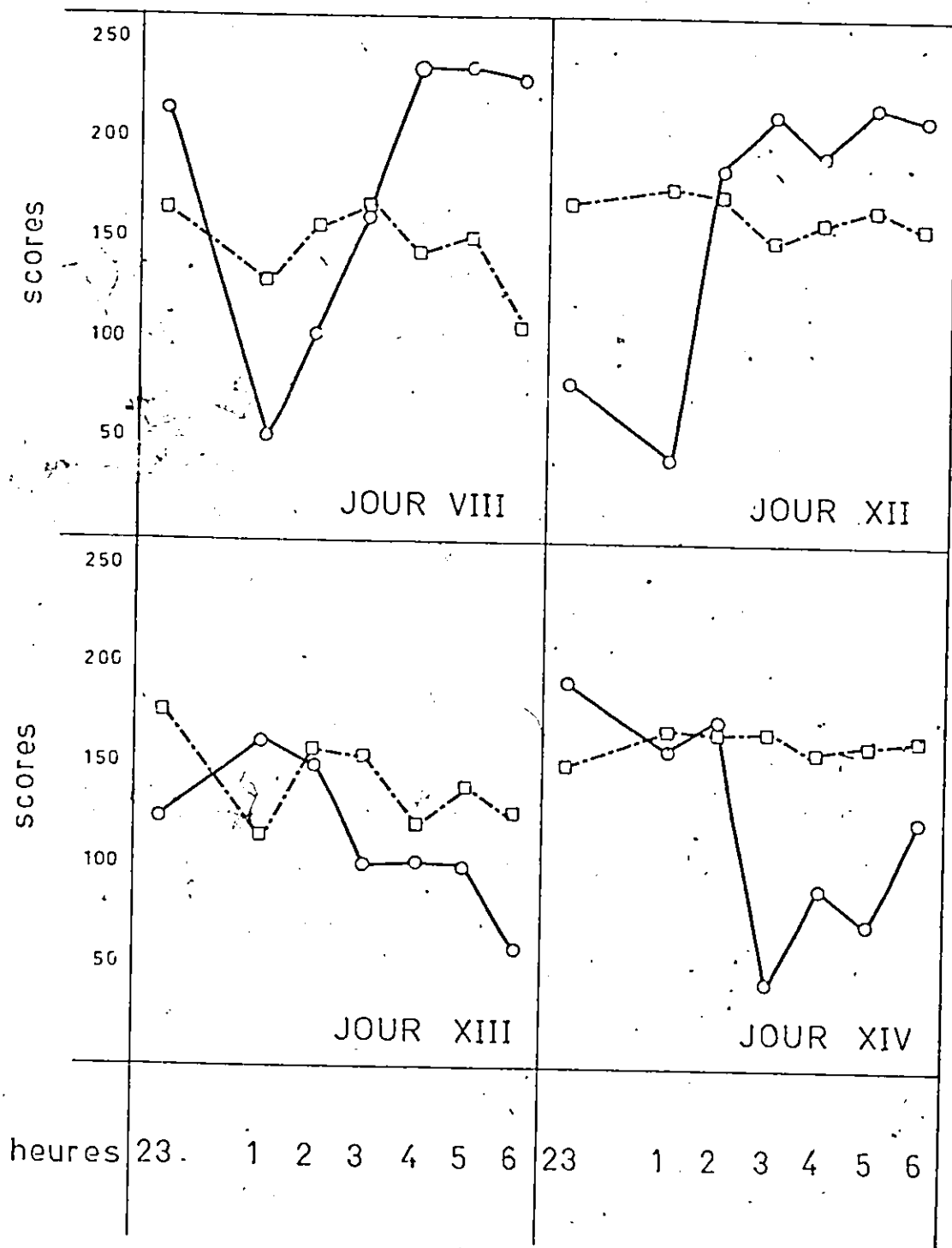


Figure 14. Scores moyens en activité spontanée pour les Jours VIII, XII, XIII, et XIV. (Groupe morphine: ○-----○ ; groupe Ringer's: □-----□.)

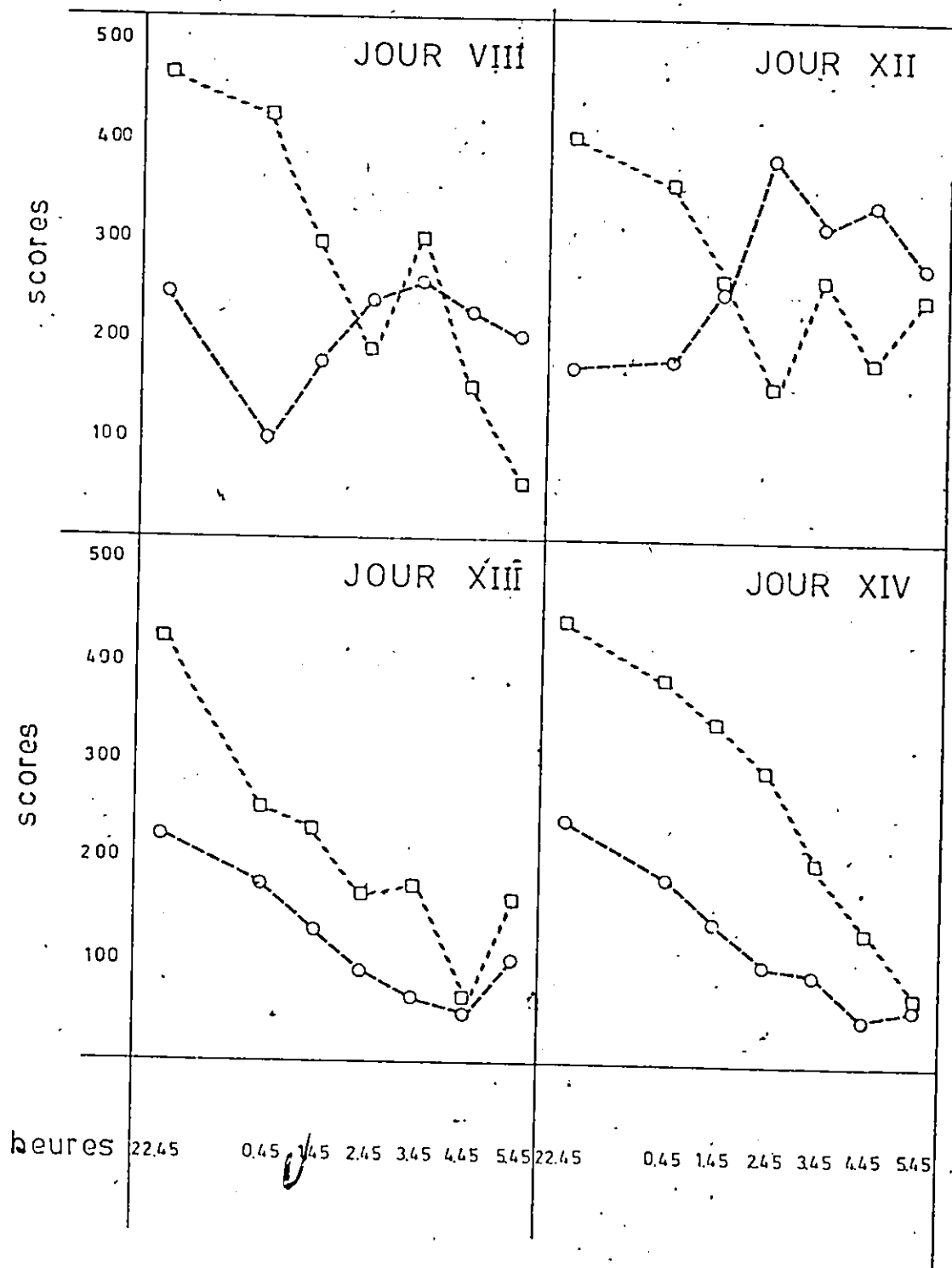
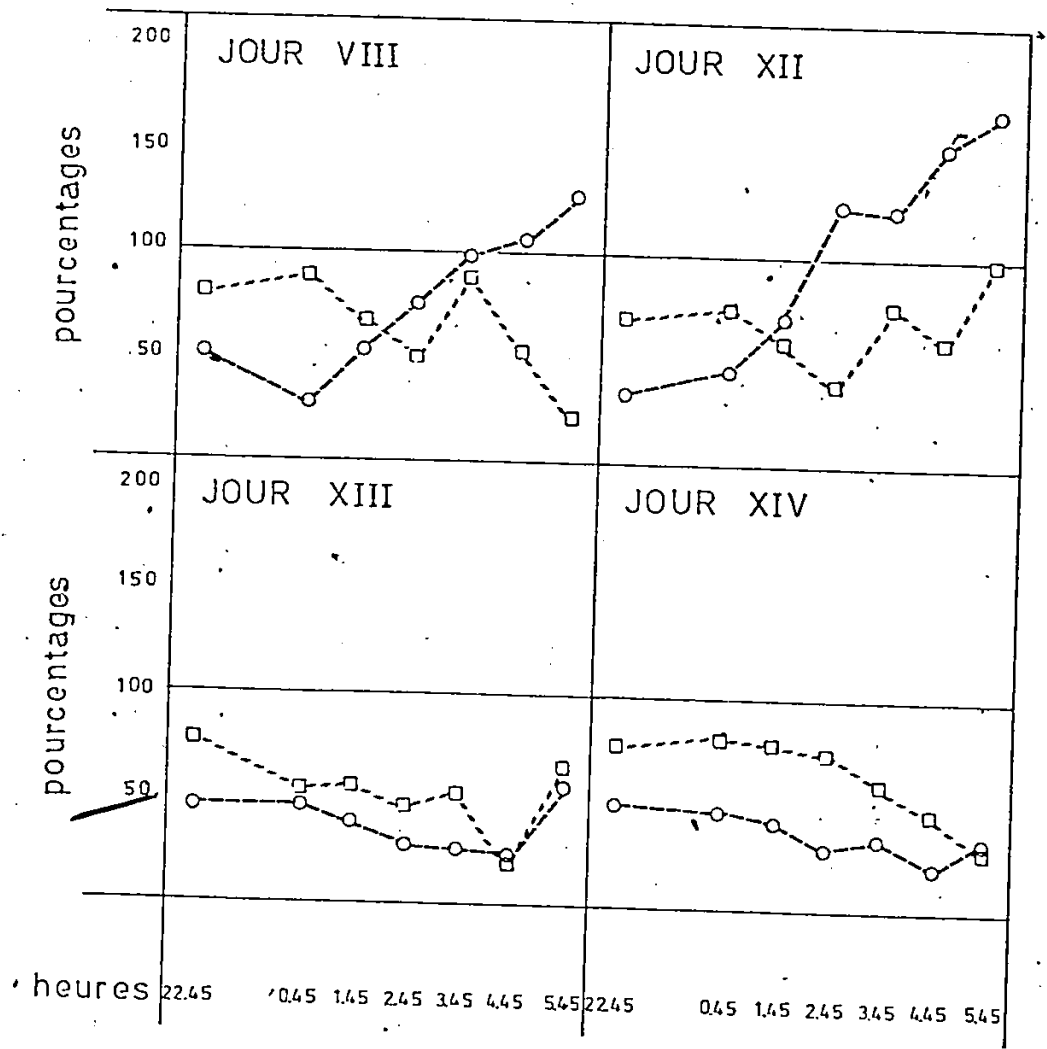


