

*Extrait par OCR des Comptes rendus de la 1^{ère} Journée de la Dépendance Tabagique,
11 décembre 1982, Université René Descartes, UER Biomédicale des Saints-Pères*

*Les figures du document photocopie original étaient très mauvaises. Je les ai reproduites.
Comme beaucoup concernent des comparaisons, j'ai figuré l'erreur standard de la moyenne
plutôt que l'écart-type des figures originales*

MODELES ANIMAUX DE LA DEPENDANCE TABAGIQUE

Professeur Robert MOLIMARD

Hôpital de la Maison de NANTERRE, 403 Av. de la République, 92014 NANTERRE
et U.E.R. BIOMÉDICALE des SAINTS-PÈRES, PARIS

Reproduire chez un animal un état pathologique humain a toujours été un moyen d'en accélérer la compréhension, ne serait-ce que parce que les modèles animaux permettent d'envisager des protocoles, des analyses et prélèvements impossibles chez l'Homme. Ce qui limite leur intérêt est évidemment que la transposition à l'homme des résultats obtenus est très hasardeuse, en particulier dans le domaine psychique et affectif qui préside au comportement, tant est immense le fossé qui sépare l'homme des espèces de laboratoire. C'est pourquoi il faut définir avec la plus grande attention ce que l'on souhaiterait utile de reproduire : Que faut-il entendre par "Dépendance" ?

La définition que nous proposons l'O.M.S. est la suivante : *"Un état, psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales et autres qui comportent toujours une C O M P U L S I O N à prendre le produit sur un rythme continu ou périodique de façon à en ressentir ses effets psychiques et, parfois, à éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut ou non être présente."*

Le seul élément constant de cette définition est la compulsion, impulsion irrésistible à accomplir un acte contraire à sa raison ou sa volonté. Pour sortir d'une certaine confusion, je proposerais qu'on réserve le mot de dépendance à son aspect comportemental, à savoir la création et l'entretien d'un comportement d'autoadministration compulsive et répétitive. L'accoutumance ou tolérance, ainsi que les manifestations de sevrage, souvent qualifiées de dépendance physique n'ont rien de spécifique des "drogues". Tous les inducteurs enzymatiques provoquent une tolérance, et les phénomènes de rebond à l'arrêt d'une thérapeutique, corticoïdes, β -bloqueurs etc... sont autant de manifestations de sevrage. Tolérance et syndrome de sevrage peuvent peut-être prendre part au développement et à l'entretien de la dépendance comportementale. Mais les confondre avec elle, c'est créer la confusion. Je m'attacherai donc exclusivement aux modèles où l'animal est censé s'autoadministrer le tabac ou ses composants.

On pourrait penser que l'énormité de ce que coûte le tabac aurait suscité dans le monde entier un immense effort de recherche, et qu'elle serait lourde, la tâche que je m'étais assignée pour cette journée, faire le point de la littérature se rapportant à la dépendance.

Deux recherches informatiques sur Medlars, deux sur Pascal ainsi que la compilation du SMOKING AND HEALTH BULLETIN (et je salue au passage l'effort du Ministère Américain de la Santé qui envoie à tout demandeur ce magnifique outil de travail). Toutes ces recherches ont abouti au tableau I. En dehors d'une observation de SILVERMAN où des souris semblent avoir recherché la fumée, 6 groupes au total ont travaillé depuis 15 ans avec le singe, 5 avec le rat, nous sommes les sixièmes.

TABLEAU 1 : ETAT DE LA RECHERCHE MONDIALE SUR L'AUTOADMINISTRATION DES PRODUITS DU TABAC CHEZ L'ANIMAL.

AUTEURS	LABORATOIRES	ANNÉES de PUBLICATION	ANIMAL	PRODUIT
DENEAU G. et INOKI R.	UNIV. MICHIGAN ANN ARBOR, U.S.A.	1967	SINGE	NICOTINE
JARVIK, M.E. et Coll.	UNIV. CALIFORNIA LOS ANGELES, U.S.A.	1967 1970	SINGE SINGE	FUMEE FUMEE
GRIFFITHS R.R. et Coll.	UNIV. BALTIMORE BALTIMORE, U.S.A.	1977	SINGE	NICOTINE
YANAGITA T. et Coll.	C.I.E.A. NOGAWA, KAWASKI, JAPON	1974 1981	SINGE SINGE	NICOTINE FUMEE
GOLDBERG S.R. et Coll.	HARVARD MEDICAL SCHOOL BOSTON, U.S.A. & NATIONAL INST. ON DRUG ABUSE LEXINGTON, U.S.A.	1981	SINGE	NICOTINE
DOUGHERTY, Y. et Coll.	UNIV. KENTUCKY LEXINGTON, U.S.A.	1981	SINGE et RAT	NICOTINE
CLARK, M.S.G.	KING'S COLLEGE LONDON, U.K.	1969	RAT	NICOTINE
SILVERMAN A.P.	I.C.I. MACCLESFIELD, U.K.	1978	SOURIS	FUMEE
LANG, W.J. et Coll.	UNIV. MELBOURNE PARKVILLE, AUSTRALIA	1977 1978	RAT RAT	NICOTINE NICOTINE
SANGER, D.J.	UNIV. COLL. CARLIF, U.K.	1978	RAT	NICOTINE
HANSON, H.M. et Coll.	MERCK INST. WEST POINT, U.S.A.	1979	RAT	NICOTINE
MOLIMARD, R. et Coll.	FAC. MED. U.E.R. Sts PERES PARIS, FRANCE	1982	RAT	NICOTINE FUMEE

Selon une technique mise au point avec YANAGITA, DENEAU a équipé des singes Rhésus d'un cathéter jugulaire. Une solution de nicotine-base était injectée par une seringue pulsée placée hors la cage, commandée soit par une horloge programmable, soit par un levier dans la cage. Ainsi, en jouant, le singe s'autoinjectait des doses de nicotine. Sinon, l'horloge prenait le relais, à raison d'une dose toutes les heures. Les doses étaient progressivement augmentées.

