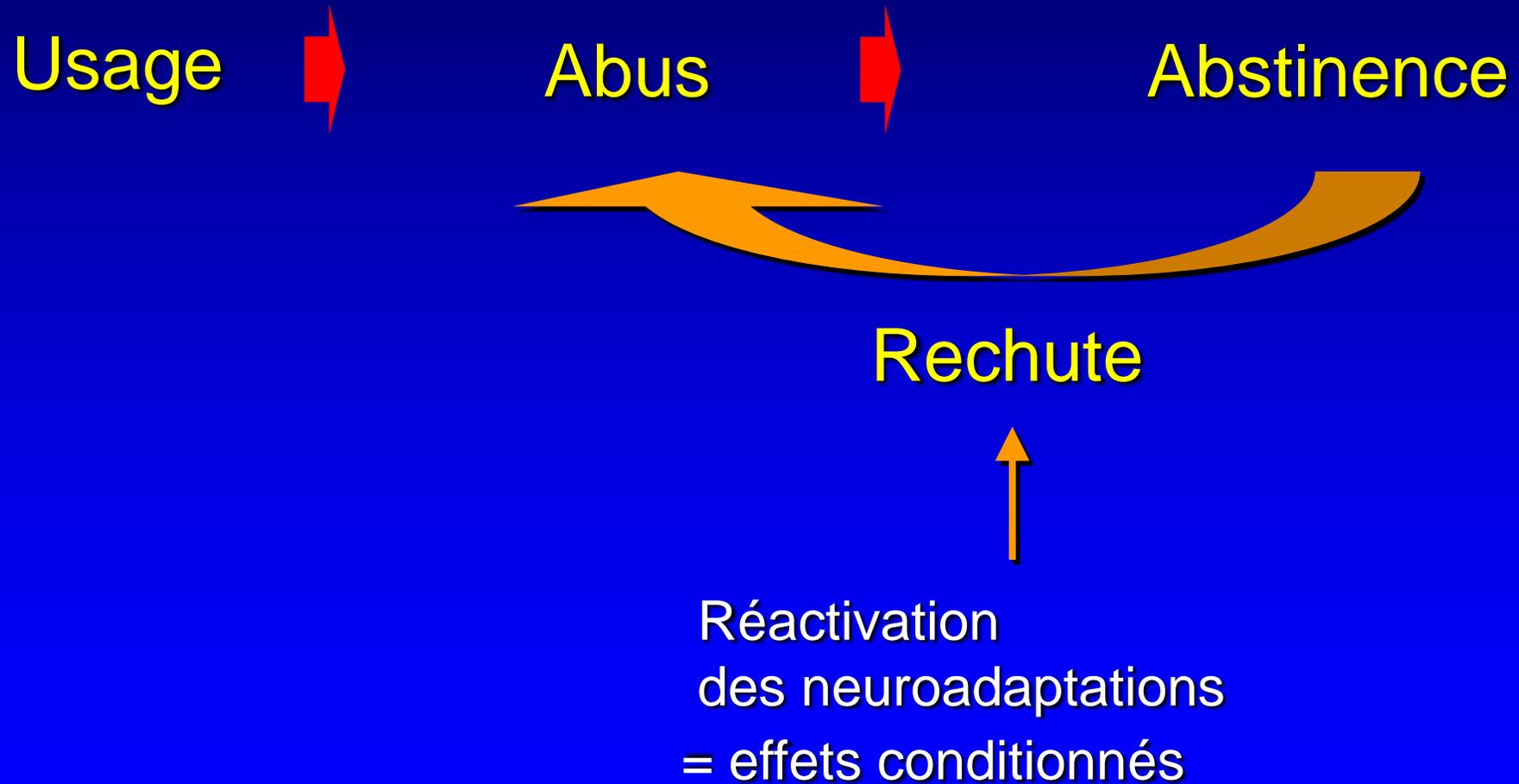


Mise en évidence du conditionnement contextuel aux effets des drogues: Effets appétitifs et aversifs du manque

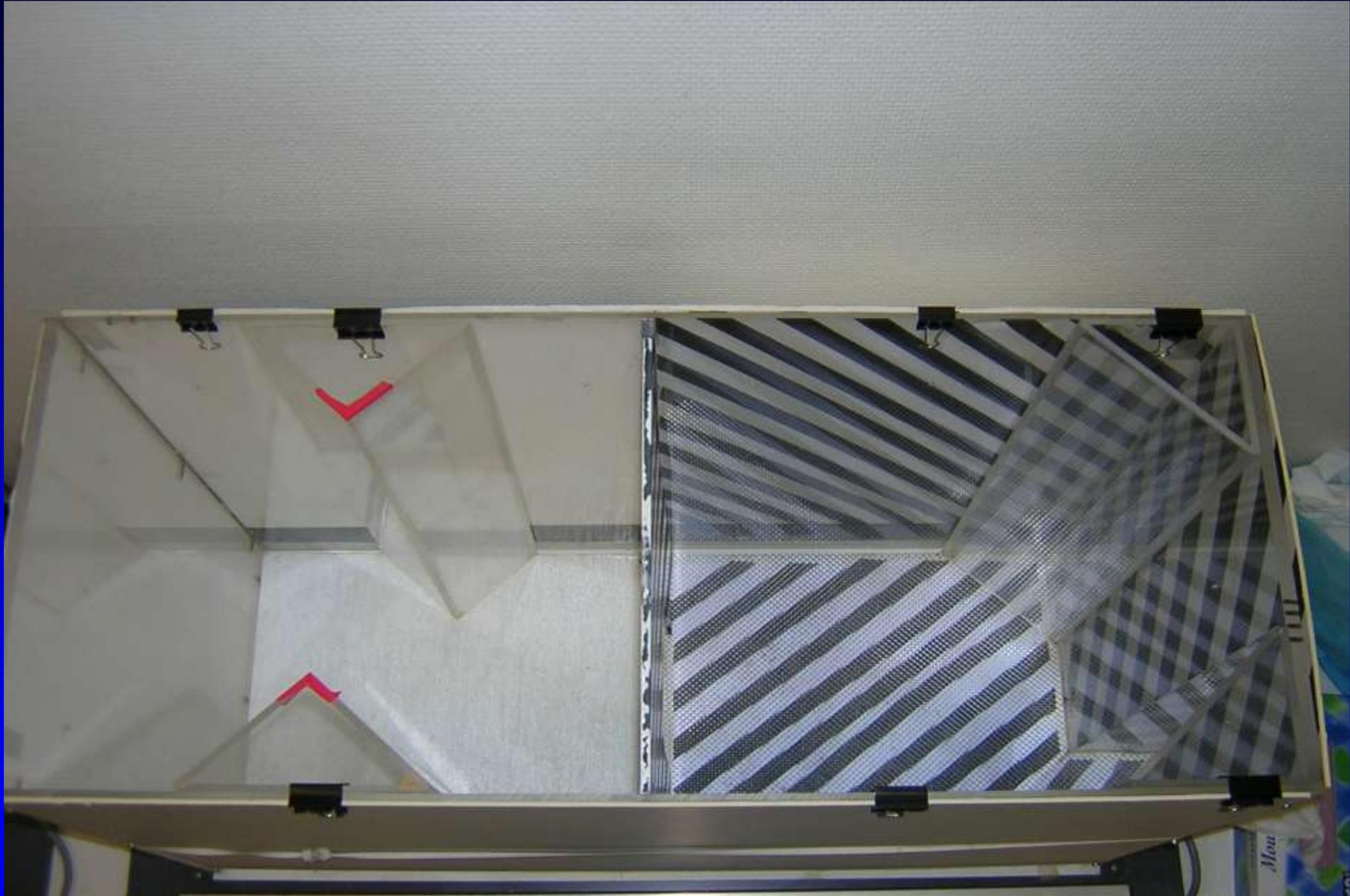
Sont intervenus à des titres divers dans la conception/réalisation de ces études:

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

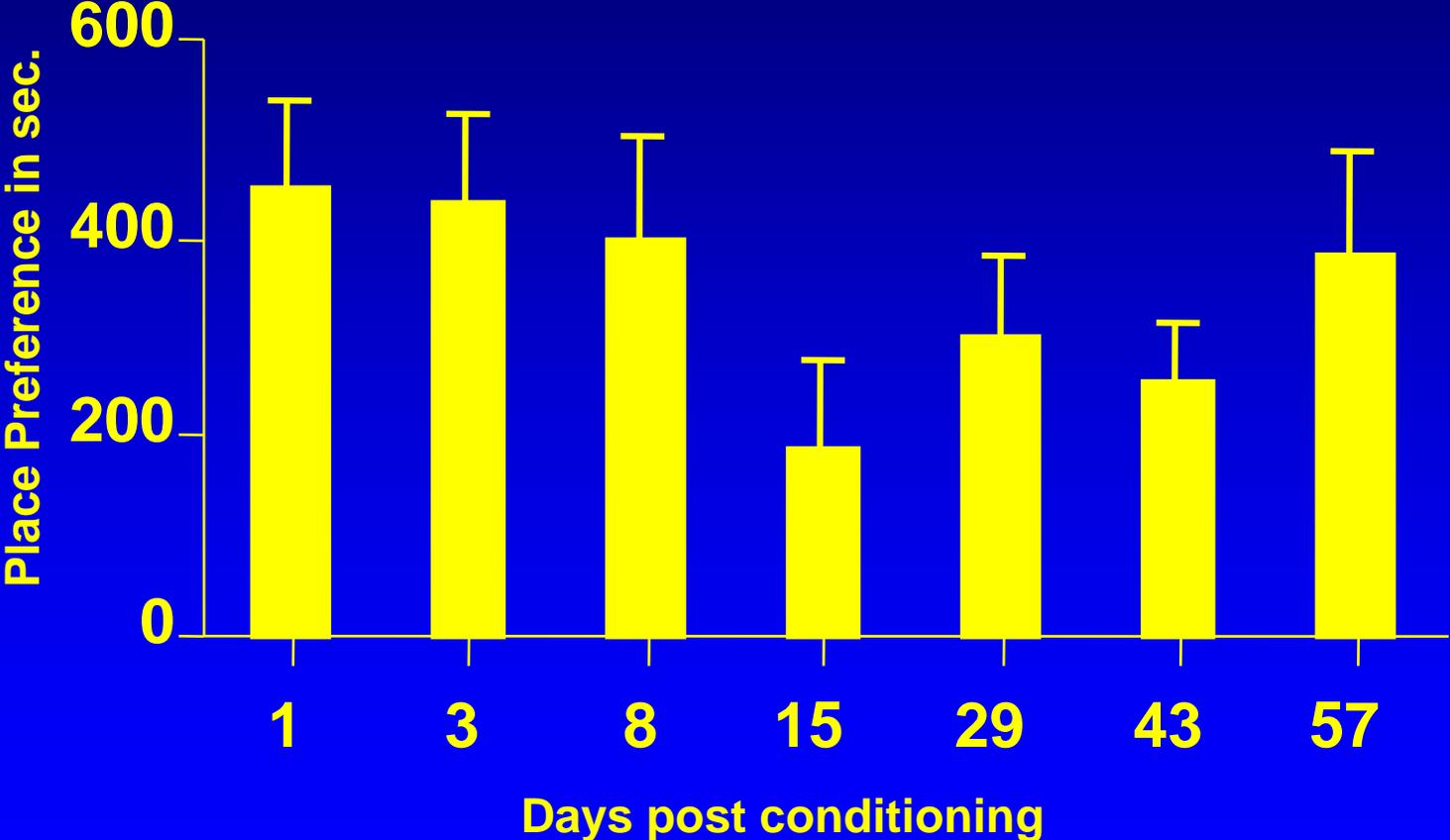
LE CYCLE DE L'ADDICTION



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

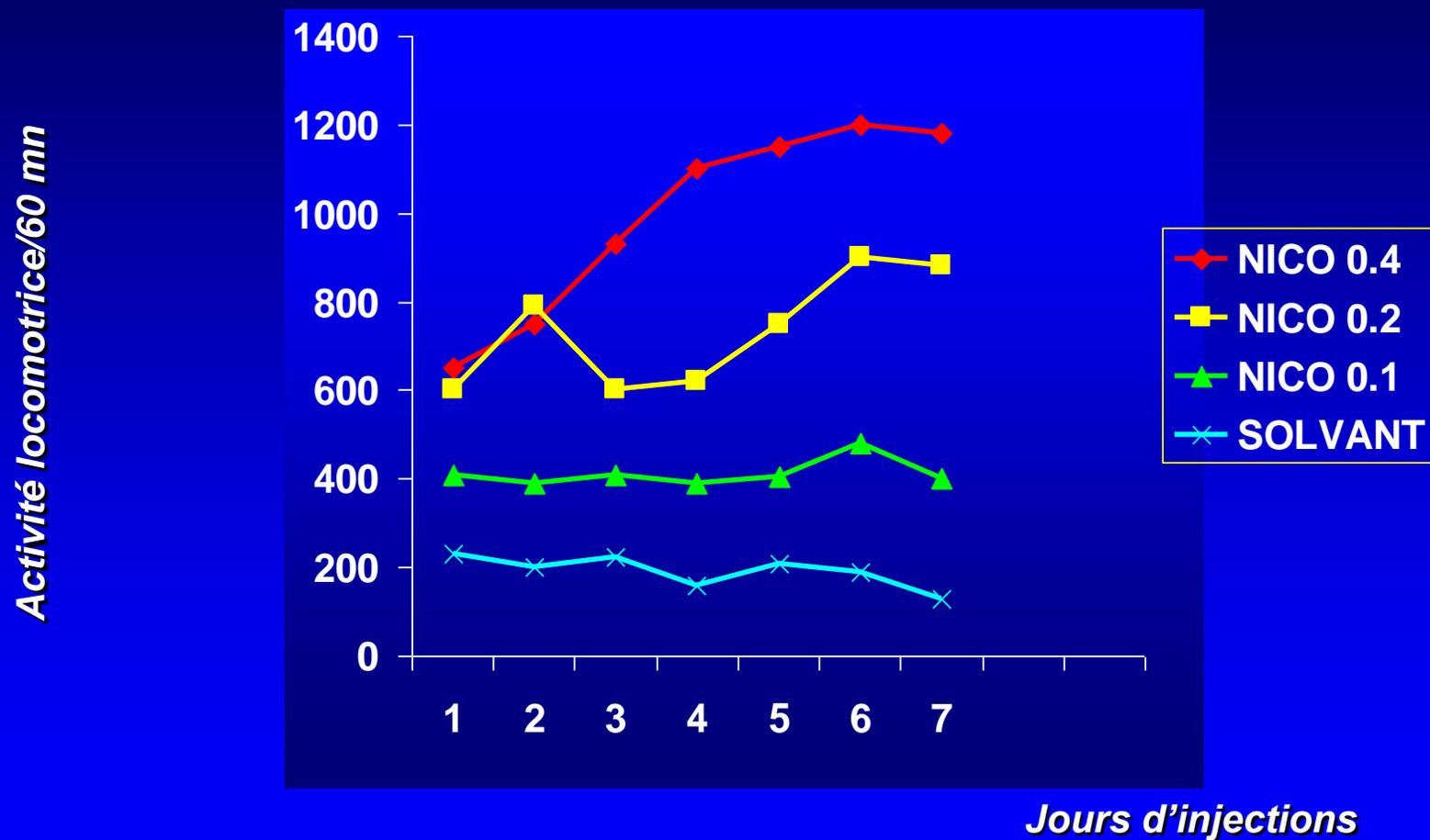