Figure 15. Scores en activité spontanée, pour les Jours VIII, XII, XIII, et XIV, estimés en pourcentages de la ligne de régression établie pour chaque groupe au Jour I. (Groupe morphine: ○-----○; groupe Ringer's: □-----□.)

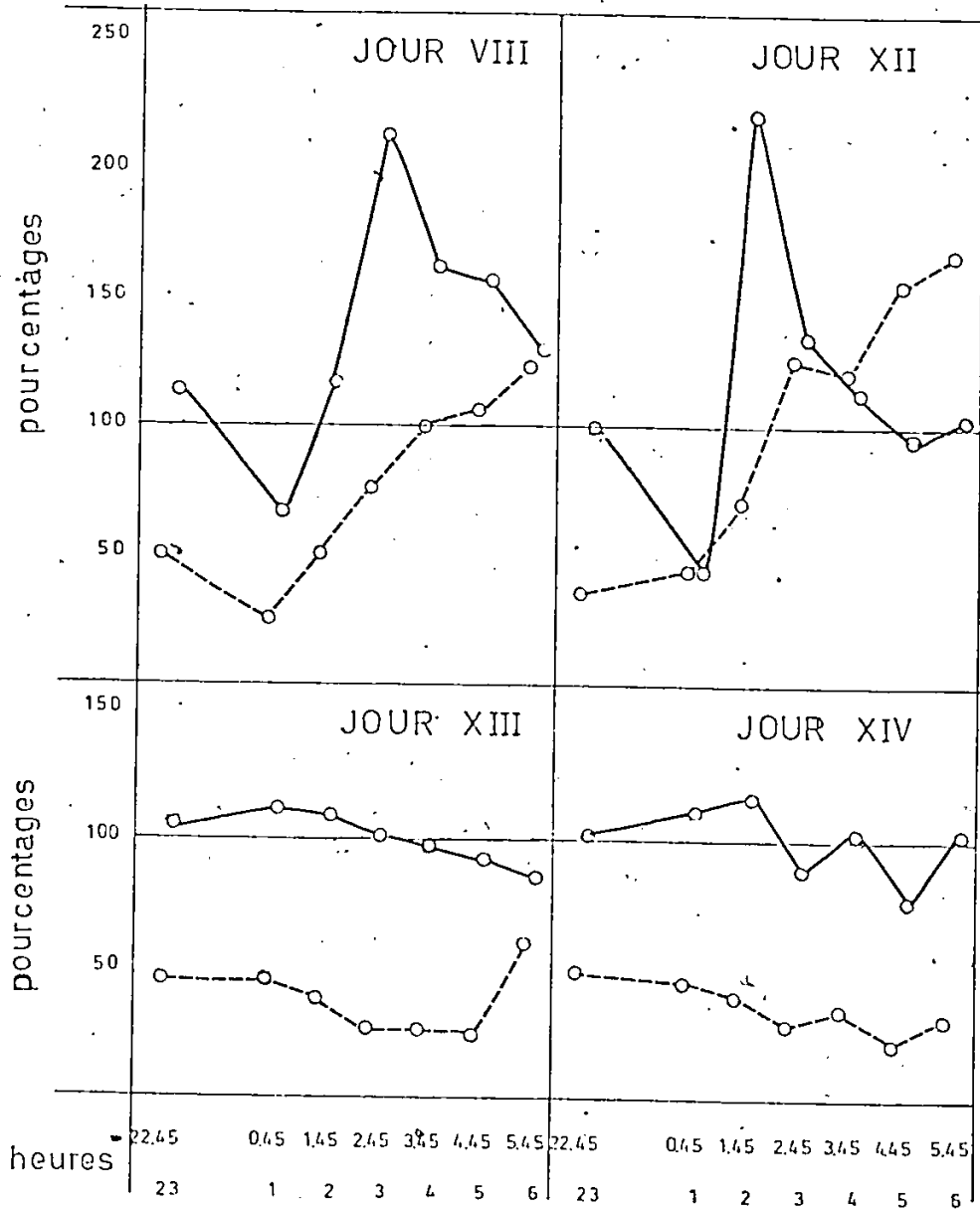


et XII, suivie d'une facilitation s'amplifiant avec la prolongation du traitement, pour atteindre 170% à la fin du Jour XII. Certains rats avaient atteints une tolérance complète à l'effet dépressif au Jour XII, alors que d'autres étaient encore très débilités 1 heure après l'injection. Comme pendant l'Expérience 1, la courbe des scores et des pourcentages prend l'allure d'une facilitation au troisième test après l'injection. Au jour VIII, le groupe morphine surpasse le groupe Ringer's à 2h45 et la facilitation continue de croître jusqu'à la fin de la journée. Au Jour XII, le groupe morphine semble surmonter la dépression un peu plus tôt, à 1h45, et le troisième test après l'injection montre un score de 125% au-dessus du niveau de base. Encore une fois, la facilitation gagne en amplitude jusqu'à la fin de la journée, comme le montre la Figure 15.

L'abstinence entraîne des courbes de scores légèrement inférieures à celles du groupe Ringer's et relativement parallèles, soit la même situation que celle qui fut observée au Jour I. Les graphes de pourcentages révèlent que l'activité du groupe morphine était légèrement déprimée comparativement à celle du groupe contrôle.

La Figure 16 rapproche les résultats sur les seuils des résultats en pourcentages sur l'activité spontanée dans le groupe morphine. Comme pour l'Expérience 1, le coefficient de corrélation r_s de Spearman a été calculé entre les mesures de seuils et les scores bruts d'activité spontanée du groupe morphine pour les 4

Figure 16. Comparaison des variations de seuils et d'activité spontanée du groupe morphine, pour les Jours VIII, XII, XIII, et XIV, évalués en pourcentages des niveaux de base établis au Jour I. (Autostimulation: ○ — ○; activité spontanée: □ — □.)