Les 7 singes étudiés ont commencé à s'autoinjecter dès la dose unitaire de 25 mcg/kg, parfois après 10 jours d'injections automatiques, avec un rythme très variable d'un jour à l'autre. Les doses

unitaires ont atteint 2000 mcg/kg. À partir de 200 mcg/kg, on a observé des phénomènes vasomoteurs, des vomissements, une prostration durant jusqu'à 20 minutes. Malgré ces malaises un seul singe abandonna. La fréquence des autoinjections diminuait à mesure que la dose augmentait.

En 1974, YANAGITA introduisit également des programmes de renforcements intermittents dans lesquels toutes les pressions sur le levier n'étaient pas suivies d'injections. Il obtint des auto-injections à des doses de 20 mcg/kg. Par contre, chez le Babouin, GRIFFITHS qui utilise un rapport fixe de 160 pressions pour une injection arrive mal à séparer la nicotine du sérum physiologique et conclut qu'elle n'est qu'un renforçateur marginal.

GULDBERG, chez le singe-écureuil, utilise deux types de programmes : 1) un programme de renforcement à intervalle fixe, une injection étant obtenue à la première manipulation de levier survenant plus de 5 minutes après l'injection précédente. 2) Un programme où s'y surajoute un conditionnement de deuxième ordre : un spot lumineux s'éclaire pendant 2 secondes toutes les 10 pressions associées à une injection lorsque cela tombe cinq minutes après l'injection précédente. Bien que 20 à 40 jours d'injections automatiques préalables soient nécessaires, la fréquence des injections égale ce que l'on observe avec la cocaïne comme renforçateur, soit au moins 10 fois le sérum salé. De plus, elle s'accroît puis diminue lorsque la dose augmente, donnant une courbe en fonction de la dose en U renversé très caractéristique. La mécamylamine, qui s'oppose à l'action centrale de la nicotine, décroît le taux d'auto-injections.

Chez le Rhésus, DOUGHERTY a besoin de 2 à 9 mois de séances quotidiennes avant que 3 singes sur 4 commencent à s'injecter au-dessus du niveau du sérum salé, alors qu'il ne faut que quelques heures à quelques jours avec la cocaïne.

Pour conclure, les singes semblent s'amuser beaucoup avec les leviers, surtout lorsqu'ils obtiennent qu'une petite lampe s'allume. En témoigne le niveau élevé d'auto-injections avec le sérum salé. La nicotine ne l'élève que peu, surtout par comparaison avec la cocaïne. L'hypothèse qu'une simple stimulation aspécifique d'activité, par la nicotine elle-même, puisse donner le même résultat, n'a pas été discutée.

Par ailleurs, on a cherché à faire fumer les singes. JARVIK en 1967 et en 1970 montre que des singes semblent aspirer plus fréquemment à un tube amenant de la fumée qu'à un tube amenant de l'air, même chaud.

ANDU et YANAGITA ont réussi en 1981 à obtenir un tabagisme volontaire chez deux singes Rhésus en partant d'un groupe de 14. Voici l'appareillage: Un tube amène dans la cage la fumée de cigarettes allumées automatiquement à la première succion du tube. Une fontaine apporte un liquide sucré à titre de récompense. Une lampe blanche s'allume lorsque le singe aspire, une lampe verte lorsque coule la récompense. Une lampe rouge reste allumée pendant les périodes expérimentales. Après une période d'entraînement de plusieurs mois où l'on apprend au singe à aspirer à travers un tube pour avoir de l'eau, puis à aspirer de l'air contre une récompense, puis à renforcer son aspiration, on finit par lui proposer la fumée.

Deux animaux seulement ont continué à fumer pendant 27 et 21 mois après suppression du renforcement sucré, de 5 à 32 cigarettes par jour, à raison de 100 bouffées par cigarette environ (contre 10

chez l'homme). L'absorption de la nicotine était efficace, puisqu'on arrivait à des concentrations plasmatiques de 30 à 40 ng/ml. Pourtant, à l'opposé de ce que l'on voit chez l'Homme, il existait de grandes variations dans la consommation d'un jour à l'autre, avec parfois des arrêts totaux de quelques jours. Les auteurs montrent que lorsque des cigarettes à faible taux de nicotine sont substituées à la marque habituelle, la suppression de la nicotine diminue, voire arrête la consommation. Il est difficile sur un seul animal d'en tirer la conclusion que ce comportement diffère de celui de l'Homme, car la consommation s'est accrue dans les premiers jours de cigarettes à bas rendement.

On touche ici du doigt les limites de ces modèles. Certes on peut en attendre un comportement singeant de près le comportement humain. Mais le coût des animaux et de leur entretien, la lenteur d'obtention des résultats font qu'un grand avantage des modèles, opérer à bas prix sur de grandes séries, est perdu. C'est pourquoi le rat, prolifique, bon marché, serait un animal de choix si l'on pouvait en faire un animal dépendant.

La première publication est due à CLARK. On y trouve tout en une seule page : 1) 3 rats sur 5 préfèrent comme boisson une solution de nicotine à 50 mg/L plutôt que de l'eau. 2) Il existerait un effet de groupe : à 4 rats par cage, la nicotine est préférée dans tous les cas. 3) Des rats porteurs d'un cathéter intracardiaque sont soumis à des injections programmées de nicotine pendant une semaine au moins. Puis un levier leur permet de s'auto-injecter. Les 12 rats le font et 6 augmentent d' $1/5^e$ la fréquence des injections si le bolus de nicotine est réduit de 10 à 5 mcg/kg. 4) Le dernier essai combine une distribution d'eau par une fontaine et l'injection intraveineuse de nicotine chez 6 rats, ou de sérum physiologique chez 6 autres. Après interruption de la distribution d'eau, les rats recevant la nicotine continuent à s'injecter après une dépression passagère. Aucune autre publication de CLARK n'a pu être retrouvée.

