



Une brève histoire des modèles animaux de l'addiction

Si modéliser l'addiction chez les animaux va de soi, cela n'a pas toujours été le cas. Avant les années 1950, l'addiction était conçue comme le propre des hommes modernes, ne touchant que certains individus. Et ce n'est qu'à la fin des années 1990 que sont apparus les premiers modèles animaux tentant de reproduire l'addiction en tant que désordre comportemental à part entière.

© CNRS PHOTOTHÈQUE - VRIGNAUD FRANÇOIS

L'auteur

Serge H. Ahmed
CNRS UMR 5293,
Institut des maladies
neurodégénératives,
Bordeaux

L'étude des causes et des mécanismes neurobiologiques de l'addiction nécessite de recourir aux modèles animaux. Ce recours à l'animal peut se justifier par plusieurs raisons. D'abord, l'éthique interdit l'utilisation d'approches neurobiologiques invasives chez l'homme. Ensuite, il n'existe pas encore de modèles mathématique ou *in silico* alternatifs de l'addiction. Enfin, contrairement à la dépendance physique, l'addiction est un trouble du comportement et, en tant que telle, ne peut pas être récapitulée sur des lignées cellulaires humaines ou animales ou tout autre modèle *in vitro*, cellulaire ou subcellulaire. La recherche sur les modèles animaux représente donc une sorte de « médecine inversée » (1) : contrairement au clinicien, dont le but est d'aider les personnes atteintes d'une addiction à s'en soustraire, l'expérimentateur cherche à reproduire certains aspects de l'addiction chez des animaux de laboratoire considérés, *a priori*, comme sains.

Depuis les toutes premières études expérimentales systématiques chez l'animal, dans les

années 1950, les modèles animaux d'addiction ont beaucoup évolué, en étroite association avec les conceptions mêmes de l'addiction. Pour simplifier, on peut distinguer trois grandes périodes dans la recherche expérimentale sur les modèles animaux d'addiction, chacune impliquant des chercheurs de différents horizons (pharmacologues, psychologues, neurobiologistes et psychiatres) et se référant à des conceptions particulières du phénomène. Ces trois périodes sont précédées par une période préscientifique, avant 1950, pendant laquelle aucune tentative systématique n'est entreprise pour modéliser l'addiction chez l'animal, alors que l'expérimentation animale en physiologie et en psychologie est en plein essor (2). À cette époque, l'addiction n'est pas encore un thème de recherche scientifique ni considérée comme un désordre médical à part entière mais principalement comme un vice ou le symptôme d'un désordre psychiatrique sous-jacent, n'affectant que certains individus antisociaux, défectueux ou dégénérés. L'addiction est le propre des êtres humains

modernes, les animaux n'étant psychologiquement pas assez évolués pour rechercher et consommer des drogues psychoactives, donc pour devenir dépendants. Et une fois dépendants, seuls les hommes sont supposés capables d'apprendre et comprendre que le manque peut être évité par une prise continue de drogue.

1962-2012

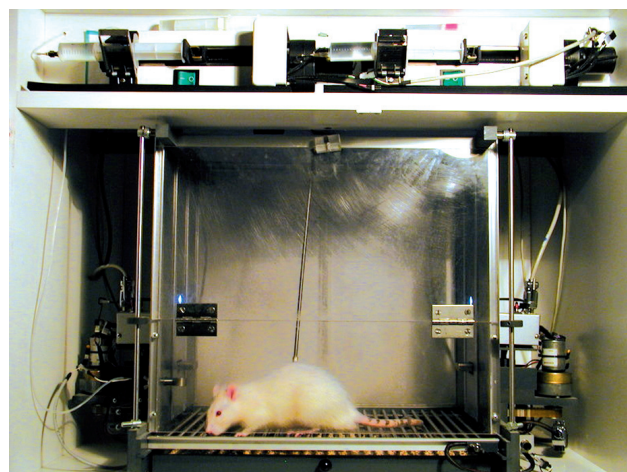
Pendant la première période, quelques chercheurs, des pharmacologues pour la plupart, tentèrent de développer et d'étudier les premiers modèles animaux d'addiction (3-5). Ces chercheurs se référaient principalement à une conception de l'addiction dans laquelle la dépendance physique joue un rôle central, l'addiction à l'alcool ou aux opiacés étant alors la référence. Selon cette conception, la prise de drogue débiterait par plaisir mais finirait pour éviter la douleur du manque. Durant cette période, les chercheurs continuaient de penser que les animaux, naïfs, n'ont pas la motivation initiale de s'auto-administrer des drogues. Ils tentèrent