Jours de tests. Un test de Wilcoxon effectué sur chacun de ces quatre ensembles de six coefficients ne donne aucune valeur significative.

Autres observations

Les rats du groupe morphine perdirent du poids continuellement de la fin de l'Expérience 1 jusqu'à la fin des injections de morphine, passant de 460 à 437 grammes en moyenne. Pendant ce temps, le poids des rats du groupe Ringer's passait de 483 à 544 grammes. Il faut noter que dans le groupe morphine la perte de poids quotidienne continua pendant toute la durée du traitement à 120 mg/kg. Le retrait de la morphine causa une perte de poids brusque de 34 grammes en 24 heures, que les rats reprirent les jours suivants pour atteindre 450 grammes au dernier jour de l'expérience. Ce jour-là, les rats du groupe Ringer's pesaient 550 grammes en moyenne.

Chez les rats traités à la morphine, l'accroissement progressif des doses causa l'apparition de signes de toxicité semblables à ceux rapportés par Kerr et Pozuelo (1971). A partir de 80 mg/kg, une rigidité importante apparaissait chez les rats 15 minutes après l'injection, frappant surtout les membres inférieurs. Des phénomènes de queue de Straub, d'exophtalmie, de piloérection, de salivation excessive pouvaient être généralement observés jusqu'à 2 heures après l'injection. Les rats semblaient irritables et vocalisaient lorsqu'on tentait de les saisir. On a pu observer que la rigidité se dissipait en commençant par les membres

supérieurs. Il était fréquent de voir les rats marcher en se tirant par les pattes de devant et en traînant leur arrière-train paralysé. De plus, 3 ou 4 heures après l'injection, les rats se mettaient à gruger frénétiquement le plancher de leur cage.

On observa une grande rigidité les 2 premières heures après l'injection pendant les 2 premiers Jours de tests (Jours VIII et IX). Les jours suivants, la rigidité disparut pour faire place à une immobilité calme où l'on voyait parfois les rats hocher de la tête continuellement ou ronger tout objet assez dur. La phase d'excitation entraîna un comportement moteur très frénétique. Dans les boîtes à activité spontanée, on voyait les rats courir sans arrêt d'un bout à l'autre des boîtes, avec des redressements et des sursauts fréquents. Les rats étaient hyperréactifs à tout bruit, et devinrent de plus en plus irritables à mesure que le traitement avançait. Aux 3 derniers Jours de tests, les animaux vocalisaient énergiquement et tentaient de mordre chaque fois qu'on voulait les toucher. Ces comportements étaient particulièrement manifestes lorsqu'on voulait retirer les rats des boîtes d'autostimulation. On observa également plusieurs attaques convulsives tout au long du traitement à 120 mg/kg, particulièrement fréquentes dans la boîte d'autostimulation. Les "secousses de chien mouillé" ont été aussi remarquées tout au long des tests.

Le retrait de la morphine a causé une immobilité presque totale pendant tout le temps des tests d'abstinence. Par exemple,

lorsque l'expérimentateur plaçait un rat dans la boîte à activité spontanée, le rat restait sur place, parfois dans une position bizarre et ne bougeait plus jusqu'à ce que l'expérimentateur le retire à la fin du test. Pourtant, dans la boîte d'autostimulation, les rats semblaient parfaitement capables de comportement moteur efficace. Les rats du groupe morphine demeurèrent irritables jusqu'à la fin des tests d'abstinence. On a observé aussi quelques épisodes de convulsions et quelques "secousses de chien mouillé", moins fréquents que pendant le traitement à 120 mg/kg.

Discussion

Cette expérience permet de confirmer les effets dépressifs et facilitatoires de la morphine sur le comportement, qu'il s'agisse d'activité motrice ou d'autostimulation. La haute dose a provoqué une magnification de l'effet stimuloire sur les trois mesures dépendantes. Par contre, la dépression des comportements n'a pas atteint un niveau aussi bas qu'au début de l'Expérience 1. On peut attribuer ce phénomène au fait que les rats bénéficiaient déjà d'une certaine tolérance à la drogue, développée au cours du traitement prolongé. D'autre part, le fait que l'on n'ait pas observé la disparition de la phase de dépression même au Jour XII peut peut-être s'expliquer si l'on se souvient des résultats de Lorens et Mitchell (1973) qui ont noté que plus la dose administrée est forte, plus il faut de temps pour observer une tolérance complète à son action dépressive. De plus, les larges différences individuelles et la présence dans le groupe morphine d'un rat complètement débilité ont pu empêcher l'apparition de l'effet de tolérance complète à la fin du traitement. Il se peut que le prolongement du traitement à 120 mg/kg ait mené au développement de la tolérance à l'effet dépressif chez tous les animaux. Toutefois, il n'est pas exclu que les différences individuelles persistent indéfiniment, certains animaux ne pouvant développer qu'une tolérance partielle à hautes doses.

D'autre part, le graphe des pourcentages de seuils (Figure 11) indique que même si l'effet est plus profond au Jour XII qu'au

· Jour VIII, il dure moins longtemps, ce qui peut aussi être interprété comme l'apparition d'un phénomène de tolérance. De plus, il faut noter que la dépression de l'autostimulation 1 heure après l'injection de 120 mg/kg dans cette expérience est moindre que celle enregistrée avec une dose six fois plus faible au premier jour de l'Expérience 1.

Les effets facilitatoires sur les seuils d'autostimulation se sont accentués de l'Expérience 1 à l'Expérience 2. Les effets maximums de facilitation, enregistrés 2 heures après l'injection au dernier Jour de tests à 20 et 120 mg/kg sont passés de 147 à 221%. Cet effet peut s'expliquer en partie par le développement d'une tolérance plus efficace aux effets dépressifs. Par contre, la magnitude de l'effet oblige à croire à une action directe de la dose sur l'ampleur de la facilitation. Lorens et Mitchell (1973) sont également arrivés à cette conclusion en comparant des doses de 5, 10, et 20 mg/kg. Il faut noter aussi que l'excellente discrimination montrée par les rats du groupe morphine entre les différentes valeurs de courant en-deça et au-delà du seuil témoigne d'une facilitation spécifique à certaines périodes et non d'un effet de stimulation motrice aspécifique.

La question cruciale à laquelle cette expérience voulait répondre concernait la validité de la mesure d'activité spontanée. Au Jour XII, on a pu constater clairement avec une dose de 120 mg/kg, des effets facilitatoires sur l'activité spontanée comparables à ceux rapportés par Holtzman (1976b) et Kumar et al. (1971),

s'élevant largement au-dessus du niveau de base et dépassant clairement les scores du groupe contrôle. Nous nous estimons donc rassurés quant à la sensibilité des boîtes à solénoïdes à l'égard des effets d'excitation causés par la morphine. Les effets modestes enregistrés à 20 mg/kg peuvent donc être attribués à la faible dose et non pas seulement à une faille intrinsèque de nos appareils. Evidemment il ne peut pas être complètement exclu que les limites temporelles de l'intégration des changements de champ magnétique et de leur traduction en compte numérique aient pu donner des scores sous-estimés pour les rats du groupe morphine à 20 mg/kg, à cause de leurs mouvements brusques coupés de longues périodes d'immobilité. L'importance de cet artefact a pu jouer aussi à 120 mg/kg mais les résultats montrent une facilitation non équivoque, parfaitement comparable à celles rapportées antérieurement.

La principale conclusion de cette expérience vient du rapprochement des courbes de pourcentages des effets de la morphine sur les seuils d'autostimulation et sur l'activité spontanée (Figure 16). Ces courbes montrent des différences intéressantes. L'effet facilitatoire sur l'autostimulation atteint son maximum 2 heures après l'injection au Jour XII. Le test d'activité spontanée effectué 15 minutes avant cette session d'autostimulation ne montre que le relèvement de la courbe au sortir de la période de dépression. On ne peut donc pas attribuer l'impressionnante facilitation de l'autostimulation à une excitation motrice non spécifique. On

peut dire tout simplement qu'au moment de la facilitation de l'autostimulation, les rats sont sortis de la phase de dépression motrice, ce qui peut appuyer l'argument de Wauquier et al. (1974). La courbe d'autostimulation atteint son sommet 2 à 3 heures après l'injection, puis le comportement autostimulateur revient graduellement à des patterns plus près des valeurs de base. L'activité spontanée ne commence à manifester une facilitation claire que 2h45 après l'injection et, loin de retomber à des valeurs normales par la suite, la courbe d'activité spontanée continue de grimper sans arrêt jusqu'à 6 heures après l'injection. Kumar et al. (1971) ont également montré une facilitation motrice due à la morphine persistant jusqu'à 8 heures après une injection de 120 mg/kg.