Le travail de HANSON porte sur 400 rats. Ses rats sont équipés d'un cathéter intracardiaque et reçoivent pendant 48 heures une injection rapide de 0,1 ml de sérum salé ou de nicotine en 13 secondes toutes les demi-heures. Puis un levier est placé dans la cage, qui déclenche l'injection. Une figure montre que le nombre de pressions s'élève lorsque s'élève la dose de nicotine, puis s'abaisse. C'est la courbe caractéristique en U renversé. Il faut noter toutefois :

1.- Que la solution saline est injectée avec une fréquence importante de $(6,3)^2 = 40$ injections par 24 heures, contre 144 injections avec la solution apportant 30 mcg/kg de nicotine et 100 injections avec 60 mcg/kg.

2.- Que la droite de régression a été calculée en omettant la valeur à 60 mcg/kg et que le coefficient de corrélation n'est pas donné.

La courbe cumulative des injections selon que dans la phase d'injections préparatoires ont été injectées nicotine ou solution saline montre des différences significatives au bout de 5 jours. Il faut noter cependant que de 100 injections quotidiennes dans l'essai précédent, le nombre moyen d'injections tombe ici à 12 pour la nicotine, à 5 pour la solution saline.

HANSON a testé sur ce modèle 9 produits différents à action neurotrope, parmi eux mécamylamine, pentolinium, amphétamine, éthanol, chlorpromazine etc. Les résultats sont exprimés dans une série de courbes analogues à celles qu'il présente pour l'amphétamine où l'on voit qu'il existe un rythme nyctéméral net, à renforcement nocturne, et un accroissement des réponses dans les périodes inactives sous l'influence de l'amphétamine. La mécamylamine qui s'oppose à l'action centrale de la nicotine produit une augmentation de l'auto-injection, mais note l'auteur, les rats sont apparus plus actifs après l'injection, ce qui pourrait augmenter les injections accidentelles. Ces courbes qui semblent montrer une nette différence entre l'auto-injection de nicotine et de sérum salé sont cependant trompeuses. En effet, les rats du groupe "nicotine" ont été préalablement sélectionnés comme "répondeurs", tous ceux dont le taux de réponse entrait dans les limites de confiance à 95% d'un groupe standard recevant du sérum salé étaient éliminés.

Avec un appareillage analogue, mais sans injection programmée préalable, LANG enregistre en 5 jours d'exposition un rythme d'auto-injections de 24 à 48 par jour aussi bien pour la nicotine que pour le sérum salé (Expérience A). Si les rats dans l'essai B sont amenés par restriction alimentaire à 80% de leur

poids, la fréquence de l'auto-injection de la nicotine augmente. Cependant, lorsqu'on sait qu'en B, le groupe "sérum salé" est de 6 rats et le groupe "nicotine" de 3 rats, on peut se demander si la déviation standard de la moyenne horaire des auto-injections, qui paraît bien étroite, est bien calculée à partir des 2 degrés de liberté correspondant à ces 3 rats, et non, comme je le crains, à partir des 90 mesures horaires, ce qui serait une grossière erreur méthodologique.

Lorsque des rats amenés à 50% de leur poids corporel sont soumis pendant 2 heures à un stress consistant à leur donner leur nourriture sous forme d'un comprimé de 47 mg toutes les minutes, ils compenseraient en buvant de grandes quantités d'eau. Si l'on remplace l'eau par une solution de nicotine... rien de plus ne se passe. Si on leur offre par contre la possibilité de s'auto-injecter, la fréquence d'auto-injection pour la nicotine est plus élevée que pour la solution saline. Cette auto-injection se poursuit même si, après 6 jours, on laisse les animaux reprendre leur poids. Il serait intéressant de voir effectivement quelles sont les relations entre la faim, la soif et d'autres stress et l'action éventuellement renforçatrice de la nicotine. Ces travaux demanderaient cependant à être confirmés. DOUGHERTY déclare confirmer les travaux de HANSON et de LANG. Cependant, son travail porte sur 3 rats, certes bien étudiés, mais on ne peut s'empêcher de penser que c'est peu.

Dans notre laboratoire, pour des raisons matérielles évidentes, nous nous sommes tournés vers le rat, en nous inspirant des modèles proposés, et en complexifiant les protocoles au fur et à mesure que notre équipement le permettait. Les résultats se résument dans la formule : 4 ans de malheur.

Voici d'abord quelques résultats concernant le choix de boisson.

Ce protocole est inspiré de CLARK. 4 rats en cage individuelle ont le choix entre 2 biberons. Comme dans toutes les courbes ultérieures, la courbe moyenne est encadrée de l'écart-type. (Dans ces figures redessinées est figuré l'écart standard à la moyenne). Entre l'eau et la nicotine à 50 mg/L, les rats choisissent l'eau, et ne boivent la nicotine que lorsque c'est la seule boisson offerte. On leur impose alors comme boisson une infusion de tabac à teneur en nicotine croissante. Lorsque le choix est donné, la réponse est claire : ce qui est préféré, c'est l'eau. (Figure 1)

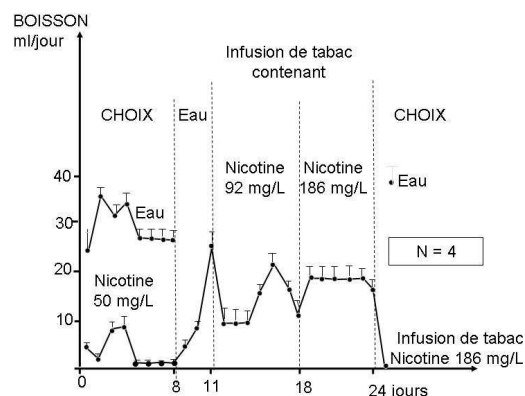


Figure 1. Choix de boisson 1 (Inspiré de CLARK) :
 1) Choix entre 2 biberons : Eau ou nicotine 50 mg/L.
 2) Consommation imposée d'infusion de tabac à teneur croissante en nicotine.
 3) Choix eau, infusion de tabac . (inversion quotidienne des biberons).