Heroin-Induced Long Lasting Place Preference conditioning (100 µg/kg sc)



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

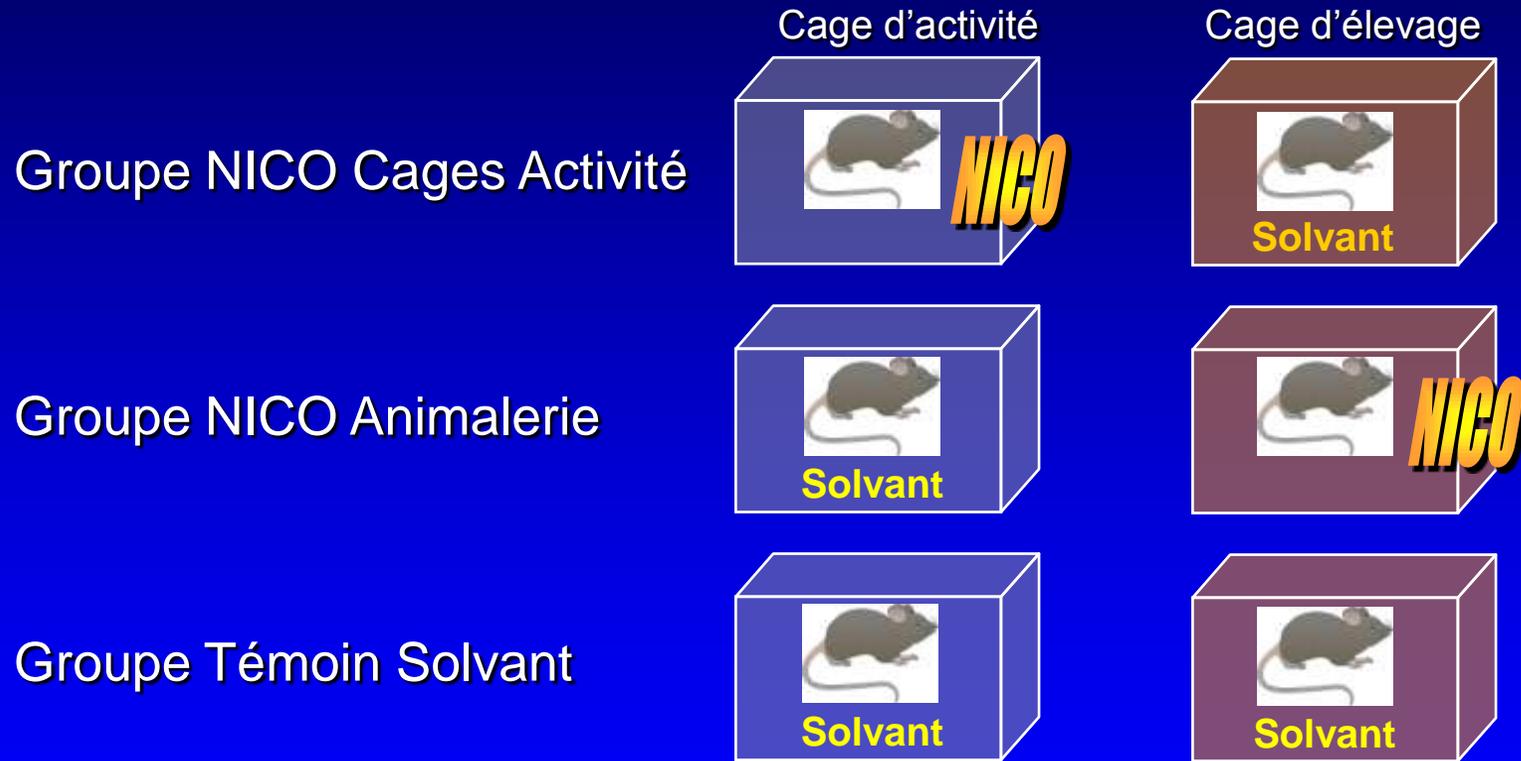
INJECTION REPETEE DE DIFFERENTES DOSES DE NICOTINE (mg/kg sc)