Comme dans l'Expérience 1, on peut aussi rapprocher les scores bruts en activité spontanée (Figure 14) aux changements de seuils (Figure 11). Les courbes montrent encore une fois une légère ressemblance. On notera toutefois qu'au Jour XII, la facilitation de l'autostimulation se produit à 2 heures après l'injection; à 1h45 les scores du groupe morphine en activité spontanée sont toujours inférieurs à ceux du groupe Ringer's et ne montrent une facilitation claire qu'à 2h45. Il n'y a pas de commune mesure entre la légère accélération de l'activité motrice entre 0h45 et 1h45 et la remarquable chute des seuils entre 1 et 2 heures après l'injection. On ne peut donc pas raisonnablement attribuer cette chute à un effet moteur. Une analyse statistique a néanmoins été effectuée

sur les corrélations pour chaque Jour entre les variations de seuils et les scores d'activité spontanée dans le groupe morphine, pour les 6 heures suivant l'injection. L'exclusion du score enregistré à 22h45-23hres visait ici à magnifier l'importance des effets les plus larges enregistrés après l'injection de la drogue et à éliminer de ces corrélations toute influence d'un état d'abstinence naissant. Comme à l'Expérience 1, le test de Wilcoxon effectué sur les quatre ensembles de six coefficients ne révèle aucun lien significatif entre les deux mesures.

La facilitation de l'autostimulation ne peut pas être expliquée par une facilitation motrice aspécifique. Par contre on peut s'interroger sur l'influence de la stimulation intracrânienne sur la dissipation des effets dépressifs de la morphine sur l'activité spontanée. En effet, il n'était pas rare de voir un rat à demi paralysé être introduit dans la boîte d'autostimulation au début de la deuxième heure après l'injection, se traîner péniblement jusqu'au levier, réussir avec peine à appuyer deux ou trois fois, puis se relever, se tenir en équilibre sur ses membres inférieurs qui paraissaient complètement catatoniques quelques secondes auparavant, et continuer à presser sur le levier à un rythme frénétique avec une patte de devant. Il n'est peut-être pas fortuit que le début de la facilitation motrice enregistré 2h45 après l'injection survienne 30 minutes après le test où l'autostimulation est rétablie. Pour élucider cette influence possible de l'autostimulation

sur l'activité spontanée, il faudrait tester dans les boîtes à solénoïdes un groupe de rats recevant une dose élevée de morphine sans bénéficier de stimulation intracrânienne. Il est aussi possible qu'une stimulation périphérique aie un effet facilitatoire sur l'activité spontanée de rats morphinisés. Ces hypothèses méritent d'être testées. Cependant, nos résultats sur l'activité spontanée étant très proches de ceux de Kumar et al. (1971) qui n'ont testé que l'activité locomotrice spontanée, on peut douter que la stimulation intracrânienne ait une influence considérable sur la fin de la phase dépressive de l'activité spontanée. De plus, cet effet ne pourrait expliquer que les premières heures de facilitation motrice. En effet, la facilitation de l'autostimulation s'estompe rapidement alors que la facilitation motrice continue de s'accroître jusqu'au dernier test, 5h45 après l'injection. Il faut donc conclure à la disparité des effets facilitatoires de la morphine sur l'autostimulation et sur l'activité spontanée.

Le retrait de la drogue donne lui aussi des courbes distinctes pour l'autostimulation et l'activité motrice, cette fois très proches des courbes enregistrées pour le groupe contrôle. On constate que l'activité motrice est plutôt basse pendant l'abstinence alors que les comportements autostimulateurs sont normaux (Figure 16). L'effet biphasique de la drogue disparaît immédiatement dès le premier jour de tests d'abstinence, et les rats ont un comportement uniforme tout au long de la journée. En fait, la Figure 14 montre que les patterns de réponses pour les rats du groupe morphine

sont comparables à ceux des rats du groupe contrôle aux Jours XIII et XIV, la seule différence claire demeurant entre les deux groupes étant le bas niveau d'activité spontanée dans le groupe morphine.

La passivité des rats du groupe morphine après le retrait de la drogue est contraire à plusieurs observations, en particulier celles de Martin et al. (1963) sur l'abstinence primaire et secondaire. Il se peut que les différences individuelles entre les rats aient fait glisser la courbe d'activité spontanée vers le bas, à cause de la faiblesse de certains animaux à ce stade de l'expérience. Cependant, l'effet attendu était une facilitation motrice à tous les tests du Jour XIII. Il ne semble pas y avoir d'explication immédiate à cette dépression; on peut dire toutefois que Martin et al. ont observé l'abstinence après un traitement de 340 mg/kg et il reste possible que le retrait d'une dose de 120 mg/kg ne provoque pas d'effets moteurs aussi prononcés.

L'irritabilité des animaux du groupe morphine nous inspire l'hypothèse que ces rats seraient devenus hyperalgésiques à la suite du traitement prolongé. Cette hypothèse peut s'appuyer sur les expériences de Kayan et Mitchell (1968) et de Kayan et al. (1971) qui ont noté le développement d'une hyperalgésie chez des rats lorsque la tolérance à l'effet analgésique d'une dose de morphine s'est développée. Nous ne pouvons pas affirmer de façon certaine l'hyperalgésie chez nos rats mais nous croyons

que la morphine a pu causer une sensibilisation à long terme de certains éléments nerveux. L'irritabilité accrue des rats au sortir de la boîte d'autostimulation nous porte à croire à une certaine interdépendance des systèmes sensibilisés par la morphine.

Enfin il est remarquable que les rats du groupe morphine montrent les mêmes seuils d'autostimulation aux Jours d'abstinence (XIII et XIV) qu'au Jour I. En dépit d'un traitement prolongé à la morphine, les seuils n'ont pas changé lorsque les rats sont retestés sans l'influence de la drogue, 5 semaines après le premier jour. D'après les données des Jours XIII et XIV, il faut croire que l'abstinence n'a pas d'effet sur l'autostimulation; cette dernière observation coïncide avec le manque de tolérance à l'effet facilitatoire au cours du traitement. En effet, la tolérance à certaines actions de la morphine est souvent couplée à l'apparition d'effets opposés lors du retrait de la drogue. L'idée que tolérance et dépendance sont les deux aspects d'un même mécanisme est fondamentale à beaucoup de théories de la dépendance (Goldstein & Goldstein, 1968; Jaffe & Sharpless, 1968; Solomon & Corbit, 1974). Dans le cas des effets de la morphine sur l'autostimulation les deux aspects du couple tolérance/dépendance sont absents.

Dans la même veine, on peut spéculer sur l'absence d'une facilitation en retour sur les scores d'autostimulation au Jour XIII. A ce stade de l'expérience, tous les rats avaient développé une

certaine tolérance aux effets dépressifs de la drogue, certains étant même complètement tolérants à 120 mg/kg. On peut donc supposer chez ces animaux l'existence d'une dépendance physique propre à entraîner une facilitation en retour au moment du retrait. Si l'effet dépressif de la drogue s'exerce sur l'activité motrice uniquement, la facilitation en retour devrait être manifeste dans les scores d'activité spontanée. Si au contraire la dépression réduit à la fois l'activité motrice et la valeur de récompense de la stimulation hypothalamique, une facilitation en retour devrait être observée sur les deux mesures au moment du retrait. Nous n'avons obtenu de phénomène en retour sur aucune. Peut-être n'avons-nous pas testé au bon moment; ou peut-être la dose administrée était-elle trop faible.

Il est difficile d'évaluer ce que représente la courbe d'activité spontanée obtenue au Jour XIII pour les raisons expliquées plus haut; par contre, l'obtention de valeurs-seuils au niveau de 100% du Jour I en autostimulation semble un index beaucoup plus sûr: en dehors de l'effet de la drogue, les seuils pour l'autostimulation n'ont pas changé, exactement comme dans le groupe Ringer's d'ailleurs. On peut donc suggérer, encore très spéculativement, que la raison pour laquelle il n'y a pas de facilitation en retour sur l'autostimulation au moment du retrait, est qu'aucun mécanisme de tolérance à un éventuel effet dépressif de la drogue ne joue sur la sensibilité nerveuse. Par conséquent, la dépression initiale du comportement autostimulateur avant le développement de la tolérance serait un effet moteur.

DISCUSSION GENERALE

Ces deux études ont permis de vérifier la véracité et la compatibilité de plusieurs effets de la morphine jusqu'ici rapportés dans des domaines différents de la recherche sur cette drogue. Les effets inhibitoires et facilitatoires de la morphine sur l'activité spontanée et sur l'autostimulation ont été encore une fois observés, de même que le développement de la tolérance à l'effet dépressif sur les deux variables dépendantes. Cependant, ce que ce travail montre clairement, c'est la disparité du profil chronologique de ces effets après l'injection, indiquant une différence des effets de la drogue sur ces comportements.