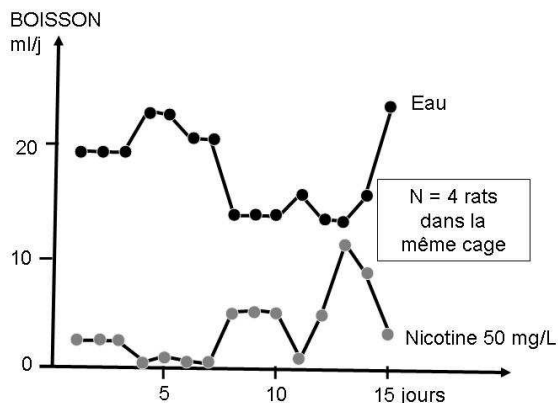


Figure 2.- Choix de boisson 2. Effet de groupe. (Inspiré de CLARK).
 Un groupe de 4 rats. Choix entre 2 biberons, eau ou nicotine 50 mg/L.
 Inversion quotidienne de la position des biberons

Nous avons cherché à mettre en évidence l'effet de groupe signalé par CLARK. Le choix était donné entre deux biberons, d'eau ou de nicotine à 50 mg/L. Peut-être l'essai a-t'il été arrêté un peu tôt dans cette série, où la préférence pour l'eau est cependant nette. (Figure 2)

Nous avons étudié alors 5 groupes de 5 rats. Au bout de 15 jours, un choix très net était établi en faveur de l'eau par rapport à la nicotine à 50 mg/L. On impose alors la consommation de solutions à 25, puis 50 mg/L, puis un choix entre 50 et 100 mg/L. La solution la moins concentrée est préférée. On impose alors des concentrations jusqu'à 200 mg/L. Lorsqu'on propose à nouveau la solution à 100 mg/L, c'est la solution la moins concentrée qui est préférée. (Figure 3)

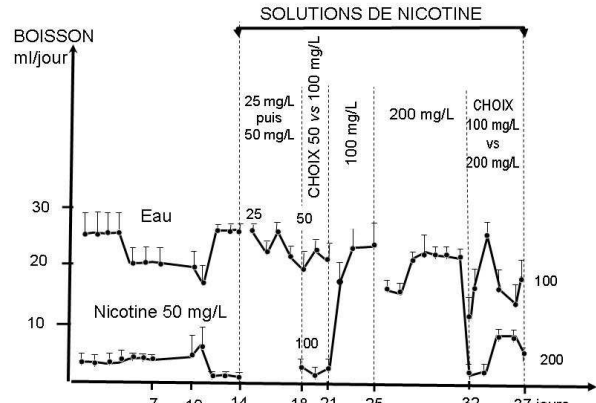


Figure 3.- Choix de boisson 3. Effet de groupe (inspiré de CLARK). Cinq groupes de 5 rats.
 1) Choix eau/nicotine 50 mg/L.
 2) Consommation imposée de solutions de nicotine de concentration croissante. (25 et 50 mg/L).
 3) Choix entre solutions 50 et 100 mg/L.
 4) Consommation imposée solution : 200 mg/L.
 5) Choix entre solutions 100 et 200 mg/L.
 Inversion quotidienne de la position des biberons.

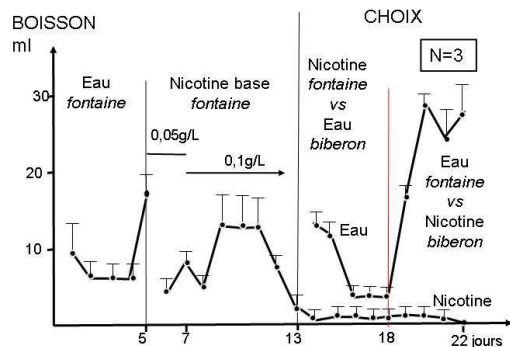


Figure 4.- Choix de boisson 4 (Inspiré de CLARK). 3 rats amenés à 80% de leur poids corporel. Pendant la durée de l'essai, ils reçoivent leur nourriture sous forme de 7 ml de lait concentré sucré chaque jour par fractions de 30 secondes toutes les 90 secondes par une fontaine. Pendant 5 jours, ils obtiennent de l'eau d'une autre fontaine en goutte-à-goutte continu. Puis pendant 5 jours, l'eau est remplacée par des solutions de nicotine-base à concentrations croissantes. Après 8 jours, choix entre eau au biberon et nicotine à la fontaine, puis l'inverse.

En nous inspirant de LANG, nous avons ajouté un stress de faim à ce type de protocole. Les rats étaient amenés à 80% de leur poids corporel, et nourris pendant toute la durée de l'essai par du lait concentré sucré arrivant au bout d'un tube par fractions de 30 secondes toutes les 90 secondes. L'eau était distribuée par une fontaine, ce qui permet une mesure précise de la consommation. La consommation d'eau n'apparaît pas exagérée. On impose alors une solution de nicotine à concentrations croissantes jusqu'à 100 mg/L. Après une semaine, on propose le choix entre eau et nicotine, en inversant les sources. Le choix s'établit définitivement en faveur de l'eau. (Figure 4)

Voici maintenant quelques tentatives d'obtention d'auto-injections

4 rats équipés d'un cathéter intracardiaque en cage individuelle reçoivent pendant 1 semaine une injection automatique de 60 mcg/kg de nicotine toutes les 30 minutes, après quoi un levier commandant l'injection est placé dans la cage.

Les personnes intéressées peuvent voir le dispositif en fonction à l'heure des pauses, salle Laborde, sur le même palier.

Le nombre d'appuis obtenu est très faible. Si nous essayons de retirer quelque peu le levier de la cage, pour faire le partage entre les manipulations accidentelles et les manipulations délibérées, le nombre d'injections s'effondre. (Figure 5)

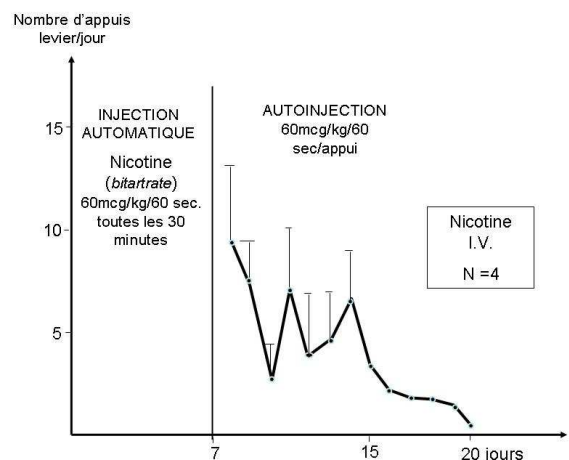


Figure 5.- Autoinjection simple (Inspiré de HANSON) : 4 rats équipés de cathéter intracardiaque. Injection automatique toutes les 30 minutes pendant 7 jours de 60 mcg/kg de nicotine-base en 60 secondes dans 0,1 ml, puis autoinjection par levier.

