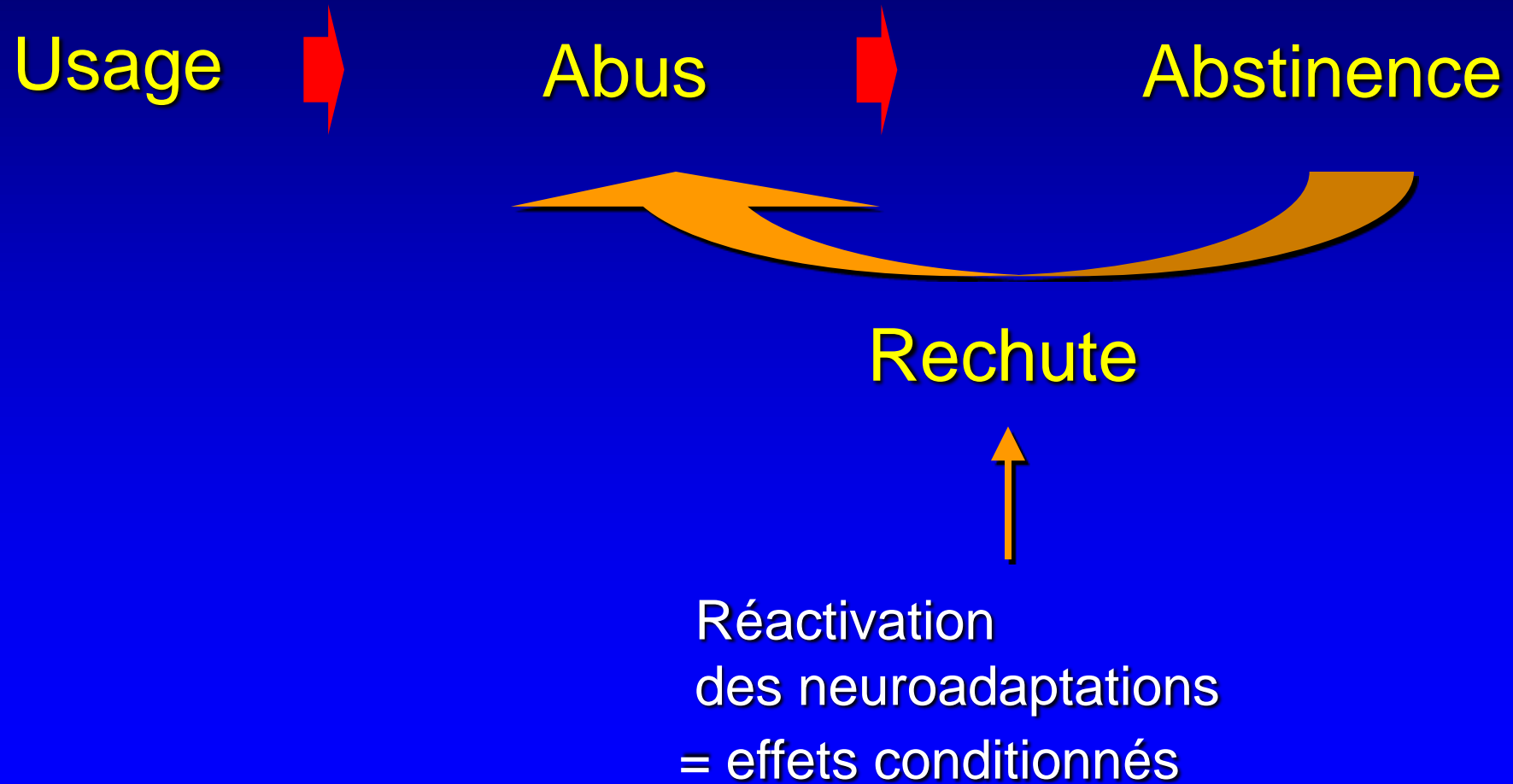


# Mise en évidence du conditionnement contextuel aux effets des drogues: Effets appétitifs et aversifs du manque

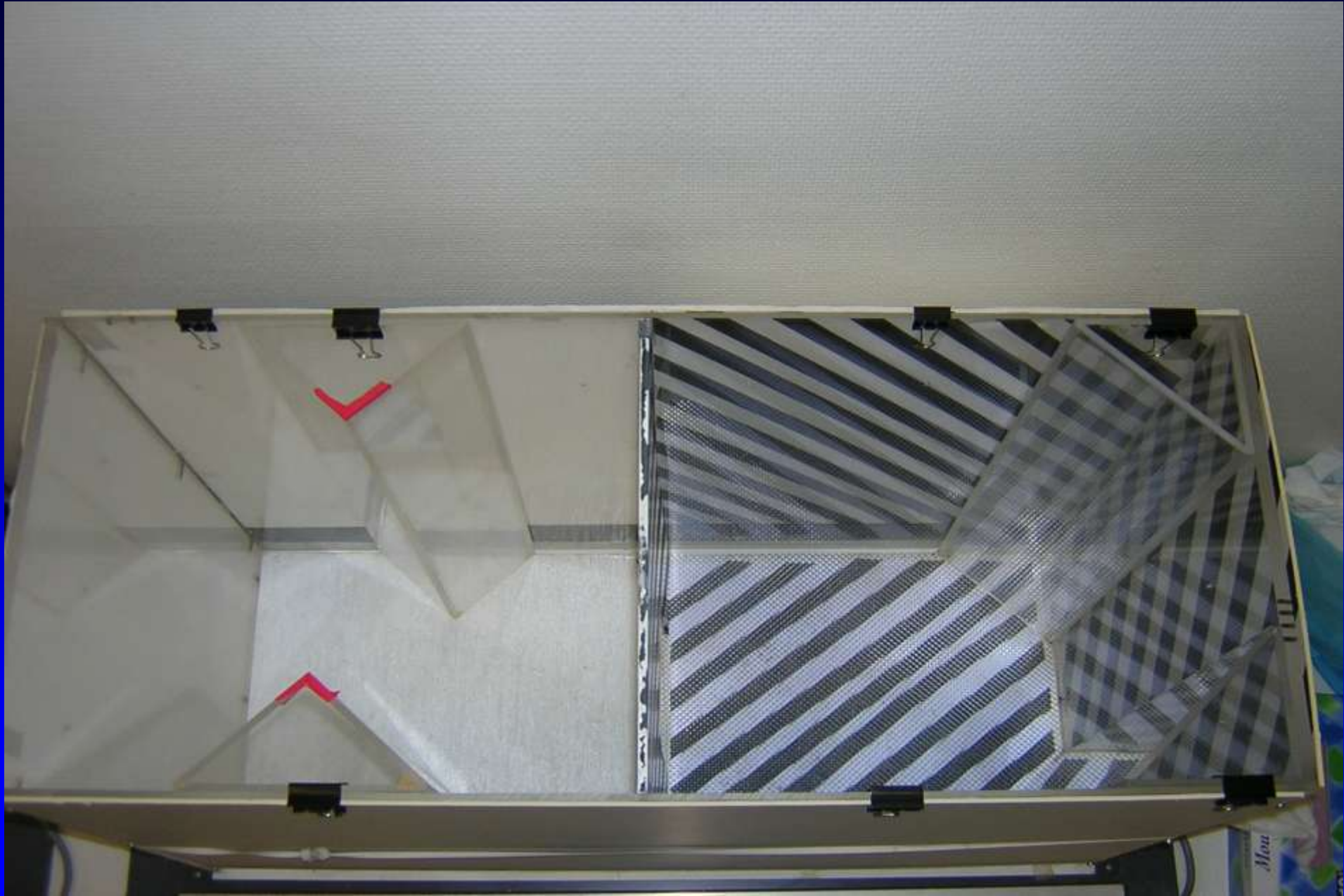
Sont intervenus à des titres divers dans la conception/réalisation de ces études:

Serge AHMED	DR1 CNRS
Martine CADOR	DR1 CNRS
Stéphanie CAILLE	CR1 CNRS
Karine GUILLEM	CR1 CNRS
George KOOB	Directeur du NIAAA
Luis STINUS	DR1 CNRS

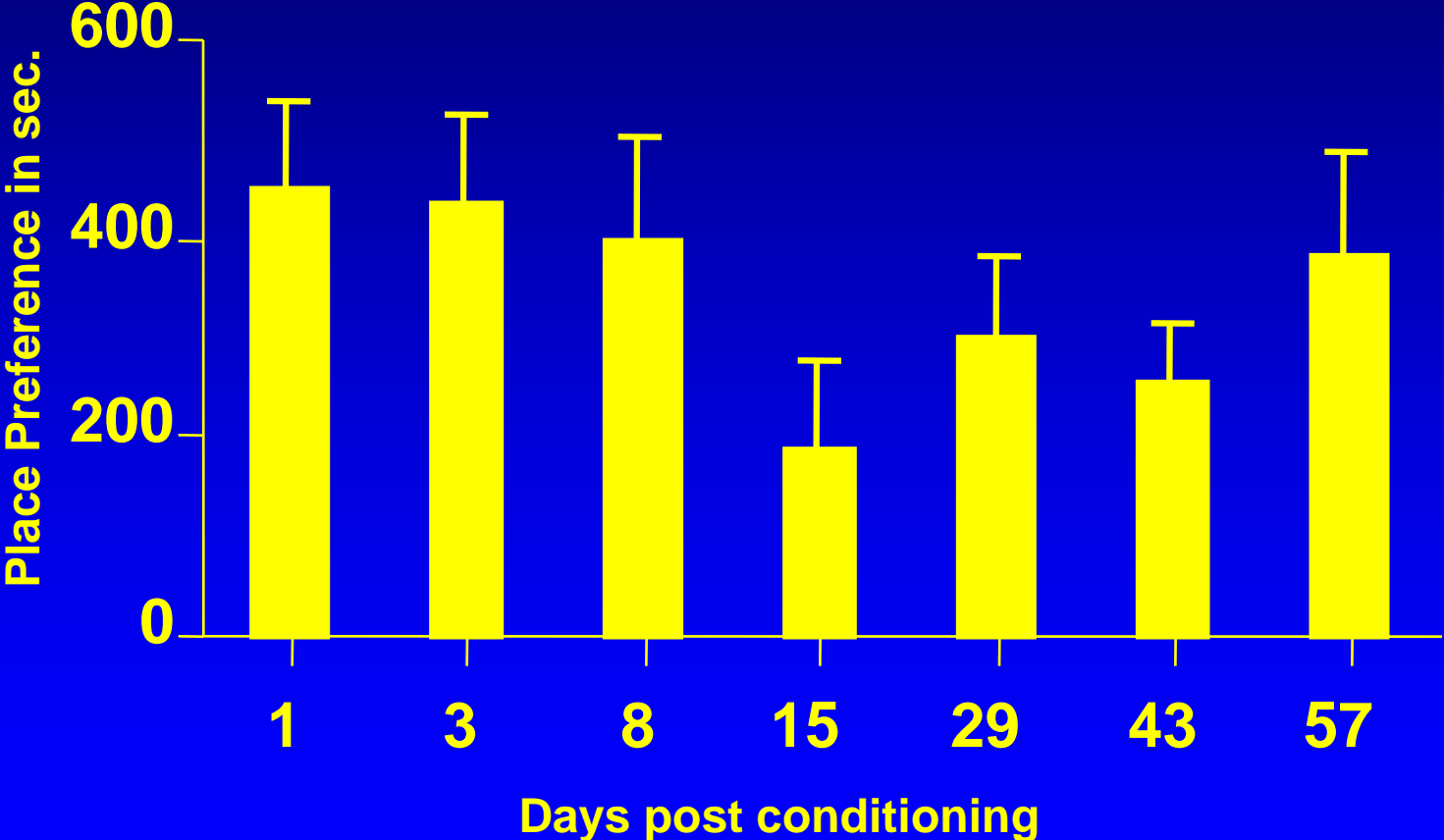
# LE CYCLE DE L'ADDICTION



**La préférence de place associée à  
l'injection d'héroïne se manifeste  
jusqu'à 2 mois après la phase de  
conditionnement**