En ce qui concerne l'activité spontanée, il apparaît à la suite de ces deux études, que les chercheurs qui travaillent en autostimulation utilisent en général des doses trop faibles pour observer une facilitation motrice évidente. Chez Lorens et Mitchell (1973) par exemple, il est peu probable que l'administration de 5, 10, ou 20 mg/kg, ait jamais pu produire une augmentation motrice capable de mener à des scores différents du groupe contrôle dans la roue de Wahmann. Le seul comportement qui aurait pu produire des scores d'activité motrice augmentés chez Lorens et Mitchell est le comportement de course. Nous n'avons pas observé de facilitation particulière de ce genre de comportement à 20 mg/kg. Par contre, à 120 mg/kg, les animaux morphinisés couraient beaucoup pendant la phase excitatoire et il est probable que ce genre d'effet ait pu entraîner des scores largement augmentés dans la roue

de Wahmann.

Devant ces observations, on comprend la nécessité de préciser la notion de facilitation motrice. La morphine ne cause pas une facilitation motrice non différenciée, et selon l'appareil de mesure utilisé, on observera un effet facilitatoire plus ou moins impressionnant. A faibles doses, la roue de Wahmann est un appareil particulièrement insensible. Les boîtes à cellules photoélectriques ou les cages montées sur ressorts semblent plus efficaces, encore que les niveaux opérants établis dans ces appareils soient souvent très bas et par conséquent magnifient artificiellement l'importance d'un effet facilitatoire. La boîte à solénoïdes peut pour sa part être limitée dans sa sensibilité à l'excitation motrice qui suit l'injection d'une faible dose de morphine. Dans ce cas, les rats bougent brusquement, sursautent, tourment en cercle, pendant de courts laps de temps, puis demeurent immobiles. Il est possible que l'intégration et la conversion en compte numérique des signaux originant des changements de champ magnétique imposent une limite trop basse à la valeur des mouvements des animaux morphinisés, et ne rendent pas justice à la facilitation obtenue. Cependant, il faut aussi se méfier des évaluations subjectives des observateurs. A cet égard, il faut faire une différence entre hyperactivité et hyperréactivité. En effet, pour un observateur humain, un animal qui gruge beaucoup, sursaute de temps en temps et semble surexcité en réponse au moindre stimulus visuel, auditif ou tactile, peut sembler hyperactif en dépit de longues périodes

d'immobilité. Il semble donc important pour un expérimentateur investiguant les effets d'une drogue sur l'activité motrice, de donner une bonne définition opérationnelle du concept d'activité motrice et de faire une distinction entre hyperactivité et hyper-réactivité.

A dose élevée, l'effet étant très large, les limites de sensibilité des différents appareils ont moins d'importance. Cependant, la facilitation motrice est toujours spécifique à certains comportements: l'animal court, se redresse, tourne en cercle, gruge beaucoup et énergiquement. Par contre, les activités de toilette disparaissent. Il apparaît important de mentionner que la facilitation de l'activité motrice n'est pas aspécifique et que le choix d'un appareil de mesure sera plus ou moins judicieux selon la dose administrée.

A la lumière de ces deux études, on peut donner raison à Lorens et Mitchell (1973) quand ils affirment qu'il n'y a pas de corrélation entre les effets moteurs et la facilitation de l'auto-stimulation à faibles doses. Leur conclusion s'avère justifiée bien qu'elle n'ait pas été vraiment démontrée de façon concluante par leur expérience. On ne peut pas exclure non plus le développement rapide d'une tolérance à l'effet d'excitation motrice, selon la proposition de Holtzman (1976b). Cependant, cette hypothèse est très difficile à soutenir, étant donné la facilitation croissant de jour en jour même au cours de l'Expérience 1. La

facilitation maximale y a été obtenue au Jour VII, soit au 13^e jour d'injections à 20 mg/kg. On peut donc penser que ce qui a peut-être empêché Lorens et Mitchell de voir une facilitation motrice intéressante n'est pas la tolérance précoce à l'effet excitatoire, mais au contraire le fait qu'ils n'aient pas testé assez longtemps et qu'ils aient cessé les tests après 5 jours d'injections, alors que la facilitation motrice n'était pas encore assez bien développée. En ce qui concerne l'hypothèse de Holtzman (1976b), on peut toujours croire qu'un effet de tolérance aurait pu apparaître plus tard au cours d'un traitement prolongé. Ce travail ne permet donc pas de conclure définitivement quant au développement éventuel d'une tolérance à la facilitation motrice.

Les très amples effets de facilitation sur l'autostimulation suggèrent que la morphine augmente largement la valeur de récompense de la stimulation hypothalamique. L'influence de l'excitation motrice paraît minime au moment de la plus grande facilitation de l'autostimulation. On peut donc penser que la morphine modifie de façon privilégiée la sensibilité des structures qui sous-tendent l'autostimulation hypothalamique. La généralité de cette conclusion mérite d'être testée et il sera intéressant de savoir comment l'autostimulation d'autres sites répond au traitement à la morphine. En comparant les effets de la drogue sur la sensibilité à l'autostimulation au niveau de diverses structures, on pourra espérer mieux comprendre les voies par lesquelles elle exerce son influence motivante. Dans ce travail, on a vu que la sensibilisation au niveau de l'hypothalamus ne connaît pas de tolérance et ne

semble pas entraîner de dépendance. En tous cas, le test d'abstinence ne montre aucun effet en retour en autostimulation, du genre de ceux qui se manifestent lorsque la tolérance à un effet de la drogue a été établie avant le retrait.

De plus, on a observé une large facilitation de l'autostimulation à 20 mg/kg, accompagnée d'une modeste excitation motrice; par contre une dose de 120 mg/kg a produit une facilitation un peu plus grande de l'autostimulation et une très large excitation motrice. Cette observation, en plus de la comparaison du profil chronologique des deux effets, indique que la courbe doses/réponses n'est pas la même dans les deux cas et que des mécanismes différents et plus ou moins indépendants sous-tendent les effets facilitatoires. Alors que M. E. Olds a affirmé que la morphine réduit l'autostimulation à des doses trop faibles pour entraîner une incapacitation motrice, ce travail montre au contraire que la morphine augmente largement l'autostimulation à des doses trop faibles pour produire une facilitation motrice appréciable, et qu'il faut de larges doses pour que l'effet moteur apparaisse avec une évidence comparable à l'effet facilitatoire de l'autostimulation. Cependant, on ne peut pas pousser trop loin ce genre de raisonnement: la sensibilité de la boîte à solénoïdes est difficile à évaluer et il est délicat de comparer directement les scores obtenus en autostimulation aux scores d'activité spontanée. De plus, l'habitué aux boîtes à solénoïdes a continué pendant toute la durée

des deux expériences alors qu'il n'y a pas eu d'habituation en autostimulation, comme le montrent les résultats du groupe Ringer's et les résultats du groupe morphine aux jours d'abstinence. En dépit de ces difficultés d'évaluation, on peut conclure que les effets facilitatoires de la morphine sur l'autostimulation et sur l'activité motrice sont différents, du moins chronologiquement.

De plus, ces études ont montré une facilitation accrue de l'autostimulation lorsque la dose est augmentée, conformément aux résultats de Lorens et Mitchell (1973), et contrairement à ceux de Bush et al. (1976). Tout semble indiquer qu'un traitement prolongé à hautes doses produit le même genre d'effet biphasique que Lorens et Mitchell ont observé à faibles doses: une phase de dépression à laquelle la tolérance se développe graduellement, et une phase de facilitation. Les effets de la drogue sont de plus en plus amples à mesure que la dose croît. Il est possible aussi que certains animaux particulièrement sensibles ne surmontent jamais la dépression due à une forte dose; en tous cas, il est probable que des différences individuelles persistent très longtemps au cours d'un traitement prolongé.