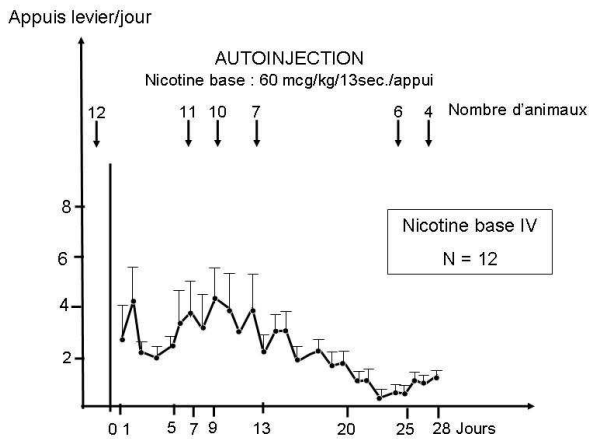


Figure 6.- Autoinjection avec entraînement à l'usage du levier 2. (Inspiré de HANSON). 12 rats sont habitués à utiliser un levier pour obtenir de l'eau à une fontaine. Equipés d'un cathéter intracardiaque, ils reçoivent toutes les 30 minutes pendant 48 heures un bolus de 60mcg/kg de nicotine-base dans 0,1 ml en 13 secondes. Après 48 heures, le levier commande l'injection de nicotine et l'eau est donnée par un simple biberon

Si l'on habitue les rats au levier en leur donnant l'eau à la fontaine, puis si l'on couple distribution d'eau et injection i.v. de nicotine, le nombre d'appuis décroît après découplage lorsqu'on donne l'eau en continu, et s'annule si l'eau est donnée au biberon. (Figure 7)

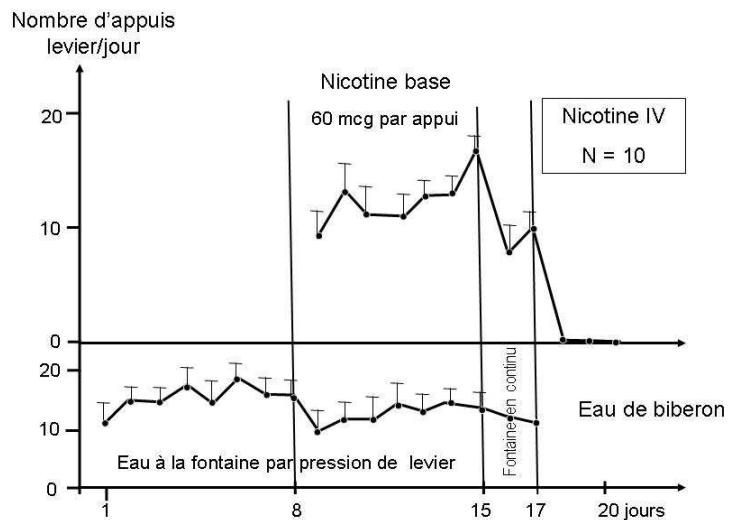


Figure 7.- Autoinjection avec entraînement à l'usage du levier 2. (Inspiré de HANSON). Rats habitués à recevoir leur boisson par pression sur un levier mettant en route une fontaine (2ml/3 min.). Pose de cathéter intracardiaque. À chaque pression du levier est associée alors une injection i.v. de 50 mcg de nicotine-base en 3 min. Après une semaine, l'eau est délivrée de façon continue. Puis un biberon d'eau est placé dans la cage.

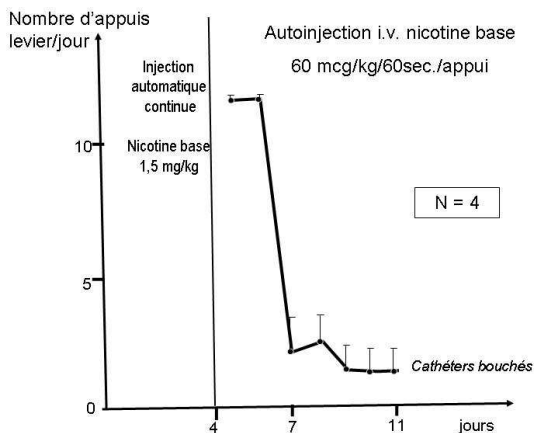


Figure 8.- Autoinjection-restriction alimentaire. 1 : Rats équipés d'un cathéter intracardiaque. Restriction alimentaire à 10 g/jour. Injection automatique continue de 1,5 mg/kg/j de nicotine-base pendant 4 jours. Après 4 jours, un levier est placé dans la cage déclenchant l'injection de 60 mcg/kg de nicotine-base en 60 secondes

Si l'on entraîne les rats à utiliser le levier pour obtenir de l'eau à une fontaine, et si l'on applique strictement le protocole de HANSON, c'est-à-dire un prétraitement d'injections automatiques pendant 48 heures, le résultat n'est pas plus brillant, d'autant que le nombre d'animaux se réduit car les cathéters deviennent imperméables, faute d'une utilisation suffisamment fréquente. (Figure 6)

Nous inspirant de LANG, nous avons associé une restriction alimentaire amenant les rats à 80% de leur poids corporel. Dans ce premier essai, l'injection préalable de la nicotine était continue. Lorsque les rats ont eu la possibilité de s'auto injecter, il a semblé au départ qu'ils le fassent au niveau décrit par HANSON, puis le rythme a fléchi et les cathéters se sont bouchés. (Figure 8)

Selon LANG, nous avons amené les rats à 80% de leur poids corporel, puis les avons nourris au lait concentré sucré à raison de 30 secondes toutes les 90 secondes. Nous les avons soumis à un prétraitement par nicotine i.v., alors qu'ils avaient appris à se servir d'un levier pour obtenir de l'eau.