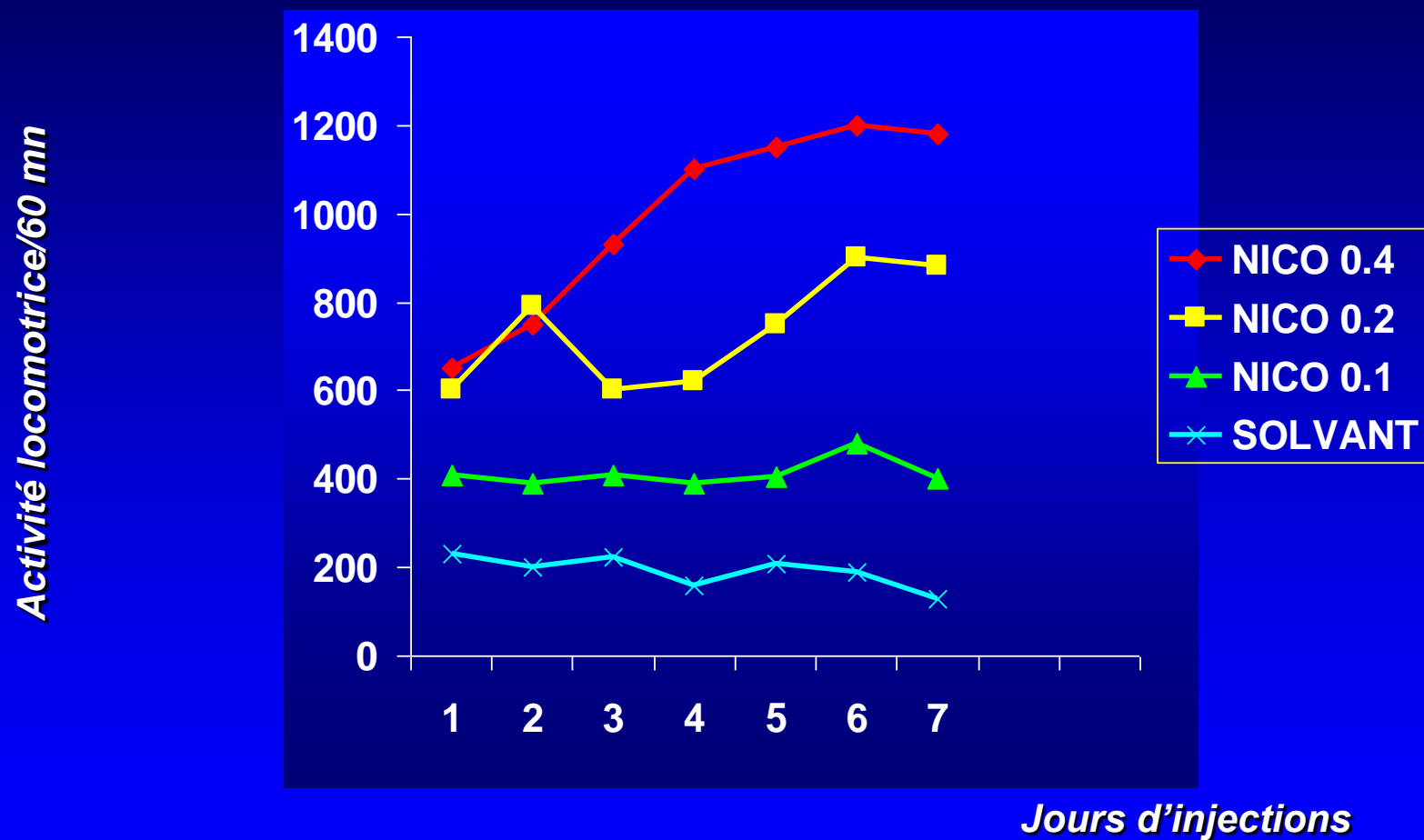


**Heroin-Induced Long Lasting Place Preference conditioning (100 µg/kg sc )**



**La sensibilisation comportementale  
induite par l'administration répétée  
de Nicotine.**

# INJECTION REPETEE DE DIFFERENTES DOSES DE NICOTINE (mg/kg sc)

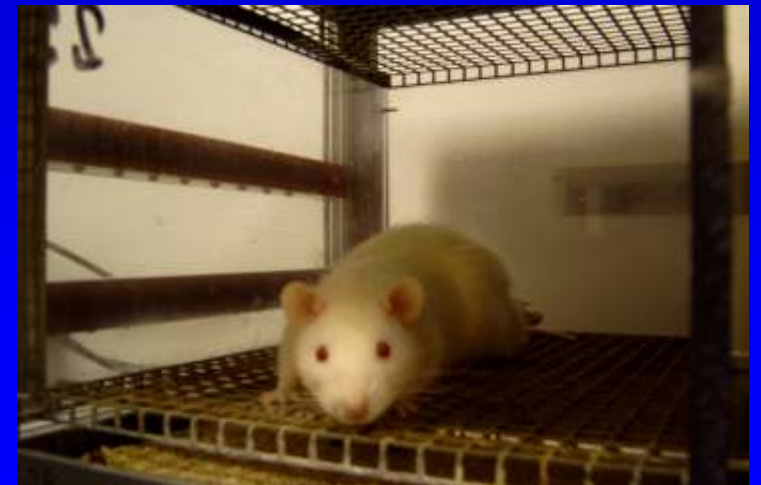
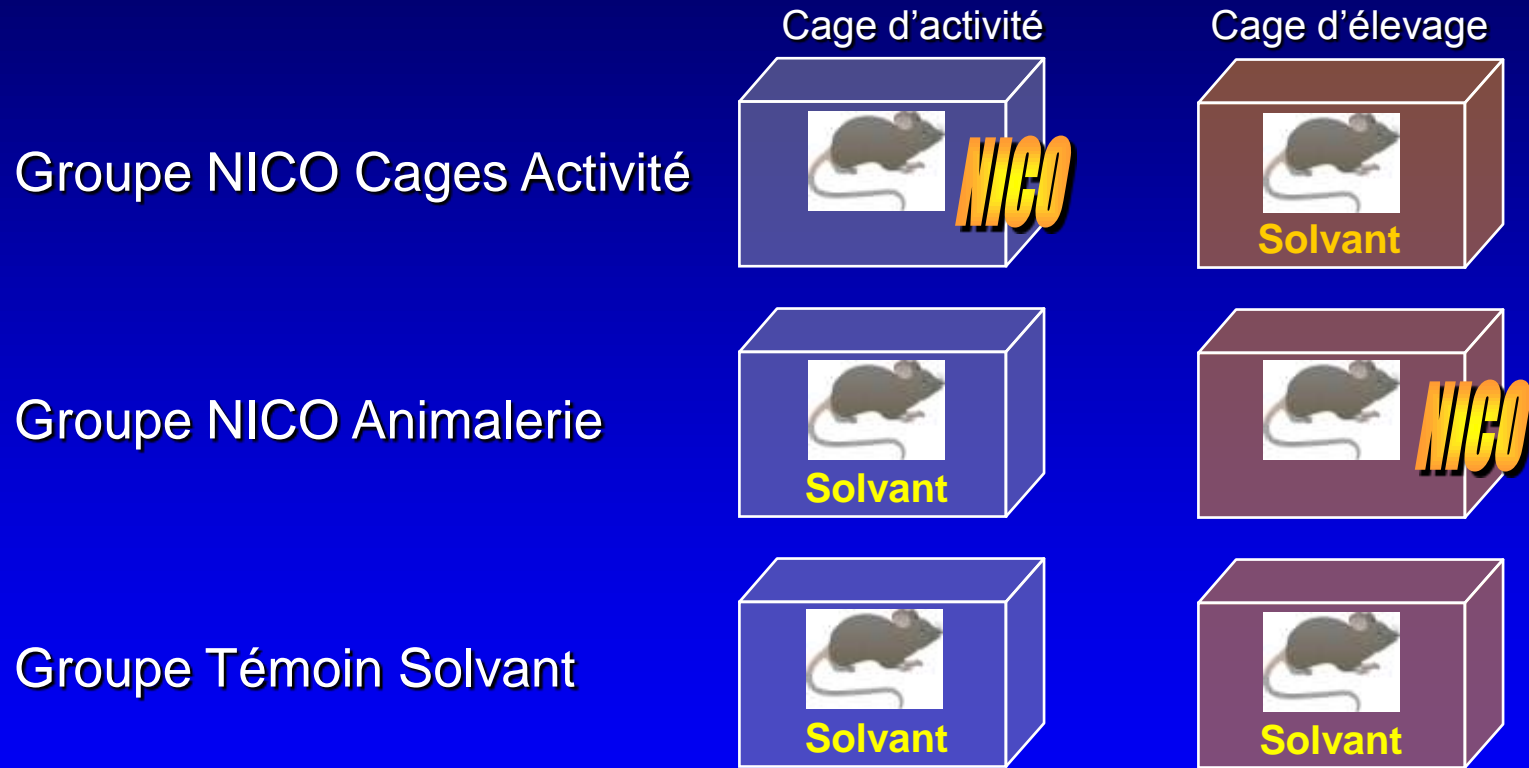


**La sensibilisation comportementale à  
l'injection répétée de Nicotine ne s'exprime  
que dans le contexte où elle a été induite.**