**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



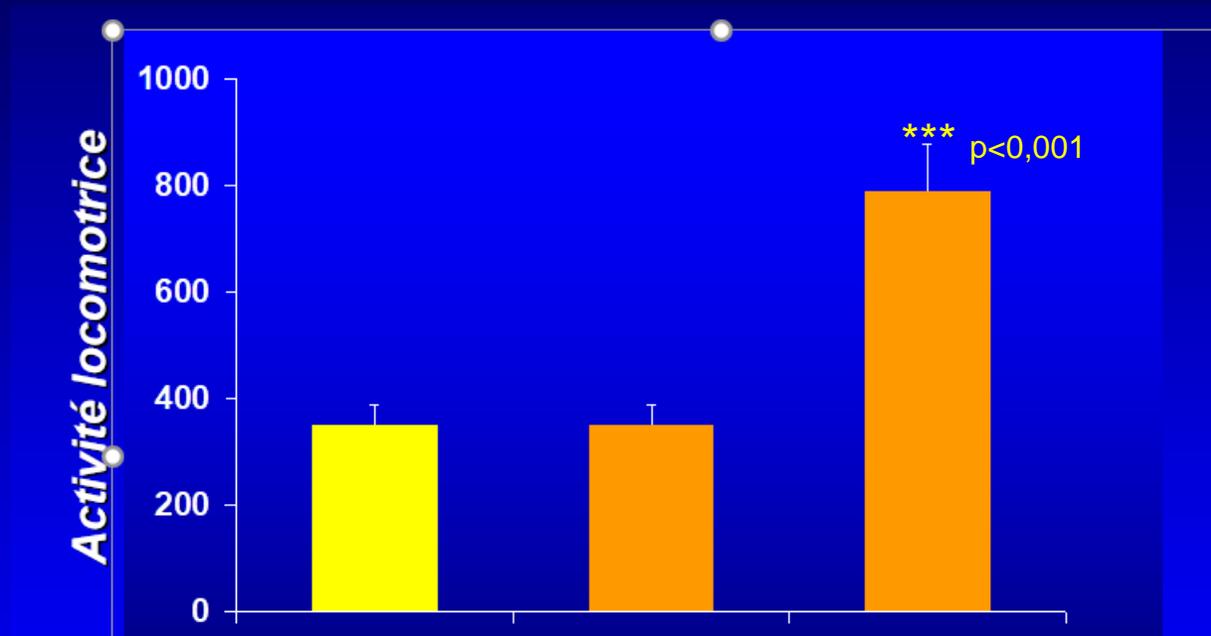
Groupe NICO Animalerie



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

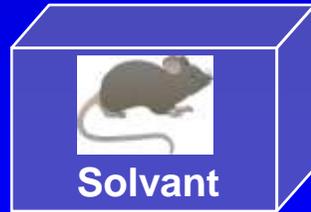
Groupe NICO Cages Activité



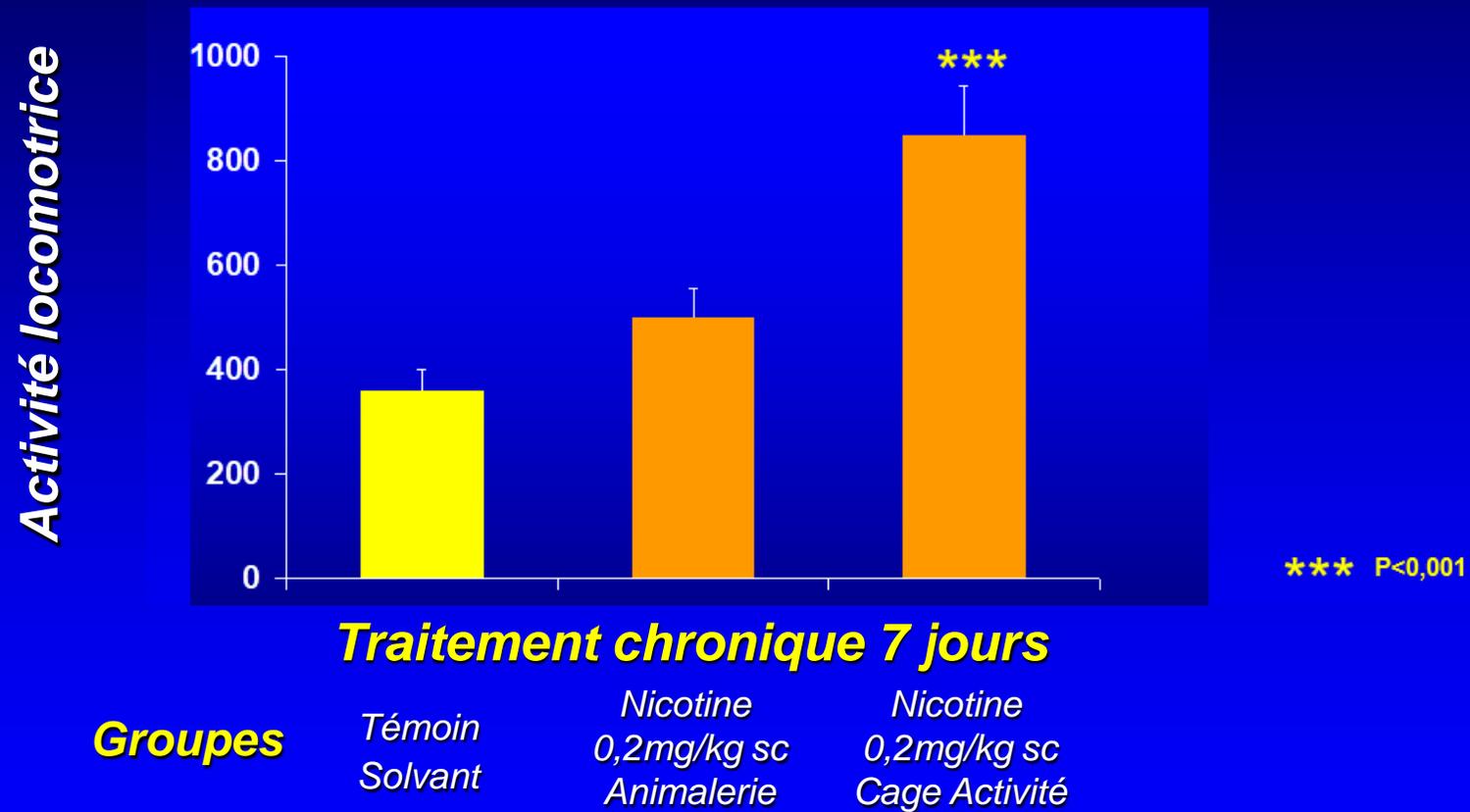
Groupe NICO Animalerie



Groupe Témoin Solvant



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



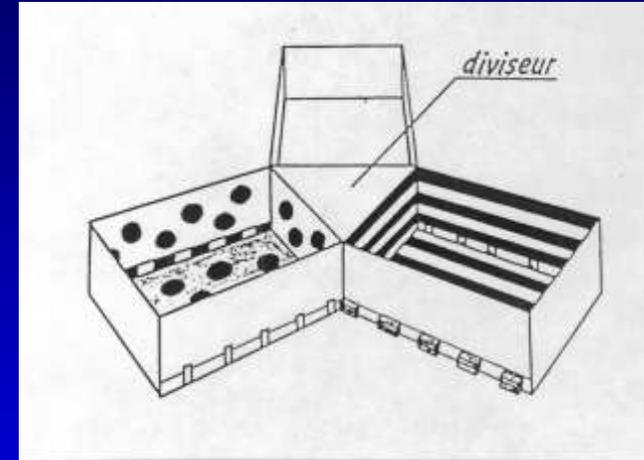
**L'aversion de place conditionnée à
l'état de manque d'opiacés est
permanente**