Lorsque l'auto-injection a été associée à la manipulation du levier et l'eau donnée au biberon, le désintéressement pour le levier est devenu total. (Figure 9)

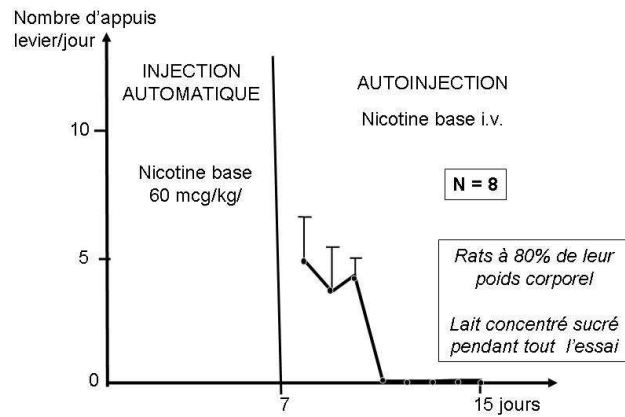


Figure 9.- Autoinjection-restriction alimentaire.2: (Inspiré de LANG) : Rats amenés à 80% de leur poids corporel obtenant de l'eau à la fontaine par pression sur un levier. Pendant tout l'essai, lait concentré sucré 0,01 ml en 30 secondes toutes les 90 secondes. Autoinjection de nicotine automatique pendant 7 jours, puis autoinjection par pression sur le levier. L'eau est alors délivrée au biberon.

Au cours d'une discussion avec Ivan CHOUROULINKOV, qui étudie à Villejuif les cocarcinogènes de la fumée de tabac et expose pendant des mois des rats à une atmosphère de fumée fraîche produite par une machine à fumer, CHOUROULINKOV me dit que ses rats semblaient dépendants, car ils se précipitaient spontanément dans les tubes de plexiglas dans lesquels ils étaient enfermés, le museau dépassant par un trou, pour être exposés à la machine à fumer.

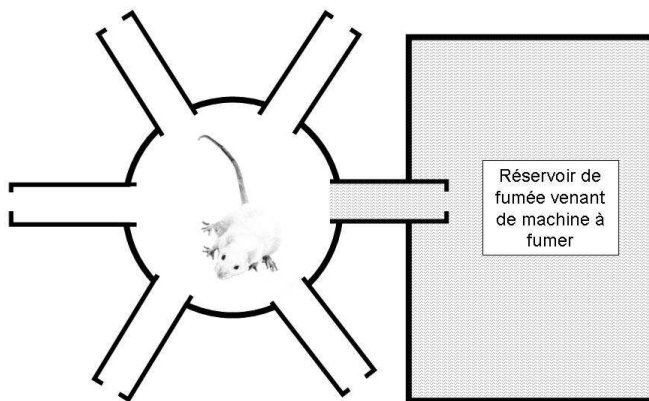


Figure 10: 20 rats. Deux fois par jour, contraints dans des tubes en plexiglas, ils avaient été exposés pendant 3 mois à la fumée de cigarettes. Placés dans cuve en plexiglas donnant accès à 6 mêmes tubes, dont l'un aboutissait à la fumée, tous ont exploré tous les tubes, SAUF ce dernier [réf. 4]

Dans un travail fait en collaboration avec Mme MICHIELS, nous avons construit une chambre à choix multiple, ouvrant sur 6 tubes identiques dont 5 débouchaient à l'air libre, le dernier dans la machine à fumer.

10 rats mâles et 10 femelles ayant subi pendant 3 mois deux séances quotidiennes en machine à fumer ont été placés en position de choix après un week-end de sevrage. Le propre des rats est d'explorer les trous. Tous les trous ont été explorés plusieurs fois par tous les rats, sauf celui par où arrivait la fumée. Ces rats étaient-ils cependant dépendants, mais dominés par une aversion naturelle pour la fumée ? (Figure 10)

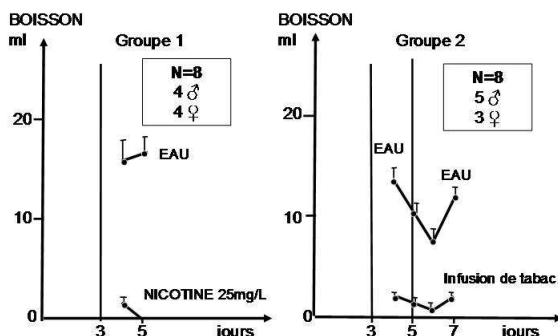


Figure 11.-Choix de boisson chez des rats enfumés (MOLIMARD, MICHIELS, CHOUROULINKOV). 2 groupes de rats enfumés 2 fois par jour pendant 3 mois. Groupe 1: Choix eau/solution de nicotine 25 mg/L. Groupe 2: Choix eau/solution de nicotine 25 mg/L, puis choix eau/infusion de tabac.

Dans un deuxième essai, nous avons donc donné à des rats préalablement enfumés dans les mêmes conditions et après un week-end de sevrage le choix entre l'eau et une solution de nicotine, ou une infusion de tabac. Dans tous les cas, l'eau a été choisie sans autre forme de procès. Nous passerons sous silence de nombreux autres essais tout aussi infructueux, et pouvons conclure après tout ce travail, que nous n'avons pas observé un seul animal qui s'injectât avec certitude nicotine ou tabac. (Figure 11)

Que penser de ce contraste avec les résultats de la littérature ?

1.- D'abord, qu'il n'y a peut-être que contraste apparent, car si les publications se comptent sur les doigts d'une seule main, il n'est pas coutume de publier les échecs.

2.- Peut-être avons-nous réellement mal travaillé et aurions-nous intérêt à faire des progrès.