# Sensibilisation conditionnée à la Nicotine 0,2 mg/kg sc: PROTOCOLE

Phase d'association 2 inj/jour, 7 jours sc



# EFFET CONDITIONNE DES DROGUES : PROTOCOLE

Phase d'association 2 inj/jour, 7 jours sc

Test à 24 hrs  
Solvant

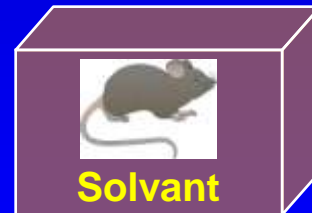
Groupe NICO Cages Activité



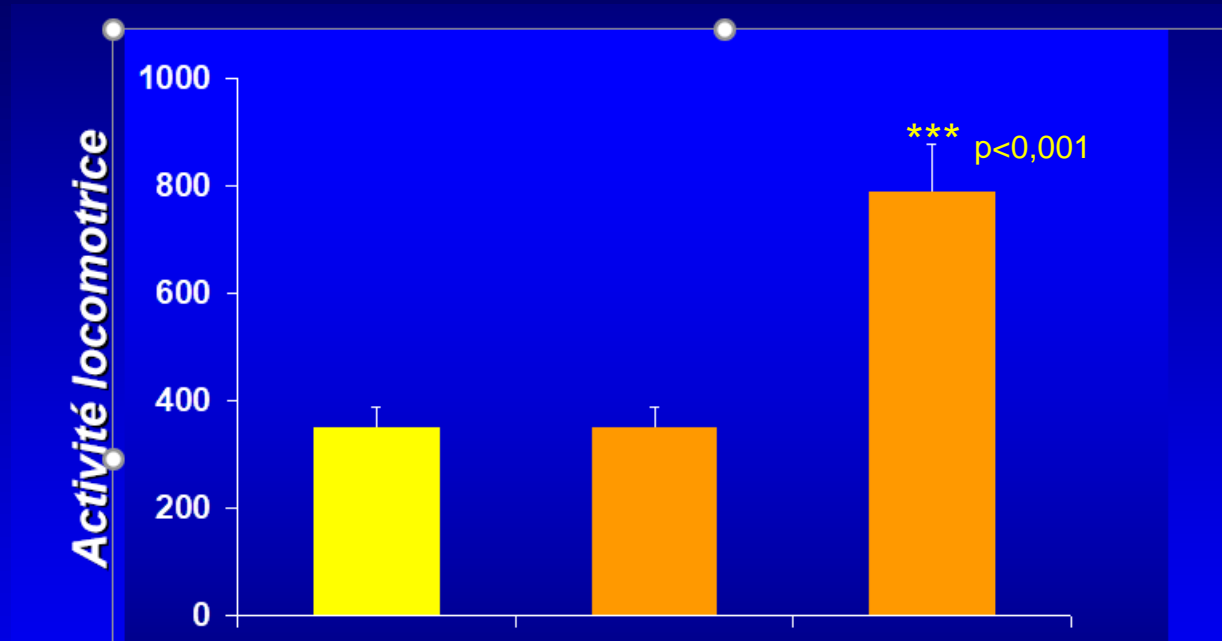
Groupe NICO Animalerie



Groupe Témoin Solvant



# EFFETS DE L'INJECTION DE SOLVANT 24 hrs APRES LE TRAITEMENT CHRONIQUE



*Traitement chronique 7 jours*

**Groupes**

*Témoin  
Solvant*

*Nicotine  
0,2mg/kg sc  
Animalerie*

*Nicotine  
0,2mg/kg sc  
Cage Activité*

# EFFET CONDITIONNE DES DROGUES : PROTOCOLE

Phase d'association 2 inj/jour, 7 jours

À 48 hrs Test de sensibilisation

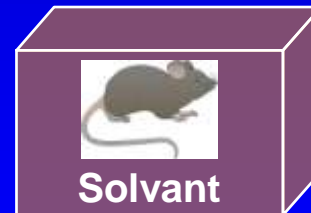
Groupe NICO Cages Activité



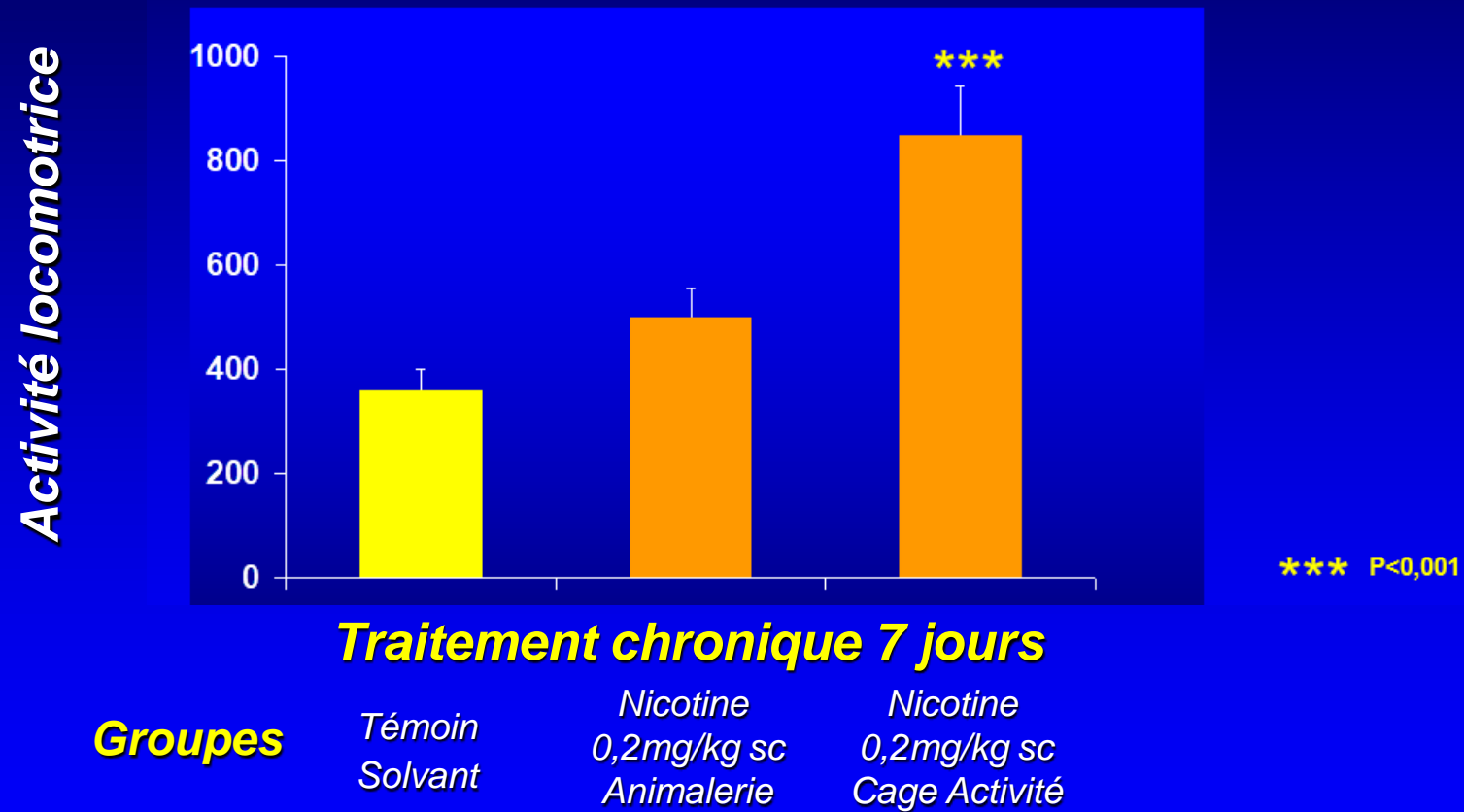
Groupe NICO Animalerie



Groupe Témoin Solvant



# EFFETS DE L'INJECTION DE NICOTINE 0.1 mg/kg sc 48 hrs APRES LE TRAITEMENT CHRONIQUE



**L'aversion de place conditionnée à  
l'état de manque d'opiacés est  
permanente**

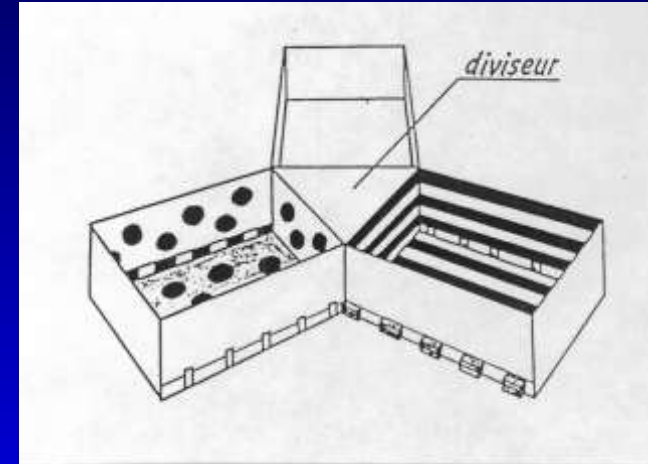
# Aversion de Place Conditionnée (APC)