donc de la créer en les rendant dépendants par des injections forcées. Une fois la dépendance induite, les animaux avaient alors accès à la drogue, généralement par ingestion d'une boisson. L'hypothèse était que les animaux dépendants apprendraient éventuellement à ingérer volontairement la boisson droguée, d'abord pour soulager le manque, puis pour l'éviter. Dans l'ensemble, ces premières tentatives ont été peu concluantes, surtout à cause du mode d'administration orale de la drogue (goût amer, variabilité et lenteur des effets après ingestion). Au début des années 1960, ces problèmes ont été résolus grâce au développement de la technique d'auto-administration libre par voie intraveineuse (6). Également utilisée par les usagers de drogues, cette voie permet à la substance d'agir rapidement et efficacement. Dans l'expérience princeps de l'américain James Weeks, en 1962, des rates étaient rendues dépendantes à la morphine avant de recevoir un cathéter intraveineux (6). Les rongeurs étaient alors placés dans une cage de conditionnement et leur cathéter connecté à une seringue de morphine placée sur un pousse-seringue mécanique (photo). Ils pouvaient donc contrôler librement le fonctionnement du pousse-seringue et obtenir une dose de morphine en appuyant sur un levier. Les rates dépendantes ont ainsi rapidement appris à s'auto-administrer la morphine et à réguler leurs prises en fonction de la dose disponible. La méthodologie générale développée dans cette expérience a depuis été reprise, sans modification majeure, dans de nombreux laboratoires dans le monde.

La deuxième période, qui commença au début des années 1970, fut marquée par une découverte majeure qui remit en cause le rôle causal de la dépendance physique dans l'auto-administration de drogues chez l'animal. Grâce à la technique d'auto-administration, les chercheurs – pharmacologues, psychologues et neurobiologistes – découvrirent que la majorité des animaux testés (chiens, chats, singes, rats), initialement naïfs, s'auto-administraient la plupart des drogues d'abus : morphine, cocaïne, amphétamine, nicotine (7). Contrairement à ce que l'on a longtemps cru, certains animaux,

dont les hommes, sont donc initialement sensibles aux effets récompensants des drogues. Les neurobiologistes ont alors découvert le circuit de la récompense du cerveau et commencé à en identifier les principales composantes, notamment les neurones à dopamine du mésencéphale (8). Le comportement d'auto-administration, la récompense et la dopamine furent alors étroitement associés à l'addiction. Et l'addiction aux psychostimulants (cocaïne, amphétamines), très consommés par les jeunes pendant cette période et qui entraînent une faible dépendance physique, remplaça celle à l'alcool ou aux opiacés comme référence. L'acquisition du comportement d'auto-administration fut alors étudiée comme un modèle animal d'initiation de l'addiction (9) et la reprise de ce comportement après son extinction comme un modèle animal de rechute ou de « *craving* » (10). Pendant cette période, et à l'inverse des périodes précédentes, peu de chercheurs s'inspirent des conceptions cliniques ou psychiatriques de l'addiction. En fait, la découverte des effets récompensants des drogues chez l'animal non dépendant n'a pas seulement relégué la dépendance physique au second plan dans la définition de l'addiction mais elle a également contribué à en éluder les conceptions et descriptions psychiatriques basées sur la notion de « personnalités individuelles vulnérables ». Pour la première fois, les expérimentateurs – essentiellement des neurobiologistes – cherchaient à développer de nouvelles théories de l'addiction basées principalement sur la connaissance des substrats neurobiologiques des effets récompensants des drogues.