Aversion de Place Conditionnée (APC)

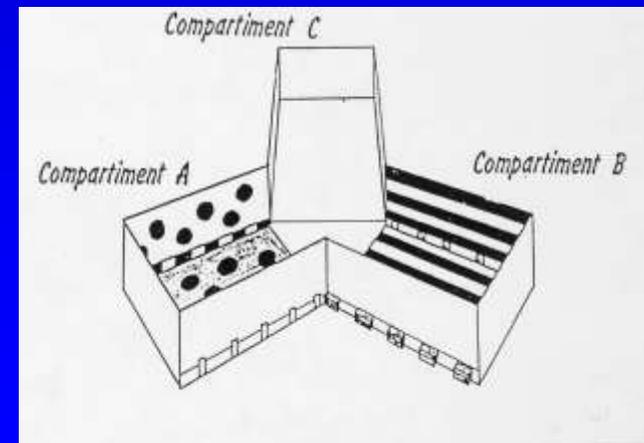
Rats dépendants de la morphine (pastilles libération lente)

Manque induit par l'injection de naloxone 15 μ g/kg sc

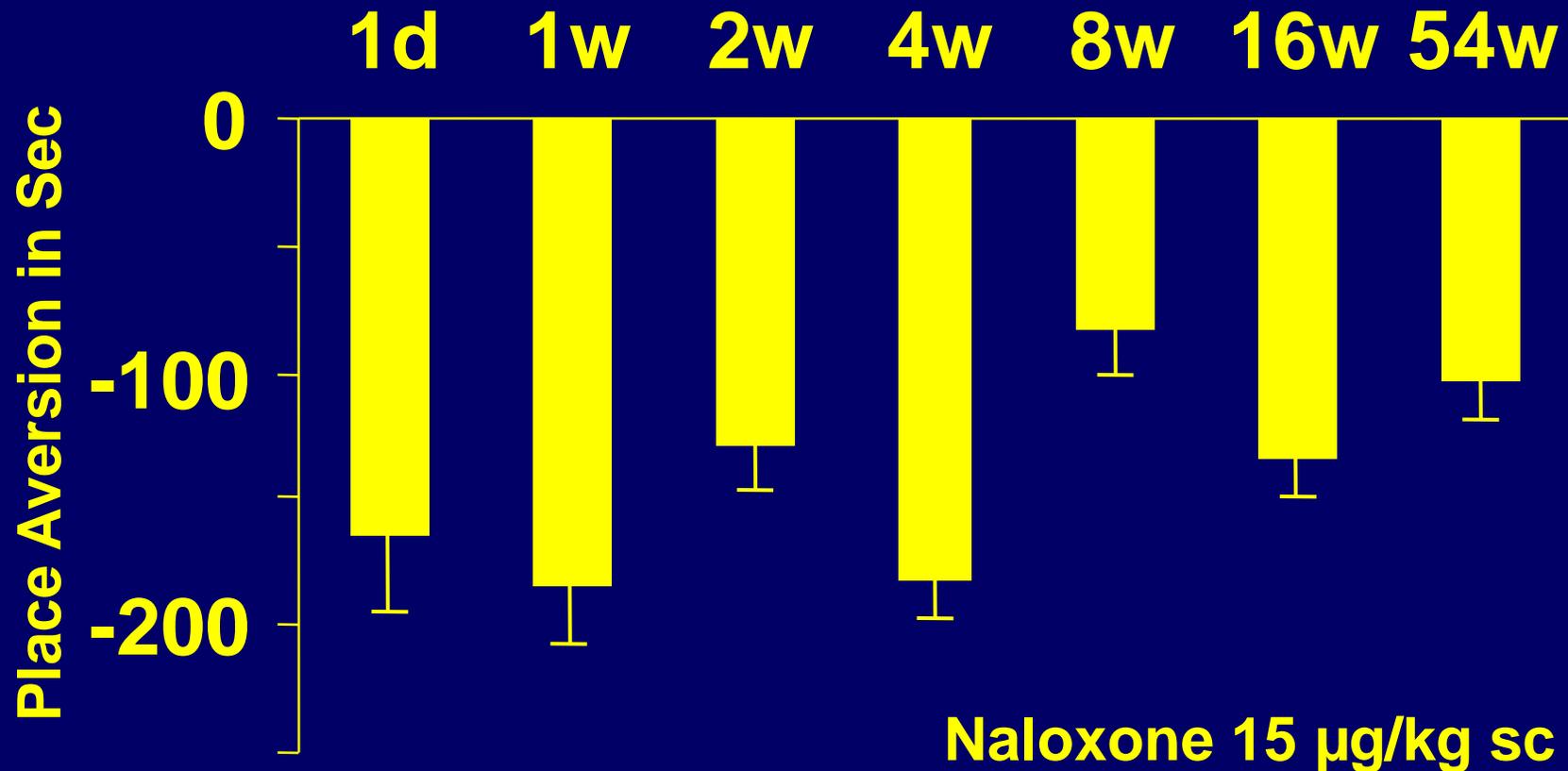
Phase de Conditionnement



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.**

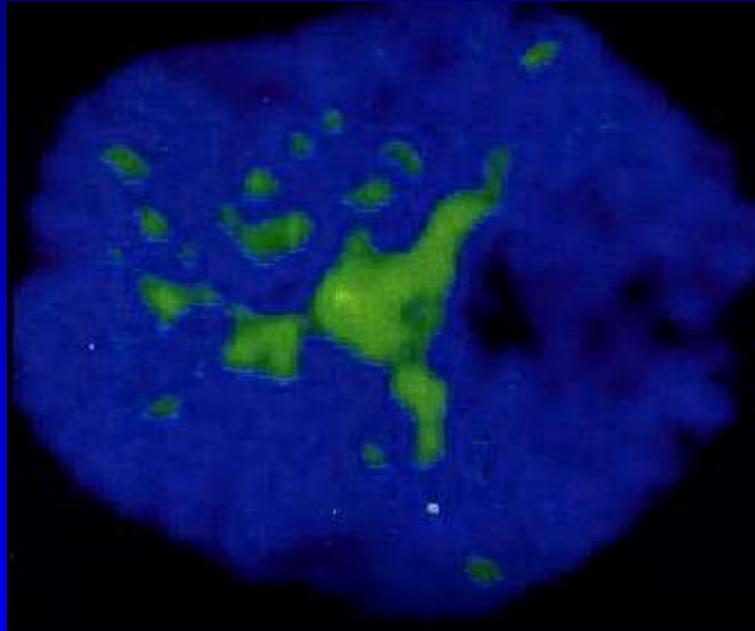
1. La consommation de nicotine est particulière.