## Rats dépendants de la morphine (pastilles libération lente)

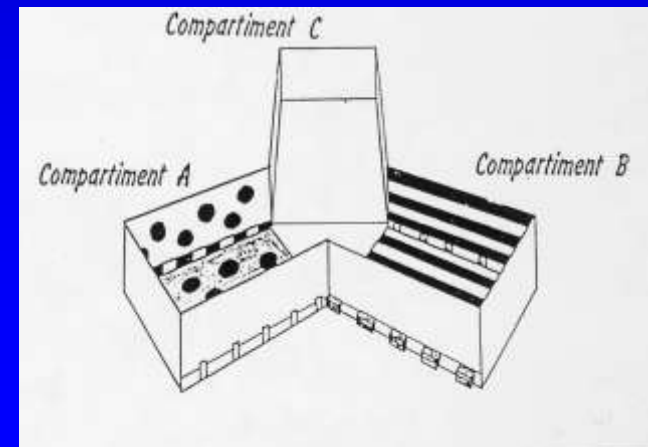
### Manque induit par l'injection de naloxone 15µg/kg sc

---

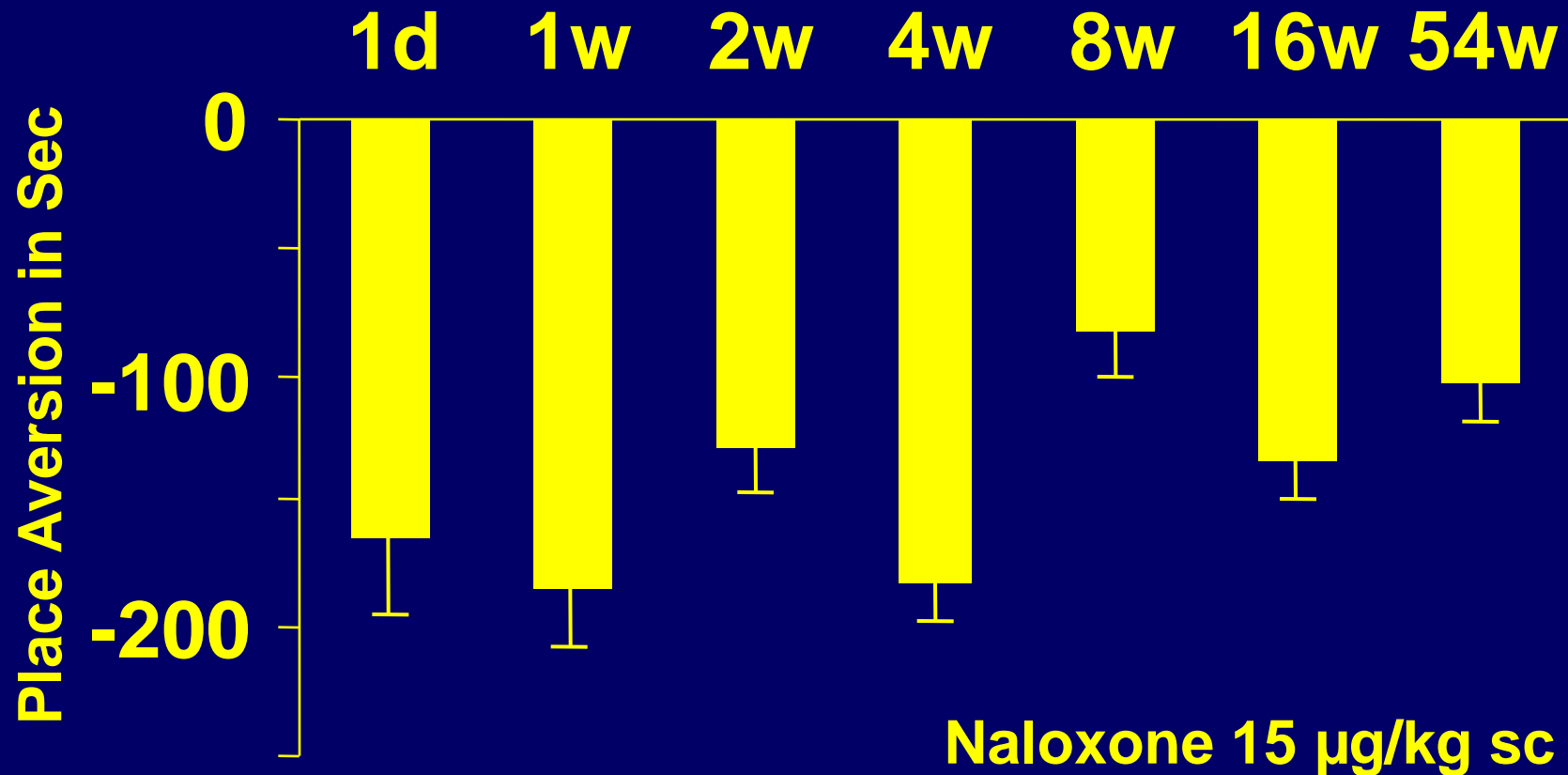
*Phase de Conditionnement*



*Phase de Test*



# Long lasting Naloxone-Induced Place Aversion Conditioning in Morphine Dependent rats.





# LE PARADOXE DU TABAC

- **Le tabagisme, une des formes la plus intense de dépendance.**
- **Nicotine, effets renforçants très faibles.**

## 1. La consommation de nicotine est particulière.

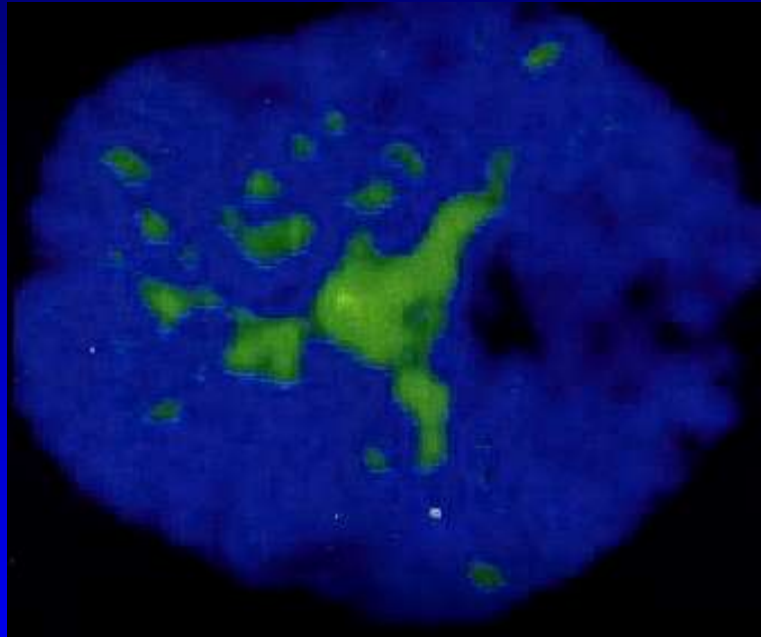
- Inhalation = injection intraveineuse de nicotine.
- **Une cigarette = 10 inhalations**                      **10 injections IV** de nicotine
- **Un paquet de cigarettes par jour**                      **200 injections IV !**
- Par semaine    **1400**                      **//**
- Par mois    **5600**                      **//**