Quant à l'effet dépressif de la drogue, ces études ne permettent pas de dissocier vraiment la dépression motrice et celle de l'autostimulation. Cependant, on peut émettre l'hypothèse, comme Wauquier et Niemegeers (1976) que la dépression de l'autostimulation est causée par la dépression motrice, alors que la facilitation

des deux comportements relève de mécanismes différents. La disparition progressive des effets dépressifs sur les deux comportements est parallèle à 20 mg/kg; à 120 mg/kg, où l'incapacitation motrice est claire, on voit les rats surmonter la dépression de l'autostimulation dès qu'ils sortent de la phase d'immobilité, bien avant l'apparition de l'excitation motrice. On peut donc croire que c'est l'incapacitation motrice qui empêche la facilitation de l'autostimulation de se manifester plus tôt. Le test de retrait est aussi intéressant à cet égard: puisqu'il n'y a pas de tolérance à l'effet facilitatoire, on n'attend pas de dépression en retour; par contre comme il y a tolérance à l'effet dépressif, on pourrait s'attendre à une facilitation en retour de l'autostimulation au moment du retrait. Or, les seuils sont à près de 100% du niveau de base aux jours d'abstinence. Cette stabilité impressionnante de l'autostimulation en dehors de l'influence de la drogue permet de croire qu'aucun mécanisme tolérance/dépendance n'affecte les effets de la drogue sur la valeur de récompense de la stimulation. La disparition graduelle de la phase dépressive peut être due à un mécanisme de tolérance agissant sur le système moteur uniquement, ce qui revient à dire que la dépression initiale du comportement est le résultat d'une dépression motrice. Les tests d'activité spontanée aux jours de retrait ne confirment pas cette hypothèse puisqu'on n'y enregistre pas non plus de facilitation en retour. Il est possible que nous n'ayions pas testé au bon moment. Certes, les problèmes de mesure en activité spontanée,

dans de travail comme dans les études antérieures, rendent difficile l'interprétation des scores de retrait. Cependant, il pourrait être révélateur de retester l'hypothèse d'un phénomène en retour apparaissant uniquement sur un test moteur et non pas en autostimulation, peut-être moins longtemps après le retrait d'une dose plus élevée.

L'interaction possible entre le traitement à la morphine et l'autostimulation est aussi un sujet d'étude qui pourrait s'avérer fructueux. Ces études n'ont pas déterminé de façon précise si oui ou non l'autostimulation agit pour dissiper la dépression motrice due à la drogue. Cependant, l'observation subjective des animaux incite à croire que la stimulation intracrânienne peut aider un animal à surmonter la dépression motrice parfois grave qui survient après une injection de morphine. L'irritabilité des rats, surtout au sortir de la boîte d'autostimulation pendant le traitement chronique, peut indiquer le développement d'une hyperalgésie, ou en tous cas, d'une hyperréactivité à la stimulation tactile. La comparaison du groupe expérimental avec un groupe contrôle ne recevant pas de stimulation intracrânienne ou recevant plutôt une stimulation périphérique, pourrait aider à distinguer la nature et l'importance d'une interaction éventuelle entre la stimulation intracrânienne et le traitement chronique à la morphine.

En résumé, il faut conclure à la disparité entre les effets de la morphine sur l'autostimulation hypothalamique et sur l'activité motrice spontanée. Ces études ont montré de façon claire que

les effets de facilitation de ces deux comportements sont distincts chronologiquement et présentent des fonctions doses/réponses différentes. L'effet dépressif sur l'autostimulation au début du traitement paraît pouvoir être interprété comme le résultat d'une inhibition motrice, encore que cette conclusion soit très spéculative. Optimalement, des études visant à séparer expérimentalement les effets inhibitoires et facilitatoires sur l'un et l'autre comportements permettront de faire la distinction entre les effets purement moteurs et les effets sur la valeur de récompense de la stimulation. Par exemple, il serait peut être possible de bloquer les effets moteurs par l'administration d'une drogue, tout en laissant les effets sur la sensibilité nerveuse évoluer normalement. Une autre tactique qui pourrait s'avérer révélatrice consiste à observer l'apparition de phénomènes en retour au cours de la phase d'abstinence primaire. Malgré l'échec de ces deux études à révéler ces phénomènes de façon claire, l'observation rigoureuse des modifications comportementales pendant l'abstinence semble une piste heuristique pour découvrir les processus, moteurs ou autres, où peuvent jouer des mécanismes de tolérance/dépendance.

Cette approche s'appuie sur le fait que l'administration répétée de morphine produit des changements à long terme dans l'organisme, aussi bien que des réactions immédiates. L'évolution chronologique de ces différents effets sur divers comportements promet d'être un indice révélateur de son action au niveau du

systeme nerveux en general, et en particulier au niveau des structures qui lui donnent son caractere motivationnel. L'etude des fluctuations du comportement autostimulatoire a differents sites cerebraux sous l'effet de la morphine pourra sans doute mettre en evidence le reseau nerveux qui sous-tend ses proprietes renforçatrices et ainsi eclairer les mecanismes neurophysiologiques qui motivent l'auto-administration.

Notes

1. Amit, Z., Corcoran, M.E., & White, N. A new model of drug self-administration. Article inédit, 1975.
2. Mundl, W. Communication personnelle, octobre 1976.
3. Mundl, W. Communication personnelle, mars 1977.

Références

- Adams, W. J., Lorens, S. A., & Mitchell, C. L. Morphine enhances lateral hypothalamic self-stimulation in the rat. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1972, 140, 770-771.
- Amit, Z., Corcoran, M. E., Amir, S., & Urca, G. Ventral hypothalamic lesions block the consumption of morphine in rats. Life Sciences, 1973, 13, 805-816.
- Babbini, M., & Davis, W. M. Time-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. British Journal of Pharmacology, 1972, 46, 213-224.
- Babbini, M., Gaiardi, M., & Bartoletti, M. Changes in fixed-interval behavior during chronic morphine treatment and morphine abstinence in rats. Psychopharmacologia, 1976, 45, 255-259.
- Beach, H. D. Morphine addiction in rats. Canadian Journal of Psychology, 1957, 11(2), 104-112. (a)
- Beach, H. D. Some effects of morphine on habit function. Canadian Journal of Psychology, 1957, 11(3), 193-198. (b)
- Bishop, M. R., Elder, S. T., & Heath, R. G. Attempted control of operant behavior in man with intracranial self-stimulation. In R. G. Heath (Ed.), The role of pleasure in behavior. New York: Harper & Row, 1964.

- Bush, H. D., Bush, M. F., Miller, M. A., & Reid, L. D. Addictive agents and intracranial stimulation: Daily morphine and lateral hypothalamic self-stimulation. Physiological Psychology, 1976, 4(1), 79-95.
- Byrd, L. D. Contrasting effects of morphine on schedule-controlled behavior in the chimpanzee and baboon. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975, 193, 861-869.
- Byrd, L. D. Effects of morphine alone and in combination with naloxone or d-amphetamine on shock-maintained behavior in the squirrel monkey. Psychopharmacologia, 1976, 49, 225-234.
- Caggiula, A. R., & Hoebel, B. G. "Copulation-reward site" in the posterior hypothalamus. Science, 1966, 153, 1284-1285.
- 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.
- Collier, H. O. J. Humoral transmitters, supersensitivity, receptors and dependence. In H. Steinburg (Ed.), Scientific basis of drug dependence. London: Churchill, 1969.
- Cook, L., & Kelleher, R. T. Drug effects on the behavior of animals. Annals of the New York Academy of Science, 1962, 96, 315-335.

- Davis, W. M., & Smith, S. G. Alpha-methyltyrosine to prevent self-administration of morphine and amphetamine. Current Therapeutic Research, 1972, 14, 814-819.
- Davis, W. M., & Smith, S. G. Catecholaminergic mechanisms of reinforcement: Direct assessment by drug self-administration. Life Sciences, 1977, 20, 483-492.
- Delgado, J. M. R., Roberts, W. W., & Miller, N. E. Learning motivated by electric stimulation of the brain. American Journal of Physiology, 1954, 179, 587-593.
- Deneau, G., Yanagita, T., & Seevers, M. H. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. Psychopharmacologia, 1966, 16, 30-48.
- Djahanguiri, B., Richelle, M., & Fontaine, O. Behavioural effects of a prolonged treatment with small doses of morphine in cats. Psychopharmacologia, 1966, 9, 363-372.
- Esposito, R., & Kornetsky, C. Morphine lowering of self-stimulation thresholds: Lack of tolerance with long-term administration. Science, 1977, 195, 189-191.
- Farber, P. D., & Reid, L. D. Addictive agents and intracranial stimulation (ICS): Daily morphine and pressing for combinations of positive and negative ICS. Physiological Psychology, 1976, 4(3), 262-268.
- Fog, R. Behavioural effects in rats of morphine and amphetamine and of a combination of the two drugs. Psychopharmacologia, 1970, 16, 305-312.