La troisième et dernière période débute à la fin des années 1990 et s'étend jusqu'à aujourd'hui. Elle marque un retour à la clinique et aux descriptions psychiatriques de l'addiction. Celle-ci y est de plus en plus définie comme un désordre comportemental à part entière, avec des symptômes objectifs et subjectifs distinctifs, et requérant une aide médicale. Le simple usage répété d'une drogue, même s'il peut conduire à l'addiction, n'est pas considéré comme un désordre comportemental. Les chercheurs – neurobiologistes, mais aussi psychologues et psychiatres –



▲
Cage de conditionnement pour les expériences d'auto-administration intraveineuse. Cette cage est équipée d'un levier motorisé, d'un pousse-seringue et d'un tube d'injection. L'animal peut recevoir une dose intraveineuse de drogue en actionnant volontairement un levier.

tendent alors de modéliser l'addiction en se focalisant sur ses symptômes distinctifs, le besoin d'augmenter les doses (escalade) qui accompagne la transition entre le simple usage de drogues et l'addiction, par exemple (1). Ce symptôme est reproduit chez le rat grâce au modèle de l'accès prolongé à la drogue (encadré p. 38) (11). Ce modèle a récemment permis de découvrir les bases moléculaires du processus d'escalade des consommations de cocaïne (12). La persistance de la consommation de drogues malgré ses conséquences négatives, autre symptôme clé de l'addiction, devient, elle aussi, modélisable grâce au modèle de résistance à la punition, dans lequel le rat continue à s'auto-administrer la drogue malgré le fait que son comportement soit puni par un choc électrique douloureux (13). Enfin, ces différents symptômes et d'autres sont maintenant modélisés chez le même rongeur grâce au modèle développé par les chercheurs du Neurocentre Magendie de Bordeaux, qui s'inspire directement du diagnostic multicritères de l'addiction humaine (14).

DES MODÈLES A INVENTER

La recherche sur les modèles animaux a beaucoup progressé au cours des 60 dernières années. Il reste cependant plusieurs obstacles à surmonter pour en améliorer la validité. Premièrement, il faut renforcer le retour à la clinique, les symptômes subjectifs de l'addiction semblent encore échapper aux modèles animaux. Par exemple, le désir de limiter sa consommation ou de

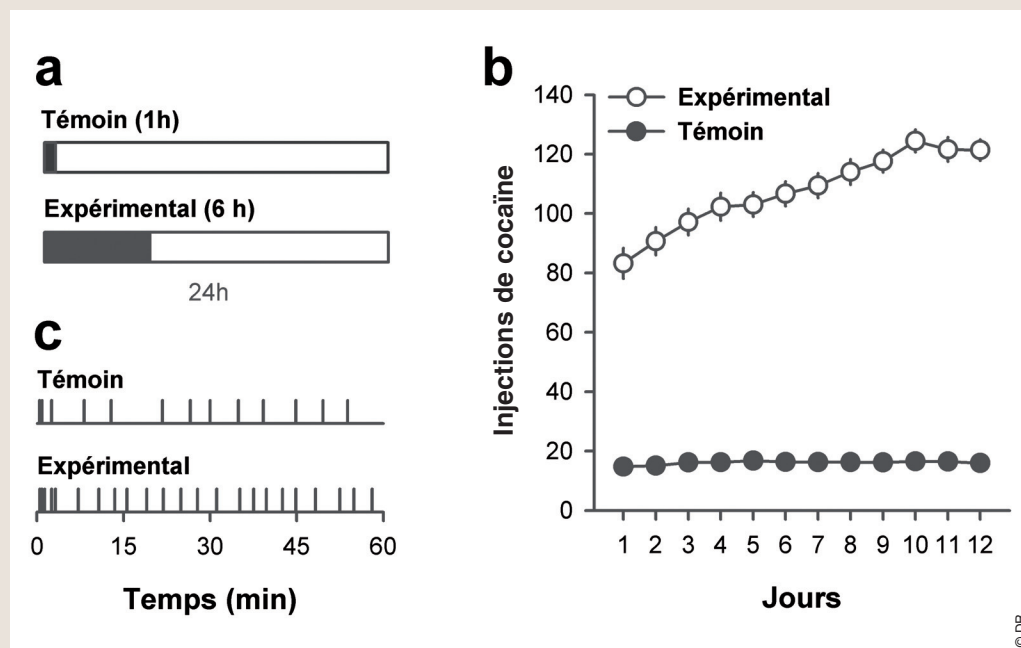
- (1) Ahmed SH (2012) *Neuroscience* 211, 107-25
- (2) Acker CJ (2002) *Creating the american junkie: addiction research in the classic era of narcotic control*. The Johns Hopkins University Press, 276 p.
- (3) Coppock HW et al. (1956) *J Am Pharm Assoc* 45, 788-91
- (4) Spragg SDS (1940) *Comparative Psychology Monographs* 15, 1-132
- (5) Wikler A et al. (1963) *Psychopharmacologia* 5, 55-76
- (6) Weeks JR (1962) *Science* 138, 143-4
- (7) Deneau G et al. (1969) *Psychopharmacologia* 16, 30-48
- (8) Le Moal M, Simon H (1991) *Physiol Rev* 71, 155-234
- (9) Piazza PV et al. (1989) *Science* 245, 1511-3
- (10) de Wit H, Stewart J (1981) *Psychopharmacology (Berl)* 75, 134-43
- (11) Ahmed SH, Koob GF (1998) *Science* 282, 298-300
- (12) Hollander JA et al. (2010) *Nature* 466, 197-202
- (13) Pelloux Y et al. (2007) *Psychopharmacology (Berl)* 194, 127-37
- (14) Deroche-Gamonet V et al. (2004) *Science* 305, 1014-7
- (15) Kendler KS (2012) *Mol Psychiatry* 17, 11-21