## 2. La nicotine n'est pas la seule substance présente dans la fumée du tabac.

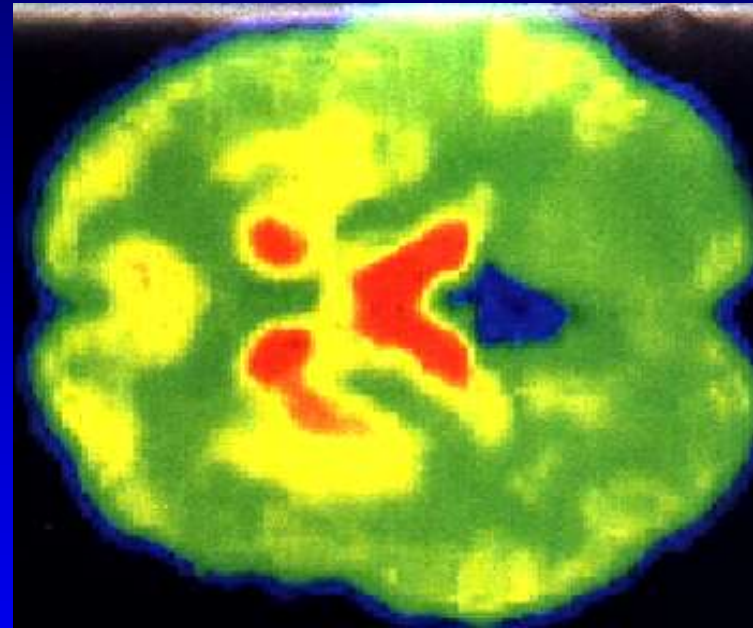
- Substances qui peuvent amplifier les effets propres de la nicotine.
- Diminution de 40 % de l'activité MAO chez le fumeur régulier (1 paquet / J)
- Effet réversible. Retour à la normale après 15 jours d'abstinence
- **La fumée de tabac contient des IMAO (Harmane, Nor-Harmane)**

# Inhibition des Monoamines Oxydases (MAO) chez le fumeur

---



**Imagerie cérébrale obtenue  
chez le fumeur**



**Imagerie cérébrale obtenue  
chez le non fumeur**

Activité des MAO

**Forte**

**Faible**

**Au cours de son Doctorat, Karine Guillem a montré que:**

**L'association Nicotine + IMAO augmente la prise de nicotine,**

**L'association Nicotine + IMAO augmentent considérablement le "CRAVING", le besoin, l'envie de consommer de la nicotine.**

Guillem K et al., J. Neurosci. ,2005, 25, 8593-8600

Guillem K et al., Eur. J. Neurosci., 2006, 24, 3532-3540

# **ETAT DE MANQUE DE NICOTINE**

**Chez des rats NICOTINO-dépendants l'injection  
d'un antagoniste nicotinique**

**induit une aversion de place conditionnée qui est transitoire**

# Implantation de pompes osmotiques

---

Solution

NICOTINE

■ Débit : 5 $\mu$ l / heure

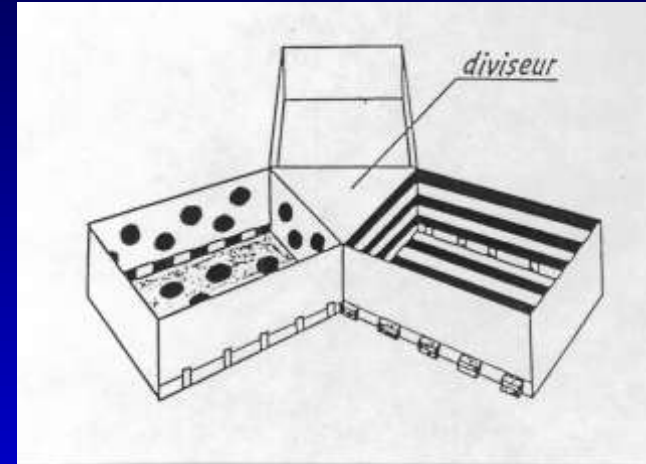
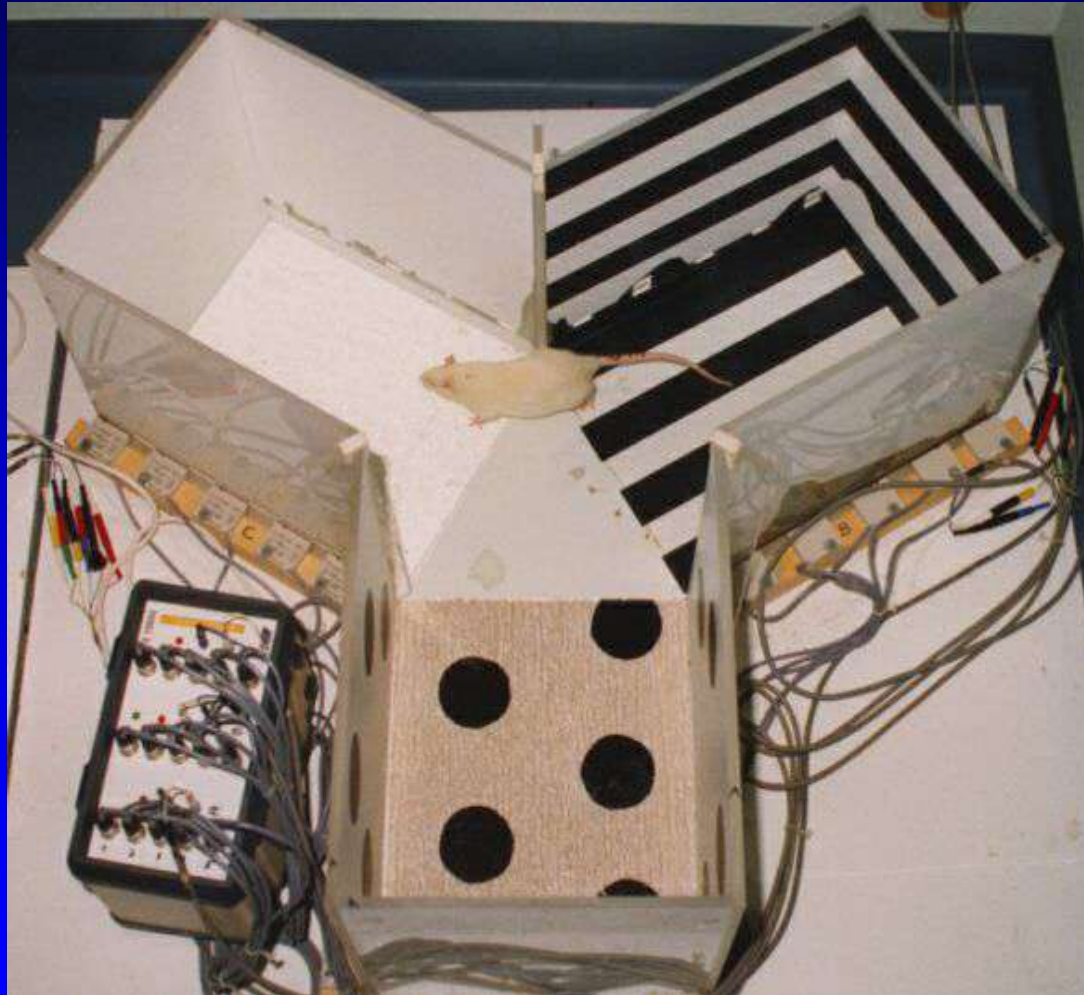
■ Durée : 14 jours