3.- Mais les travaux publiés ne sont pas au-dessus de toute critique. Nous en avons formulé chemin faisant. En dehors du travail de HANSON, le nombre d'animaux étudiés a souvent été dérisoire. Surtout, aucun protocole ne fait état de tests destinés à vérifier que, d'accidentelle ou ludique au début, la manipulation du levier est bien devenue délibérée et volontaire, c'est-à-dire changer le levier de place dans la cage, ou le rendre moins accessible par accident. Tant que l'animal n'a pas compris les conséquences de sa manipulation, il est essentiel que le levier soit placé comme un obstacle dans la cage. S'il reste ainsi, tout ce qui augmente l'agitation du rat, et cela peut être les injections de nicotine elle-même, peut augmenter de façon aspécifique la fréquence des auto-injections. Le niveau élevé des injections de sérum salé dans les essais rapportés semblerait plaider en ce sens.

Pour conclure, j'aimerais poser 3 questions :

La première : Faut-il renoncer à obtenir un modèle utilisable, surtout chez le petit animal?

Peu de publications. Les protocoles où l'injection n'est obtenue qu'après un certain nombre de manipulations, ou après un certain délai après l'injection précédente ont donné de bons résultats chez le Singe, mais n'ont pas encore été appliqués au Rat. On a longtemps cru qu'on n'arriverait pas à vaincre l'aversion du rat pour l'alcool, et les chercheurs du laboratoire de Mr LE MAGNEN peuvent se flatter de ce que leurs animaux se gavent littéralement d'alcool. Il faudrait être plus nombreux et plus imaginatifs.

La seconde : La nicotine est-elle l'agent de la dépendance ?

La majorité des essais ont été faits avec elle. Or, ce produit est pour moi un mystère. Lorsqu'on a isolé les principes actifs de toutes les drogues connues, cocaïne de la coca, morphine de l'opium, mescaline du peyotl et alcool des breuvages fermentés, il y a eu des gens pour se "shooter" avec le produit pur. Pas avec la nicotine. Ne serait-elle qu'un agent associé?

La troisième: Dans ce cas, cherchant d'autres agents, ou une combinaison d'agents dans le tabac, faut-il persister dans des essais avec la fumée?

L'Homme est le seul animal qui aime le feu et les barbecues. L'aversion naturelle des autres espèces ne devrait-elle pas nous pousser à étudier les effets d'autres méthodes d'extraction des principes actifs, puisque la chique et la prise donnent aussi une dépendance chez l'Homme.

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- ANDO K., YANAGITA T. : Cigarette Smoking in Rhesus Monkeys. PSYCHOPHARMACOL. 1981. 72, 117-127.
- 2.- CLARK M.S.G. : Self-administered Nicotine Solutions preferred to Placebo by the Rat. BRIT. J. PHARMACOL.. 1969. 35. 367 P.
- 3.- DENEAU G.A., INOKI R. : Nicotine Self-administration in Monkeys. ANN. N.Y. ACAD.SCI.. 1967, 142, 277-279.
- 4.- DOUGHERTY J., MILLER D., TODD G., KOSTENBAUDER H.B. : Reinforcing and other Behavioral Effects of Nicotine. NEURUSC. Behavioral Reviews, 1981, 5, 47-495.
- 5.- GLICK S.D., JARVIK M.E., NAKAMURA R.K. : Inhibition by Drugs of Smoking Behaviour in Monkeys. NATURE, 1970, 222. 959-971.
- 6.- HANSON H.M., IVESTER C.A., MORTON B.R. : Nicotine Self-administration in Rats in : Cigarette Smoking as a Dependence Process. KRASNEGOR ed., WASHINGTON D.C. : U.S. Government Printing Office 1979. 70-90.
- 7.- JARVIK M.E. : Tobacco Smoking in Monkeys. ANN. N.Y. ACAD. SCI., 1967, 142. 280-294.

- 8.- LANG W.J., LATIFF A.A Mc QUEEN A., SINGER G. Self-administration of Nicotine with and without a Food Delivery Schedule. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV., 1977, 7, 65-70.
- 9.- SANGER D.J. : Nicotine and Schedule-induced Drinking in Rats. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV., 1978, 8, 343-346.
- 10.- SILVERMAN A.P. : Rodents' Defence Against Cigarette Smoke. ANIM. BEHAV. 1978, 26,4
- 11.-SINGER G., SIMPSON F., LANG W.J. : Schedule induced Self Injections of Nicotine with recovered Body Weight. PHARMACOL. BIOCHEM. BEHAV., 1978, 9, 387-389.
- 12.- YANAGITA T., ANDO K., OINUMA N., ISHIDA K. : Intravenous Self-Administration of Nicotine and an Attempt to Produce Smoking Behaviour in Monkeys, in : Report of the 36th Annual Scientific Meeting Committee on Problems of Drug Dependence. NAT. ACAD. of SCIENCES, WASHINGTON D.C., 1974. 567-578.

DISCUSSION

G. KATO : Quelle est la concentration de fumée utilisée quand vous avez donné le choix aux rats pour fumer ?

R. MOLIMARD : C'était une fumée produite par les machines à fumer brûlant des *Gauloises* dont le rendement est de 1 mg par cigarette. La concentration, je ne l'ai pas en tête. Les rats étaient enfumés deux fois par jour pendant 1 heure puis exposés à l'oxygène pour éliminer l'oxyde de carbone.

G. KATO : Est-ce que votre fumée n'était pas trop irritante ? Chez nous, c'est très dilué. On utilise entre 2 et 4%.

R. MOLIMARD : Il y a certainement une aversion importante pour la fumée. Il se trouve que je n'ai pas de machine à fumer. CHOUROULINKOV étudie les cocarcinogènes. Il veut chercher à avoir des fumées les plus carcinogènes possibles. Nous ne sommes peut-être pas dans des conditions expérimentales idéales pour étudier les problèmes de dépendance. Cependant, lorsque le rat est dans la boîte à choix multiple, la concentration qui diffuse par le tube connecté à la machine est apparemment faible, et il n'y a aucune tentative d'exploration de ce tube.