- 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** **//**

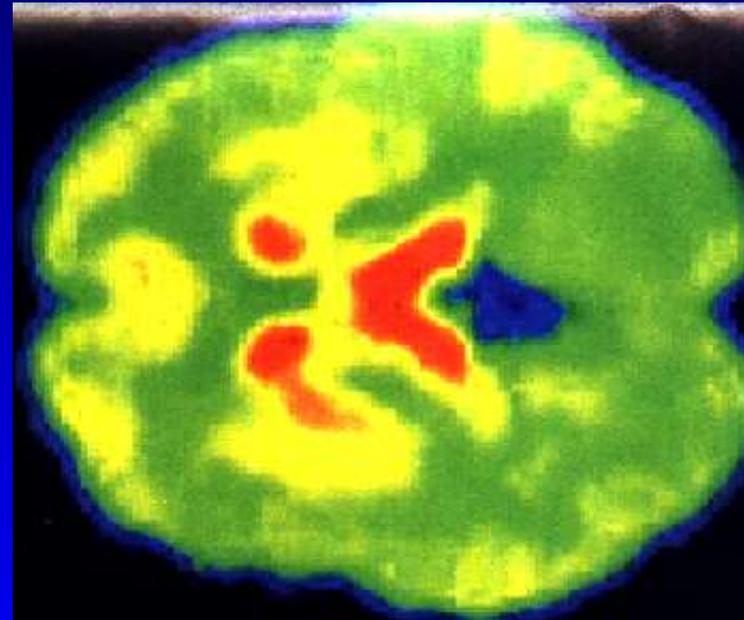
2. La nicotine n'est pas la seule substance présente dans la fumée du tabac.

- 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

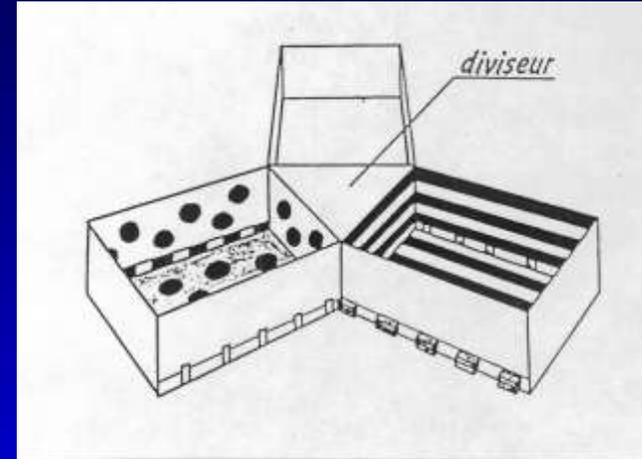
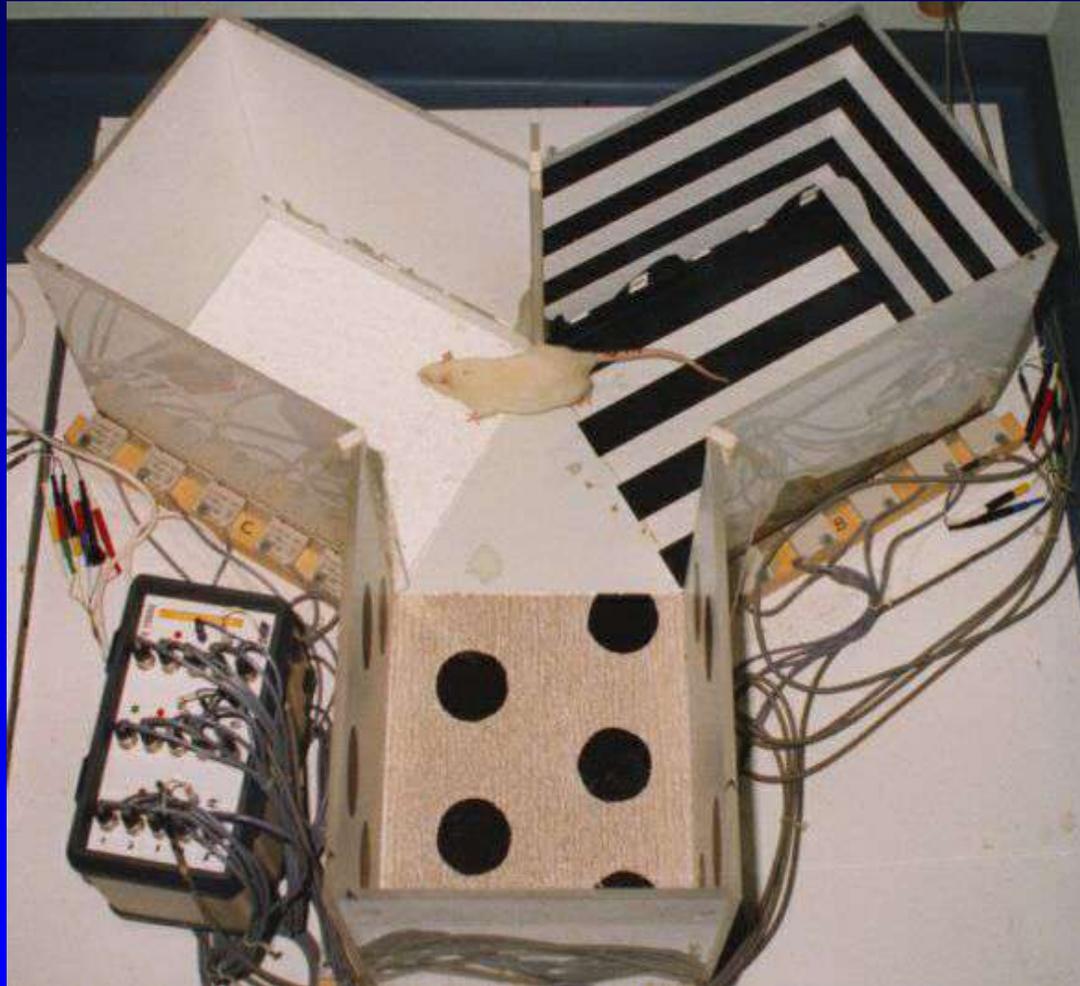
Solution
NICOTINE

- Débit : 5 μ l / heure
- Durée : 14 jours

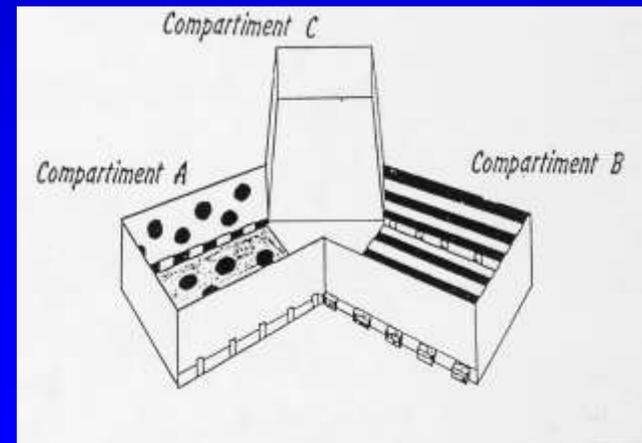
Nicotine Tartrate 9 mg/kg/jour

Aversion de Place Conditionnée (APC)