Nicotine Tartrate 9 mg/kg/jour

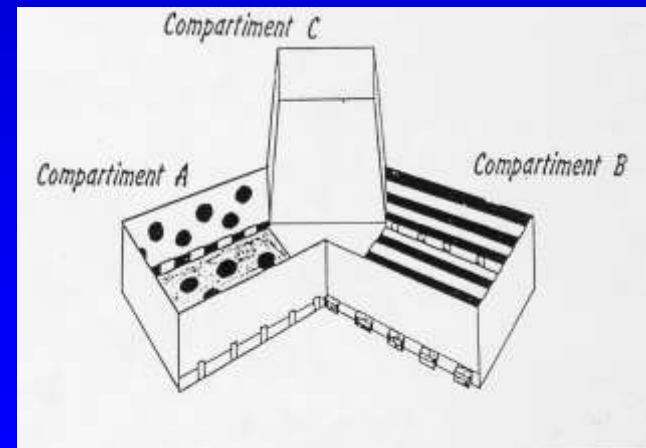
# Aversion de Place Conditionnée (APC)

---

*Phase de Conditionnement*

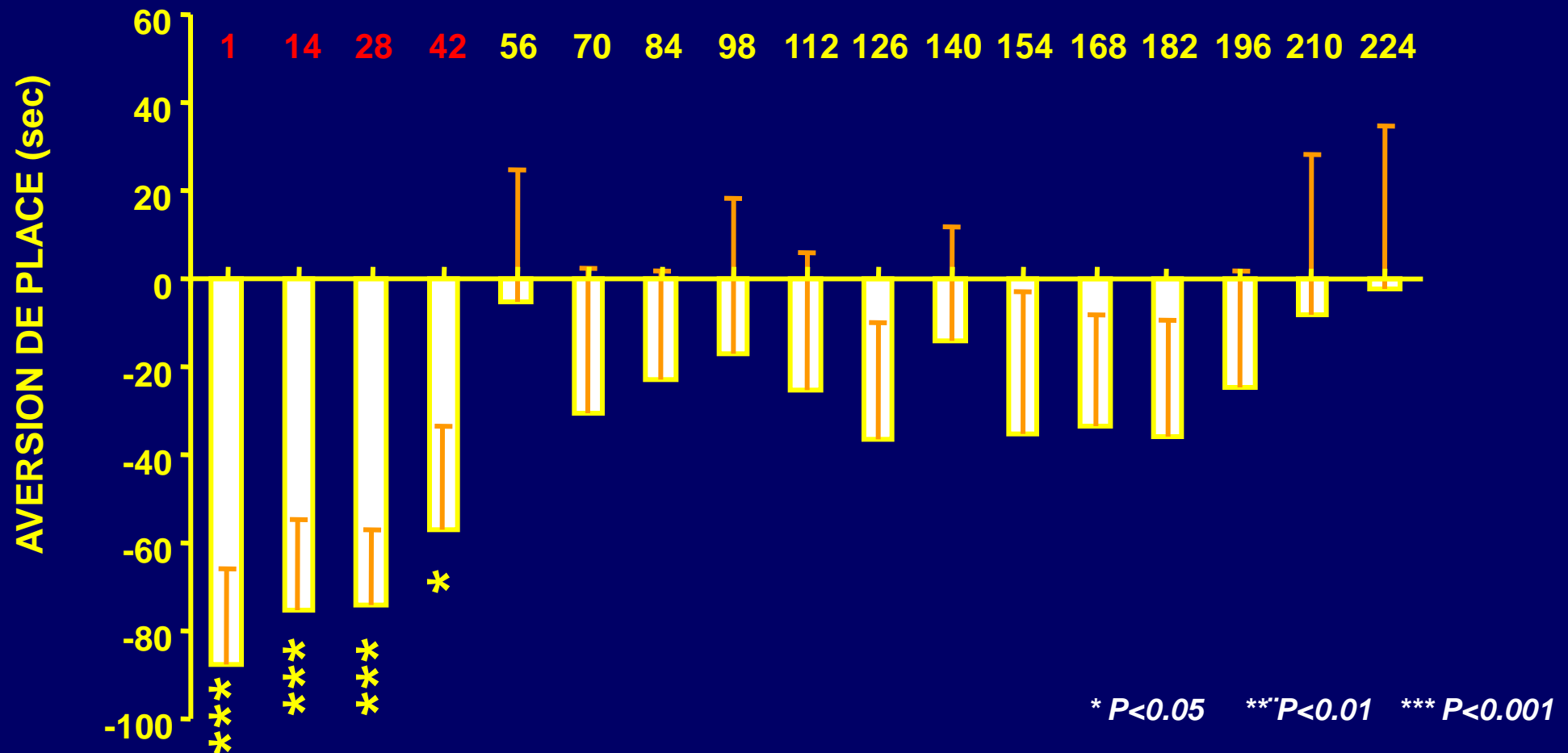


*Phase de Test*



Chez les rats dépendants de la **NICOTINE seule**, l'état de manque induit une aversion de place conditionnée qui est **TRANSITOIRE (1,5 mois)**

DUREE DE L'ABSTINENCE en jours



**Qu'en est il de l'aversion de place conditionnée  
induite par l'état de manque, si la dépendance a été  
induite par l'association  
Nicotine + IMAO.**



# Implantation de pompes osmotiques

---

- Débit : 5 $\mu$ l / heure
- Durée : 14 jours

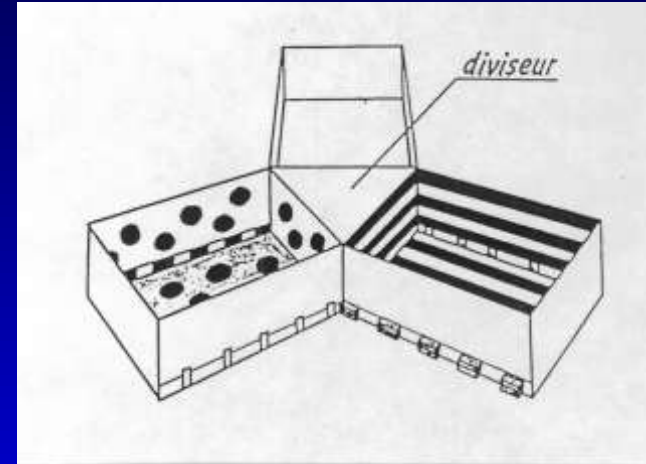
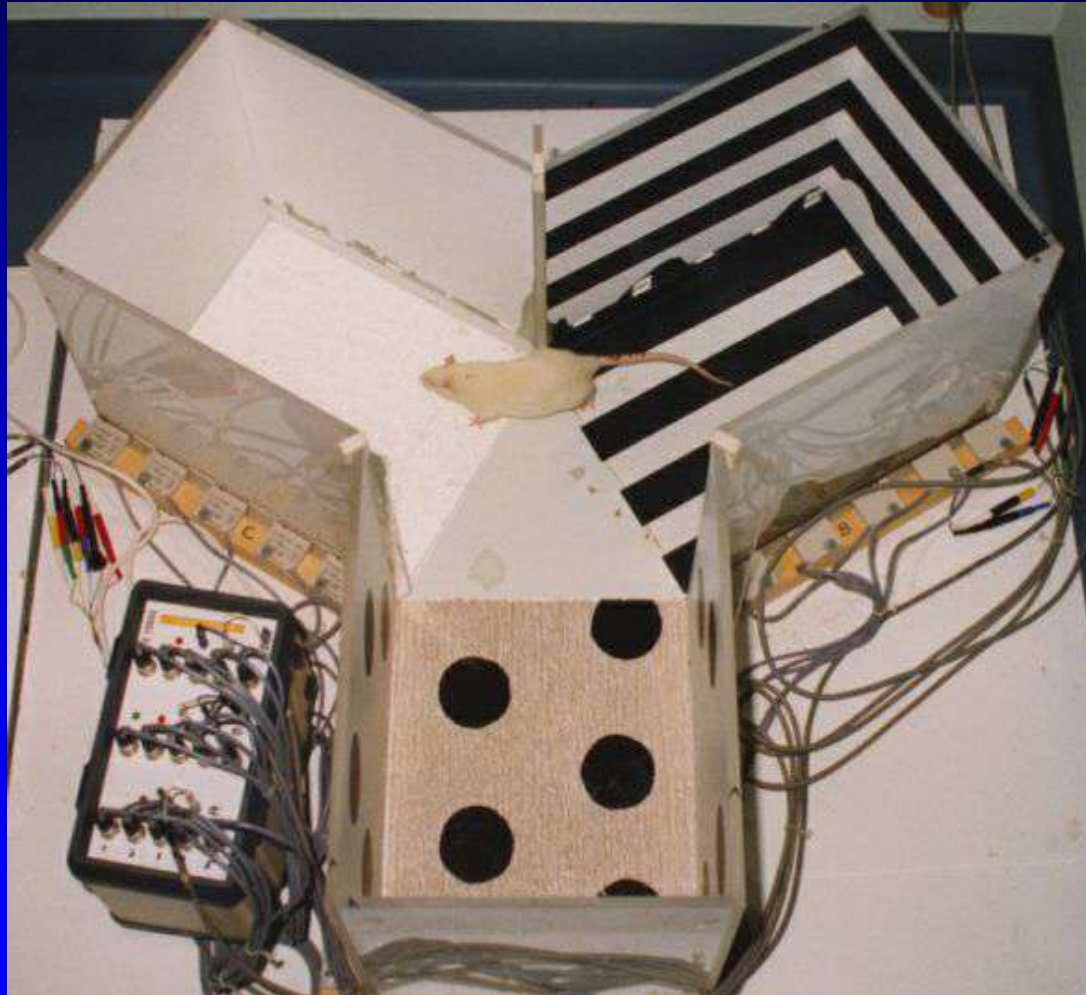
Solution  
NICOTINE + IMAO