s'abstenir est sans doute un des symptômes les plus importants car sans ce désir, point de conflit motivationnel ni de tentative d'abstinence et donc de compulsion. D'ailleurs, il n'existe pas encore de modèle animal d'abstinence (1). Deuxièmement, les animaux de laboratoire ont généralement accès aux drogues sans autre choix possible. Difficile donc, voire impossible, de savoir

s'ils consomment la drogue de façon addictive ou seulement par défaut d'autres options (1). Les futures recherches sur les modèles d'addiction devront introduire, pendant l'accès à la drogue, d'autres activités biologiquement et/ou socialement importantes pour l'animal étudié. L'abandon de ces dernières pour la drogue et les coûts qu'il occasionne en termes de santé et de bien-être

seraient un modèle d'addiction particulièrement valide. Enfin, la plupart des modèles adhèrent à une hypothèse étiologique simpliste qui attribue à l'exposition prolongée à la drogue un rôle central, hypothèse qui ignore largement l'étiologie multifactorielle des addictions (15). De tels modèles animaux restent, là encore, à inventer. ■

Modéliser l'escalade des consommations



➤ Dans cet exemple, la drogue testée est la cocaïne par voie intraveineuse. Les rats ont été répartis en deux groupes correspondant chacun à une durée différente d'accès quotidien à la drogue (1 ou 6 h). On observe une escalade des consommations de cocaïne dans le groupe expérimental et une stabilité des consommations dans le groupe témoin (b). (c) Comparaison des doses de cocaïne consommées (1 trait = 1 dose) au cours de la première heure.

Chez l'homme, l'escalade des consommations de drogue est considérée comme un symptôme clé de l'addiction car il marque la fin du simple usage et le début de l'addiction. Il est possible de reproduire ce symptôme chez l'animal grâce au modèle de l'accès prolongé. Dans ce modèle, les animaux, généralement des rats de laboratoire, sont répartis en deux groupes : un groupe

témoin dont l'accès quotidien à la drogue est limité à seulement 1 heure et un groupe expérimental dont l'accès quotidien à la drogue est de 6 heures ou plus. On observe que la consommation du groupe expérimental augmente progressivement au fil des jours alors que celle du groupe témoin reste stable (figure ci-dessus). Cette escalade des consommations a été observée avec

la plupart des drogues d'abus (methamphétamine, héroïne, morphine, alcool...). Avec quelques différences notables. L'escalade des consommations d'opiacés (morphine, héroïne) est la plus intense. Celle des consommations d'alcool ou de nicotine peut également être très intense mais nécessite souvent des conditions d'accès prolongé très particulières – par exemple, 24h d'accès tous les 2 jours.

Après escalade, les animaux présentent également plusieurs autres changements comportementaux, tels qu'une plus grande difficulté à s'abstenir, une motivation accrue pour la drogue, une indifférence vis-à-vis des conséquences négatives et, enfin, un taux de rechute plus élevé après réexposition à la drogue ou au stress.