Pr NORDMAN : En ce qui concerne les expériences que tu as réalisées en donnant un extrait de tabac par voie buccale, Je voudrais poser trois questions :

1°) En ce qui concerne le choix des animaux : les expériences sur l'alcool montrent que le rat est particulièrement difficile à rendre dépendant. Il est certain que certaines souches de souris paraissent des modèles plus faciles.

2°) En ce qui concerne l'extrait de tabac : ayant fumé moi-même la pipe et avalé de temps en temps un extrait de tabac, je sais que c'est très désagréable. Est-ce qu'il n'y a pas lieu d'essayer d'ajouter un édulcorant ?

R. MOLIMARD : Oui, on a essayé de sucrer, avec du sucre, de la saccharine, mais sans résultats, les rats n'ont pas aimé.

Pr NORDMAN :

3°) Est-ce qu'on peut espérer, comme l'a dit l'orateur précédent, à savoir que jamais, on n'a avalé de nicotine pour avoir une sensation agréable, étant donné la détoxification hépatique rapide, est-ce qu'on peut espérer réaliser une dépendance par la boisson ?

R. MOLIMARD : Nous avons fait une infusion de tabac avec un tampon phosphate, en essayant de se mettre dans un pH alcalin, en pensant que lorsqu'on boit, cela passe quand même dans la bouche, où l'absorption transmuqueuse est possible. Nous avons essayé de mettre des cathéters à l'intérieur de la bouche, j'ai même cathétérisé des canaux salivaires de rat pour faire arriver dans la bouche par auto-injections une infusion de tabac qui viendrait imprégner la muqueuse doucement, cela n'a pas marché. Mais là, les problèmes techniques deviennent vraiment très importants.

Pr- LE MAGHEN : En ce qui concerne le levier d'auto-administration, vous parliez de l'élimination des pressions accidentelles : il va de soi qu'il faut toujours avoir des témoins avec une solution saline.

R. MOLIMARD : C'est délibérément que je n'ai pas pris de témoins avec des solutions salines. J'en aurais pris si j'avais eu des rats qui appuient beaucoup. Alors il aurait fallu contrôler, mais c'était inutile car je n'ai pas obtenu beaucoup d'appuis avec mes rats. Je crois que pour éliminer l'effet des manipulations accidentelles, il faut d'abord déplacer le levier. Lorsque nous le déplaçons, il y a des

rats qui le perdent. Actuellement, nous avons une série où l'on a l'impression qu'ils appuient très bien, 100 fois, pour avoir de l'eau. Si l'on déplace le levier, il y en a la moitié qui ne le retrouve pas.

Pr LE MAGNEN : Avec l'alcool, on a un certain rythme de pressions avec la solution saline. Si on leur offre de l'alcool à 5 mg par renforcement, ils cessent immédiatement de presser le levier, ce qui est une preuve que l'alcool dans ces conditions est aversif. Dans d'autres expériences, on leur propose 2 mg au lieu de 5 par renforcement et on fait augmenter les pressions quotidiennes au-delà de ce qu'on obtient avec les solutions salines. Tout cela est très clair et, par une étude statistique, on peut très bien éliminer les pressions accidentelles.

X : J'ai cru comprendre que vous aviez dans certains cas une injection de nicotine préalablement à vos tentatives ultérieures de conditionnement à l'autostimulation. Est-ce que vous avez noté et observé des signes d'intoxication par la nicotine telle qu'on l'observe chez les animaux supérieurs?

R. MOLIMARD : Oui. Nous avons essayé de varier les doses et nous avons même eu avec certaines doses des convulsions. Nous sommes restés bien en deçà et sommes arrivés aux doses préconisées par les autres auteurs, en particulier le travail de HANSON qui a bien précisé les doses unitaires tolérées. Le rat tolère bien l'injection en une quinzaine de secondes de 60 mcg/kg sans manifestations toxiques, mais s'il appuie un peu trop fréquemment, on observe des manifestations, donc on sait que la nicotine est active.

K : L'orateur précédent nous a montré que la profondeur des inhalations joue un rôle dans l'absorption de nicotine. Je pense qu'il doit y avoir une tachypnée, comme il y a d'ailleurs une tachycardie chez le rat (250 à 300 par minute). Est-ce que cette tachypnée n'entraîne pas une absorption insuffisante du fait du peu de profondeur de l'inhalation, ce qui expliquerait que dans votre expérience...

R. MOLIMARD : Mais là c'est une auto-injection. Ce n'est pas une inhalation.

X : Je voulais dire dans votre expérience à choix multiple par inhalation

R. MOLIMARD : Ils n'inhalent pas, ils ne s'aventurent même pas dans l'entrée du tube.

Y : Une question concernant à la fois votre expérimentation et celles qui ont ou être faites par les quelques auteurs qui ont utilisé l'absorption et non l'injection: nous ne savons pas très bien chez l'Homme ce que donne l'absorption digestive. Nous avons vu surtout que c'était le fait de chiquer ou le fait d'inhaler ou la prise qui faisait la dépendance à la nicotine. Ce serait un paramètre important à introduire dans une autre expérimentation.

R. MOLIMARD : Il faudrait être mieux équipé et plus nombreux.

Pr- LE MAGNEN : Dans le choix multiple dont vous avez parlé, il est évident que le stimulus fumée n'est pas un stimulus nicotine, mais un stimulus associé, guide du comportement.

R. MOLIMARD : Mais c'était une réponse à CHOUROULINKOV : il m'a dit : "J'ai observé que le rat se précipite spontanément dans les tubes avec lesquels je les expose à la machine à fumer donc ils sont dépendants".

Et j'ai répondu : "Par cette épreuve, apparemment vos rats dans les mêmes conditions et avec les mêmes tubes, si ils ont le choix entre le tube qui va à la machine à fumer et les autres, ils choisissent les autres. Cela ne va pas plus loin. Je pense que techniquement, il faudrait doser la quantité de fumée si l'on voulait continuer dans ce sens.

X : Pourquoi n'avez-vous pas emprunté les rats de votre collègue pour faire votre expérience ?

R. MOLIMARD : Mais ce sont les rats de mon collègue que j'ai utilisés

X : Avec la boîte à 6 trous ?

R. MOLIMARD : Oui.