- German, D. C., & Bowden, D. M. Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis. Brain Research, 1974, 73, 381-419.
- Glick, S. D., Marcasiano, R. G., Zimmerberg, B., & Charap, A. D. Morphine dependence and self-stimulation: Attenuation of withdrawal-induced weight loss. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 1973, 5, 725-732.
- Glick, S. D., & Rapaport, G. Tolerance to the facilitatory effect of morphine on self-stimulation of the medial forebrain bundle in rats. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 1974, 9, 647-652.
- Goldberg, S. R., Morse, W. H., & Goldberg, D. M. Some behavioral effects of morphine, naloxone and nalorphine in the squirrel monkey and the pigeon. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1976, 196, 625-635.
- Goldstein, A., & Goldstein, D. Enzyme expansion theory of drug tolerance and physical dependence. In A. Wikler (Ed.), The addictive states. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.
- Goodman, I. J., & Brown, J. L. Stimulation of positively and negatively reinforcing sites in the avian brain. Life Sciences, 1966, 5, 693-704.
- Grossman, S. P. A textbook of physiological psychology. New York: Wiley, 1966.

- Heath, R. G. Pleasure response in human subjects to direct stimulation of the brain: Physiologic and psychodynamic considerations. In R. G. Heath (Ed.), The role of pleasure in behavior. New York: Harper & Row, 1964.
- Heath, R. G., & Mickle, W. A. Evaluation of seven years experience with depth electrode studies in human patients. In R. E. Ramey & D. S. O'Doherty (Eds.), Electrical studies on the unanesthetized brain. New York: P. Hoeber, 1960.
- Hoebel, B. G., & Teitelbaum, P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. Science, 1962, 135, 375-377.
- Hofman, F. G., & Hofman, A. D. A handbook on drug and alcohol abuse: The biochemical aspects. New York: Oxford University Press, 1975.
- Holtzman, S. G. Comparison of the effects of morphine, pentazocine, cyclazocine and amphetamine on intracranial self-stimulation in the rat. Psychopharmacologia, 1976, 46, 223-227. (a)
- Holtzman, S. G. Stimulation of locomotor activity in the rat by morphine: Effects of naloxone and tolerance. Federation Proceedings, 1976, 35(3), 265. (abrégé) (b)
- Holtzman, S. G., & Jewett, R. E. Interactions of morphine and nalorphine with physostigmine on operant behavior in the rat. Psychopharmacologia, 1971, 22, 384, 395.

- Holtzman, S. G., & Jewett, R. E. Shock intensity as a determinant of the behavioral effects of morphine in the rat. Life Sciences, 1972, 11, 1085-1091.
- Jacquet, Y. F., & Lajtha, A. Morphine action at central nervous system sites in rat: Analgesia or hyperalgesia depending on site and dose. Science, 1973, 182, 440-442.
- Jacquet, Y. F., & Lajtha, A. Paradoxical effects after micro-injection of morphine in the periaqueductal gray matter in the rat. Science, 1974, 185, 1055-1057.
- Jaffe, J. H., & Sharpless, S. K. Pharmacological denervation super-sensitivity in the central nervous system: a theory of physical dependence. In A. Wikler (Ed.), The addictive states, Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.
- Katz, D. M., & Steinberg, H. Long-term isolation in rats reduces morphine response. Nature, 1970, 228, 469-471.
- Kayan, S., & Mitchell, C. L. The effects of chronic morphine administration in tooth pulp thresholds in dogs and cats. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1968, 128, 755-760.
- Kayan, S., Woods, L. A., & Mitchell, C. L. Morphine-induced hyperalgesia in rats tested on the hot plate. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1971, 177, 509-513.

- Kerr, F. W. L., & Pozuelo, J. Suppression of physical dependence and induction of hypersensitivity to morphine by stereotaxic hypothalamic lesions in addicted rats. Mayo Clinic Proceedings, 1971, 46, 653-665.
- Konig, J. F. R., & Klippel, R. A. The rat brain. Baltimore: Williams and Wilkens, 1963.
- Kumar, R., Mitchell, E., & Stolerman, I. P. Disturbed patterns of behaviour in morphine tolerant and abstinent rats. British Journal of Pharmacology, 1971, 42, 473-484.
- Kumar, R., Steinberg, H., & Stolerman, I. P. Inducing a preference for morphine in rats without premedication. Nature, 1968, 218, 564-565.
- Kumar, R., Steinberg, H., & Stolerman, I. P. How rats can become dependent on morphine in the course of relieving another need. In H. Steinberg (Ed.), Scientific basis of drug dependence. London: Churchill, 1969.
- Lorens, S. A., & Mitchell, C. L. Influence of morphine on lateral hypothalamic self-stimulation in the rat. Psychopharmacologia, 1973, 32, 271-277.
- Marcus, R., & Kornetsky, C. Negative and positive intracranial reinforcement thresholds: Effects of morphine. Psychopharmacologia, 1974, 38, 1-13.

- Margules, D. L., & Olds, J. Identical "feeding" and "rewarding" systems in the lateral hypothalamus of rats. Science, 1962, 135, 374-375.
- Martin, W. R., Wikler, A., Eades, C. G., & Pescor, F. T. Tolerance to and physical dependence on morphine in rats. Psychopharmacologia, 1963, 4, 247-260.
- McKearney, J. W. Effects of d-amphetamine, morphine and chlorpromazine on responding under fixed-interval schedules of food presentation or electric shock presentation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1974, 190, 141-153.
- McKearney, J. W. Effects of morphine, methadone, nalorphine, and naloxone on responding under fixed-interval (FI) schedules in the squirrel monkey. Federation Proceedings, 1975, 34, 766. (abrégé)
- McMillan, D. E., & Morse, W. H. Some effects of morphine and morphine antagonists on schedule-controlled behavior. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1967, 157, 175-184.
- Miliaressis, E., Bouchard, D., & Jacobowitz, D. Strong positive reward in the median Nucleus accumbens: specific inhibition by para-chlorophenylalanine. Brain Research, 1975, 98, 194-199.
- Milner, P. M. Physiological psychology. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1970.

- Milner, P. M. Motivation and reinforcement. II. Theory. In L. L. Iversen, S. D. Iversen, & S. H. Snyder (Eds.), Handbook of psychopharmacology. New York: Plenum, 1975.
- Milner, P. M. Models of motivation and reinforcement. In A. Wauquier & E. T. Rolls (Eds.), Brain-stimulation reward. The Netherlands: North-Holland, 1976.
- Mogenson, G. J., & Phillips, A. G. Motivation: A psychological construct in search of a physiological substrate. In J. M. Sprague & A. N. Epstein (Eds.), Progress in psychobiology and physiological psychology (Vol. 6). New York: Academic Press, 1976.
- Mogenson, G. J., & Stevenson, J. A. F. Drinking and self-stimulation with electrical stimulation of the lateral hypothalamus. Physiology & Behavior, 1966, 1, 251-254.
- Nelsen, J. M., & Kornetsky, C. Morphine-induces EEG changes in central motivational systems: Evidence for single-dose tolerance. Fifth International Congress of Pharmacology. 1972; 166.
- Nichols, J. R. How opiates change behavior. Scientific American, 1965, 212(2), 80-88.
- Nichols, J. R. Morphine as a reinforcing agent: Laboratory studies of its capacity to change behavior. Research Publications, Association for Research in Nervous and Mental Diseases, 1968, 46, 229-305.

- Nichols, J. R., & Davis, W. M. Drug addiction. II. Variation of addiction. Journal of the American Pharmaceutical Association, 1959, 48, 259-262.
- Nichols, J. R., Headlee, C.P., & Coppock, H. W. Drug addiction. I: Addiction by escape training. Journal of the American Pharmaceutical Association, 1956, 45, 788-791.
- Numan, R., Banerjee, U., Smith, N., & Lal, H. Secondary reinforcement property of a stimulus paired with morphine administration in the rat. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1976, 5, 395-399.
- Oka, T., & Hosoya, E. Effects of humoral modulators and naloxone on morphine-induced changes in the spontaneous locomotor activity of the rat. Psychopharmacology, 1976, 47, 243-248.
- Oka, T., & Hosoya, E. The different effect of humoral modulators on the morphine- and central nervous system stimulant-induced hyperactivity of rats. Neuropharmacology, 1977, 16, 115-119.
- Olds, J. Satiation effects in self-stimulation of the brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1958, 51, 675-678. (a)
- Olds, J. Self-stimulation of the brain: Its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. Science, 1958, 127, 315-324. (b)

- Olds, J., & Milner, P. M. Positive reinforcement produced by electrode stimulation of septal area and other regions of rat brain. Journal of Comparative Physiological Psychology, 1954, 47, 419-421.
- 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.
- Olds, M. E. Effectiveness of morphine and ineffectiveness of diazepam and phenobarbital on the motivational properties of hypothalamic self-stimulation behaviour. Neuropharmacology, 1976, 15, 117-131.
- Pozuelo, J., & Kerr, F. W. L. Suppression of craving and other signs of dependence in morphine-addicted monkeys with administration of alpha-methyl-para-tyrosine. Mayo Clinic Proceedings, 1972, 47, 621-628.
- Pert, A., & Sivit, C. Neuroanatomical focus for morphine and enkephalin-induced hypermotility. Nature, 1977, 265, 645-647.
- Rossi, N. A., & Reid, L. D. Affective states associated with morphine injections. Physiological Psychology, 1976, 4, 269-274.
- SeEVERS, M. H., & DENEAU, G. A. Physiological aspects of tolerance and physical dependence. In W. S. Root & F. G. Hofmann (Eds.), Physiological pharmacology (Vol. 1). New York: Academic Press, 1963.