Nicotine Tartrate 9 mg/kg/jour  
+  
IMAO A/B (Phénélzine 2 mg/kg ip)

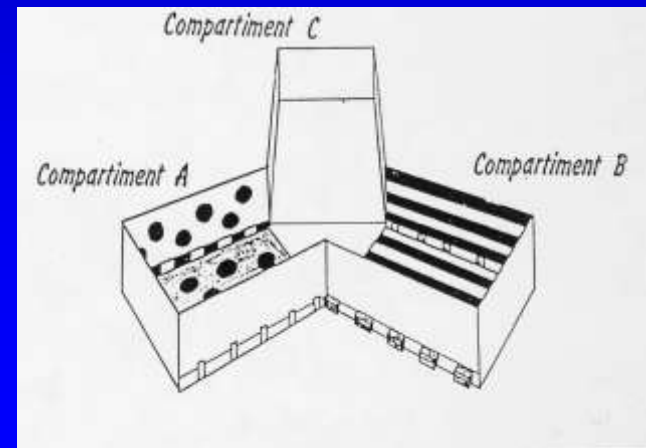
# Aversion de Place Conditionnée (APC)

---

## Phase de Conditionnement



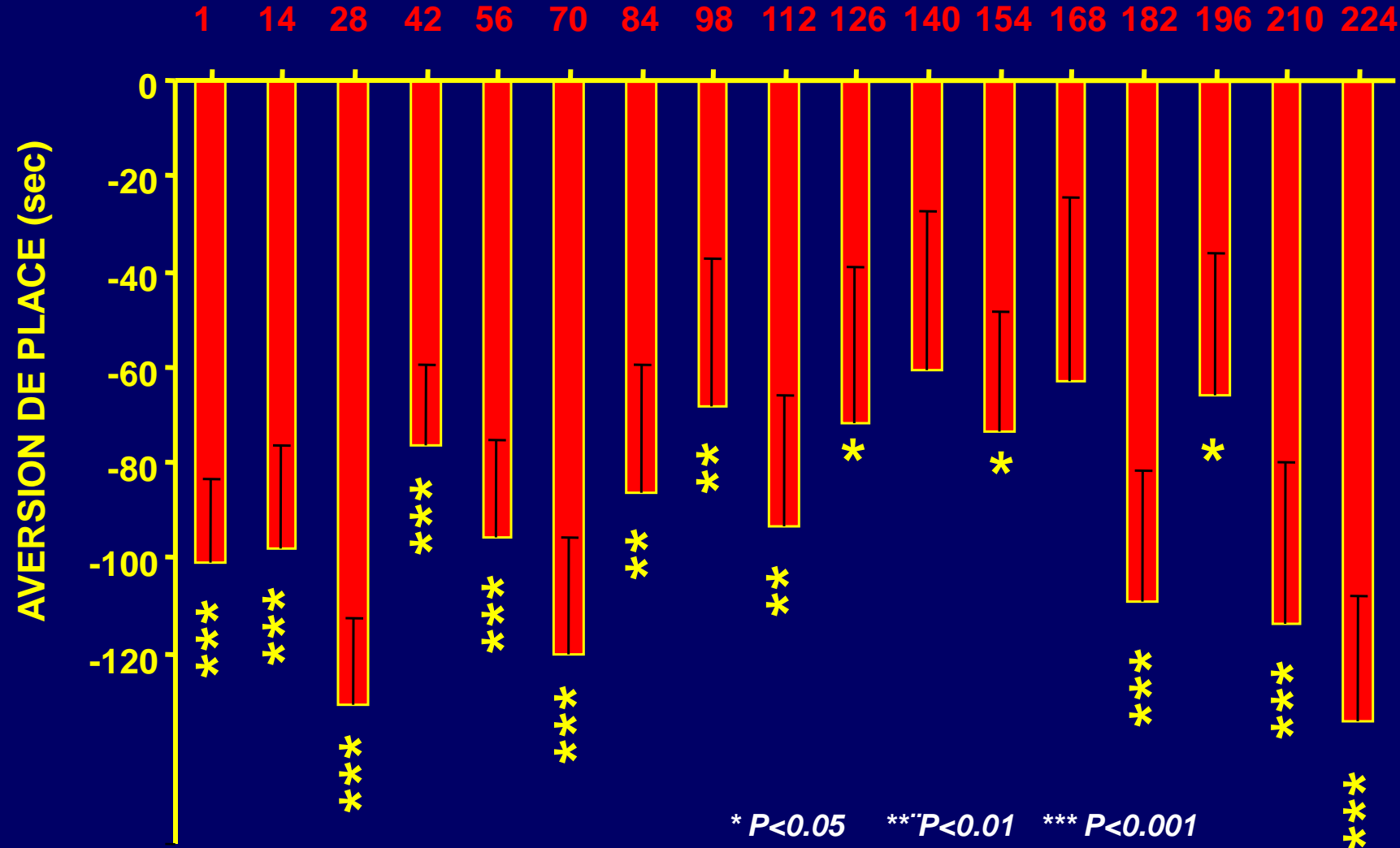
## Phase de Test



Chez les rats dépendants de la **NICOTINE + PLZ-2 ( IMAO A/B)**, l'état de manque induit une aversion de place conditionnée qui est **PERMANENTE (> 8 mois)**

Guillem et al, Biol Psychiatry 2008 15:63, 158-163

**DUREE DE L'ABSTINENCE en jours**



# CONCLUSIONS

---

## **Les IMAO agissent en synergie avec la nicotine**

Augmentent des effets renforçant de la nicotine, la motivation à la consommer et le "CRAVING".

**Augmentent l'intensité de la dépendance à la Nicotine,  
les effets négatifs du manque nicotinique  
et l'intensité des liaisons conditionnées au contexte.**