Phase de Conditionnement

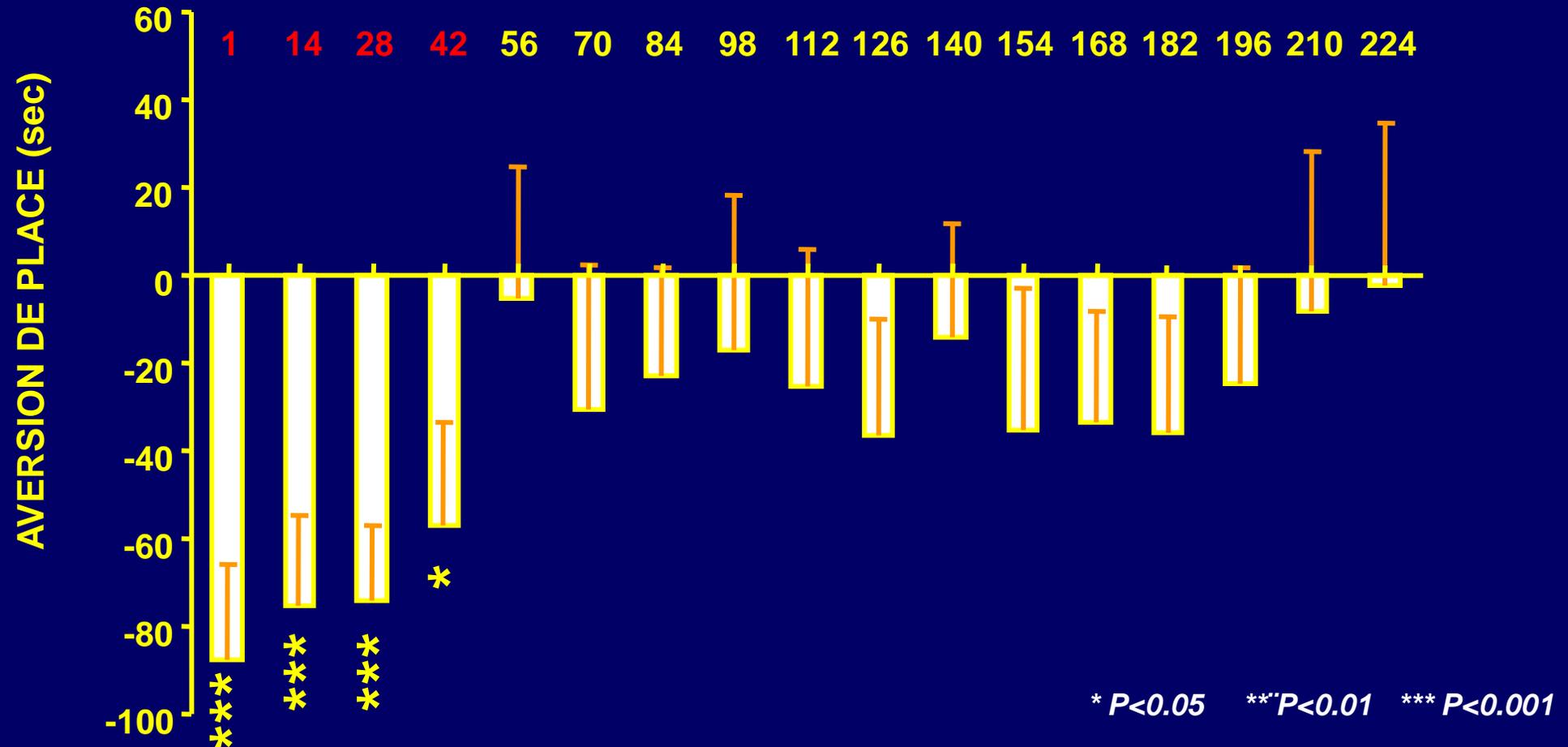


Phase de Test



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

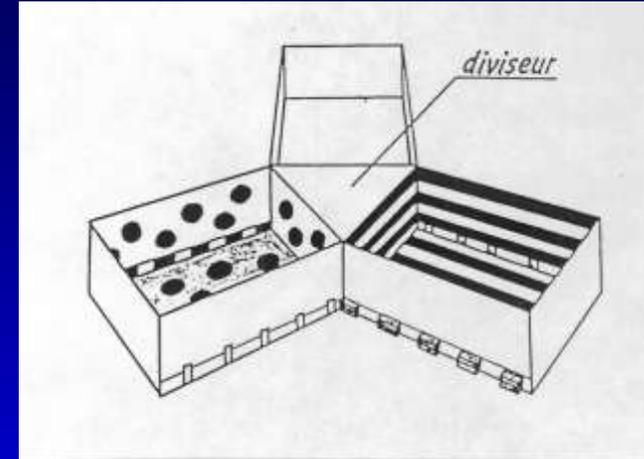
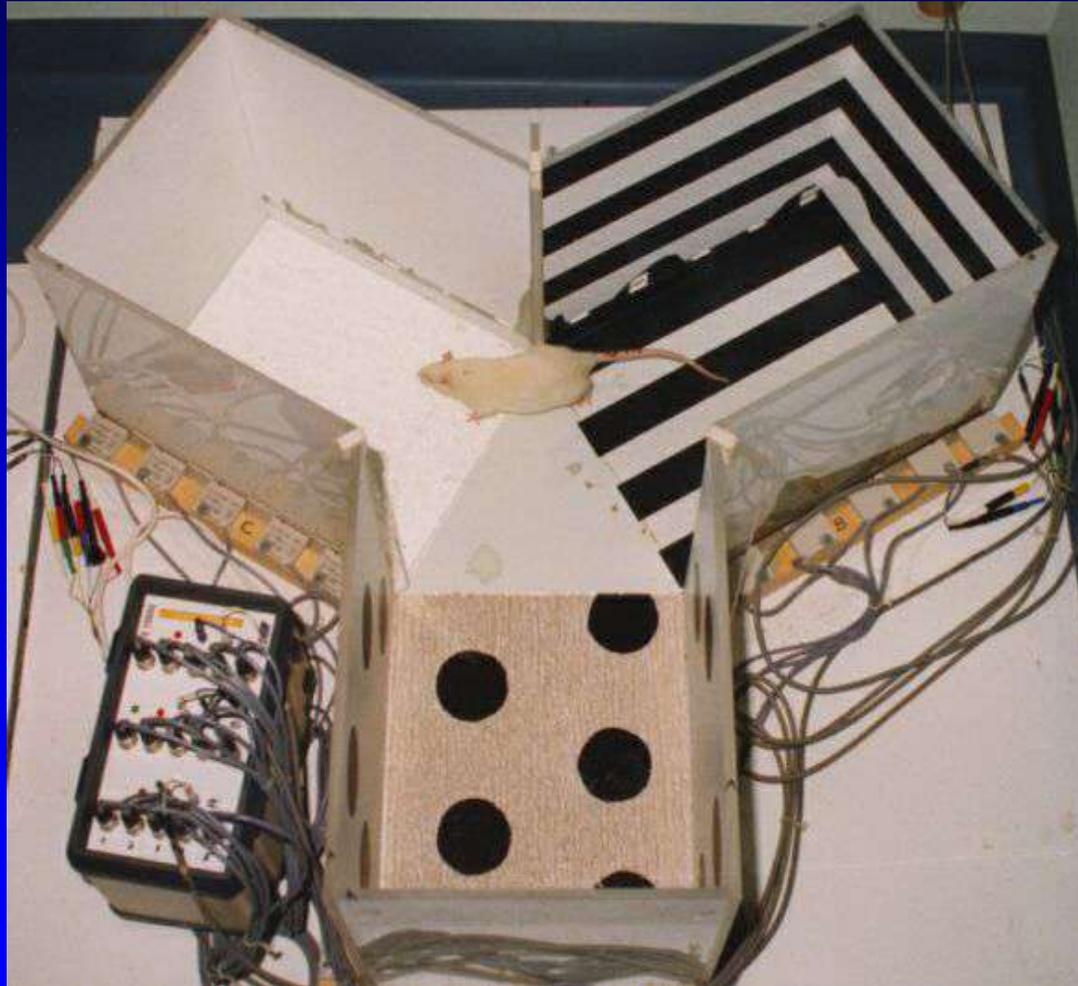
- Débit : 5 μ l / heure
- Durée : 14 jours