- Sem Jacobsen, C. W., & Torkildsen, A. Depth recording and electrical stimulation in the human brain. In E.R. Ramey & D. S. O'Doherty (Eds.), Electrical studies on the unanesthetized brain. New York: Hoeber, 1960.
- Seward, J. P., Uyeda, A. A., & Olds, J. Resistance to extinction following cranial self-stimulation. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1959, 52, 294-299.
- Shizgal, P., Sklar, L. S., Brown, Z. W., & Amit, Z. Differential motor effects of intraventricular infusion of morphine and etonitazene. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1977, 6, 17-20.
- Sloan, J. W., Brooks, J. W., Eisenman, J., & Martin, W. R. Comparison of the effects of single doses of morphine and thebaine on body temperature, activity, and brain and heart levels of catecholamines and serotonin. Psychopharmacologia, 1962, 3, 291-301.
- Snyder, S. H. Opiate receptors and internal opiates. Scientific American, 1977, 236(3), 44-56.
- Solomon, R. L., & Corbit, J.D. An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. Psychological Review, 1974, 81, 119-145.
- Spragg, S. D. S. Morphine addiction in chimpanzees. Comparative Psychology Monograph, 1940, 15(7), 1-132.

- Stein, L. Noradrenergic substrates of positive reinforcement:
Site of motivational action of amphetamine and chlorpromazine.
Proceedings of the Fifth International Congress of the Collegium
Internationale Neuropsychopharmacologicum, 1966, 765.
- Stein, L., & Wise, C. D. Release of norepinephrine from
hypothalamus and amygdala by rewarding medial forebrain bundle
stimulation and amphetamine. Journal of Comparative and
Physiological Psychology, 1969, 67, 189-198.
- Stolerman, I. P., & Kumar, R. Preferences for morphine in rats:
Validation of an experimental model of dependence.
Psychopharmacologia, 1970, 17, 137-150.
- Tatum, A. L., Seevers, M. H., & Collins, K.H. Morphine addiction
and its physiological interpretation based on experimental
evidences. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
1929, 36, 447-475.
- Thompson, T., & Schuster, C. R. Morphine self-administration,
food-reinforced, and avoidance behaviors in rhesus monkeys.
Psychopharmacologia, 1964, 5, 87-94.
- Thompson, T., Trombley, J., Luke, D., & Lott, D. Effects of
morphine on behavior maintained by four simple food-
reinforced schedules. Psychopharmacologia, 1970, 17, 182-192.
- Thor, D. H., & Teel, B. G. Fighting of rats during post-morphine
withdrawal; effect of prewithdrawal dosage. American Journal
of Psychology, 1968, 81, 439-442.

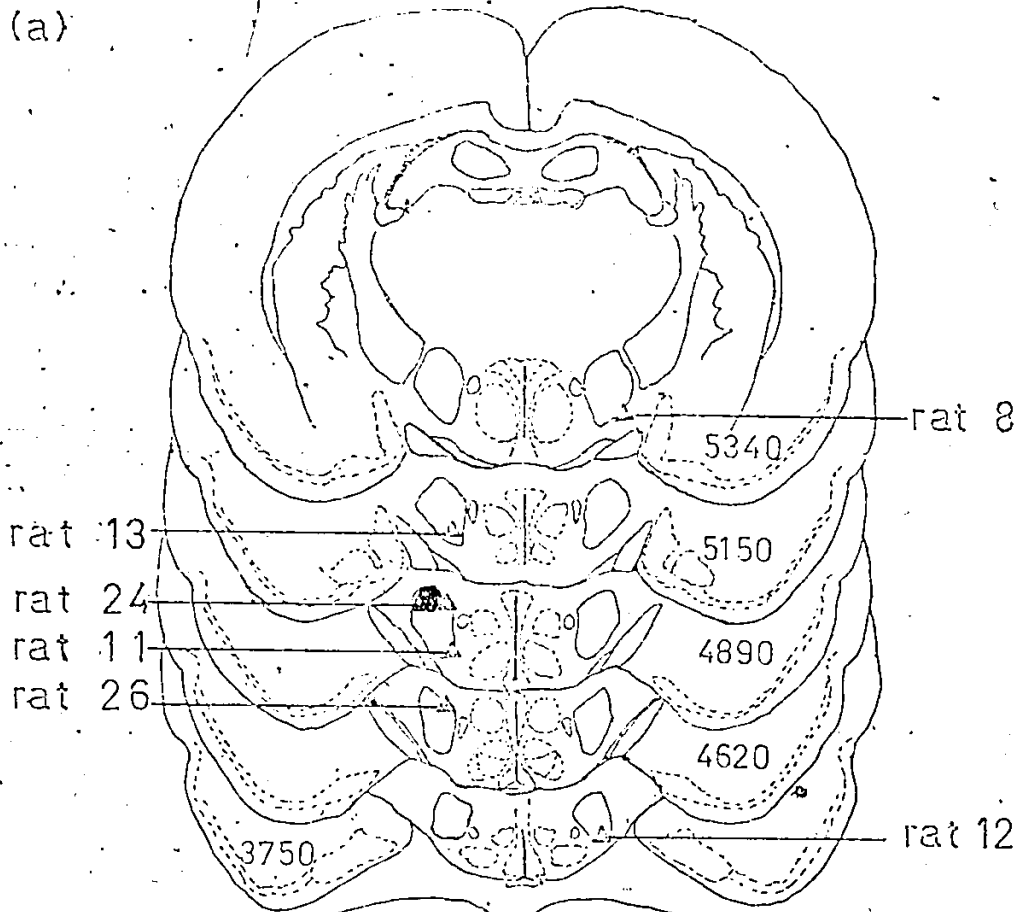
- Tsou, K. Effects of morphine upon several types of operant conditionings in the rat. Acta Physiologica Sinica, 1963, 26, 143-150.
- Valenstein, E. S. Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation. Psychological Review, 1964, 71, 415-437.
- Wauquier, A., & Niemegeers, C. J. E. Intracranial self-stimulation in rats as a function of various stimulus parameters. VI. Influence of fentanyl, piritramide, and morphine on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. Psychopharmacologia, 1976, 46, 179-183.
- Wauquier, A., Niemegeers, C. T. E., & Lal, H. Differential antagonism by naloxone of inhibitory effects of haloperidol and morphine on brain self-stimulation. Psychopharmacologia, 1974, 37, 303-310.
- Weeks, J. R. Self-maintained morphine "addiction" - A method for chronic programmed intravenous injection in unrestrained rats. Federation Proceedings, 1961, 20, 397. (abrégé)
- Weeks, J. R. Experimental morphine addiction: Methods for automatic intravenous injections in unrestrained rats. Science, 1962, 138, 143-144.
- Weeks, J. R., & Collins, R. J. Primary addiction to morphine in rats. Federation Proceedings, 1971, 30, 277. (abrégé)

- White, N., Sklar, L., & Amit, A. The reinforcing action of morphine and its paradoxical side effect. Psychopharmacology, 1977, 52, 63-66
- Wikler, A. Studies on the action of morphine on the central nervous system of cat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1944, 80, 176-187.
- Wikler, A. Mechanisms of action of drugs that modify personality function. American Journal of Psychiatry, 1952, 108, 590-599.
- Wikler, A., Martin, W. R., Pescor, F. T., & Eades, C. G. Factors regulating oral consumption of an oploid (etonitazene) by morphine-addicted rats. Psychopharmacologia, 1963, 5, 55-76.
- Woods, J. H. Effects of morphine, methadone, and codeine on schedule-controlled behavior in the pigeon and rhesus monkey. Federation Proceedings, 1969, 28, 511. (abrégé)
- Woods, J. H., & Schuster, C. R. Opiates as reinforcing stimuli. In T. Thompson & R. Pickens (Eds.), Stimulus properties of drugs. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.

APPENDICE

Sites d'implantation des électrodes utilisées, tels que révélés par l'examen histologique. (a) Groupe morphine.
(b) Groupe Ringer's. Les nombres qui accompagnent chaque plan réfèrent à l'atlas de König et Klippel (1963).

(a)



(b)