Solution
NICOTINE + IMAO

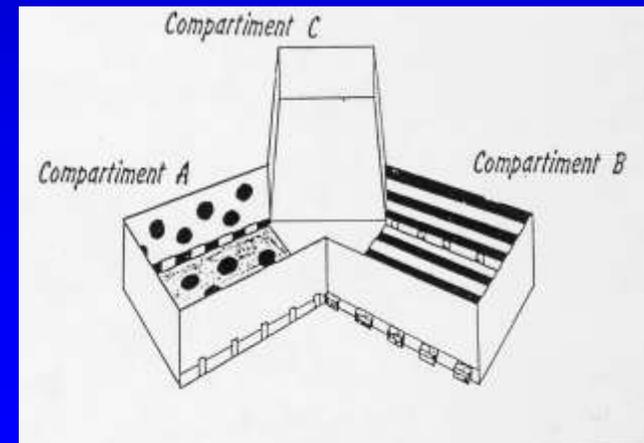
Nicotine Tartrate 9 mg/kg/jour
+
IMAO A/B (Phénélzine 2 mg/kg ip)

Aversion de Place Conditionnée (APC)

Phase de Conditionnement



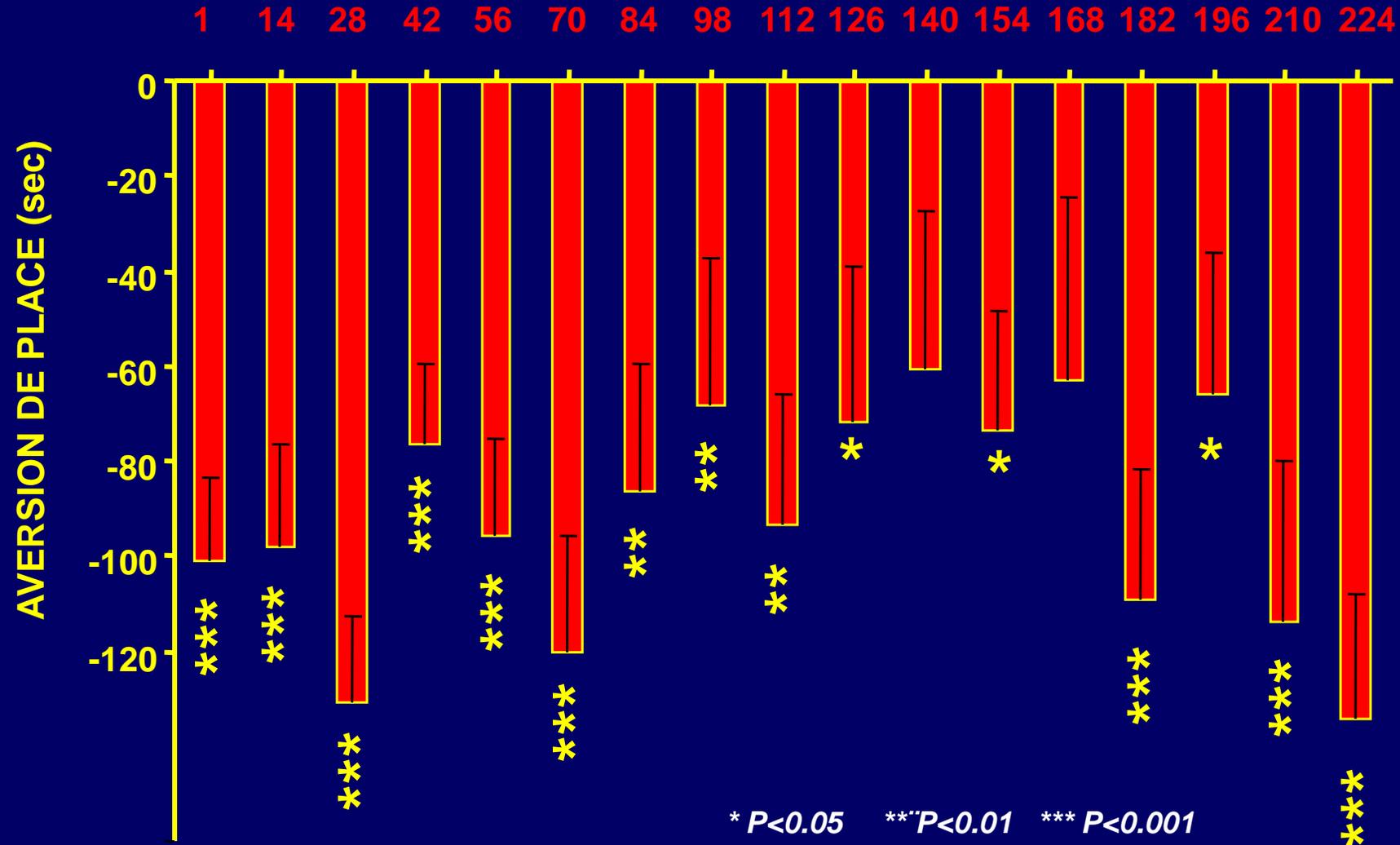
Phase de Test



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.**