

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Effets de la stimulation environnementale sur le risque de rechute dans l'addiction aux drogues
Coordonnateur scientifique du projet	Marcello Solinas (Université de Poitiers, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, INSERM U1084)
Référence de l'appel à projets (année)	Addiction 2019

Contexte du projet de recherche

L'addiction est une pathologie psychiatrique, qui se caractérise par une perte de contrôle sur l'usage, qui compromet la capacité à réduire ou stopper la consommation malgré ses conséquences graves sur la santé et la vie sociale. En France, en raison de son impact sur l'économie (estimé à 250 milliards d'euros par an) et sur la santé, la consommation de drogues constitue un enjeu sociétal majeur (www.ofdt.fr). Selon les drogues, entre 20 et 45% des consommateurs développent une addiction (Deroche-Gamonet et Piazza, 2013). L'addiction est le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, les effets de la drogue et l'environnement (Deroche-Gamonet et Piazza, 2013 ; Solinas et al., 2010). Le terme environnement regroupe un grand nombre de facteurs qui vont des facteurs socio-économiques, aux relations avec la famille et avec les pairs en passant par l'exposition à des polluants ou des médicaments. Ces facteurs participent au développement de la personnalité des individus, mais aussi peuvent influencer les effets mêmes des drogues et leur capacité à agir sur les circuits neuronaux et à les modifier de façon durable (Levine, 2003 ; Solinas et al., 2010).

Aider les personnes souffrant d'addiction à arrêter ou contrôler leur usage est donc un enjeu majeur de santé publique. Malheureusement, l'efficacité des thérapies actuelles est limitée. La découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques repose sur notre capacité à mettre en œuvre des approches conceptuelles originales, en rupture avec les paradigmes classiques, et en associant des partenaires d'horizons différents.

Problématique et objectifs

Les données épidémiologiques et expérimentales ont clairement démontré que l'environnement joue un rôle primordial dans la vulnérabilité à l'addiction (Levine, 2003 ; Solinas et al., 2010). Ainsi, une personne ayant des prédispositions génétiques ne développera pas forcément une addiction si elle est exposée à un environnement positif et, à l'inverse, une personne présentant une résistance d'origine génétique pourra développer une addiction si elle est exposée à un environnement négatif.

Depuis une dizaine d'années, notre laboratoire (*Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, LNEC*), spécialisé dans la recherche fondamentale sur le modèle animal, s'est intéressé à la possibilité d'utiliser l'environnement enrichi (EE) pour traiter l'addiction (Solinas et al., 2008 ; Solinas et al., 2010 ; Sikora et al., 2018). L'EE est généralement constitué d'une cage de grande taille contenant une roue d'activité et plusieurs jouets changés périodiquement afin de stimuler l'activité, la curiosité et l'exploration des animaux. Au sein de cet environnement, les animaux peuvent choisir d'interagir, quand et s'ils le veulent, avec leurs partenaires sociaux et les différents objets à leur disposition. Plusieurs évidences expérimentales ont démontré que l'EE produit des effets bénéfiques sur plusieurs pathologies neurologiques, neurodégénératives et psychiatriques. Ainsi, dans plusieurs modèles expérimentaux d'addiction, nous avons été les premiers à montrer que, si des animaux déjà «

addicts » sont hébergés dans un EE pendant une période d'abstinence, ils ont moins de risque de rechute à la cocaïne que des animaux témoins hébergés dans des cages standards (Solinas et al. 2008 ; Chauvet et al, 2009 ; 2011 ; 2012). Nous avons aussi montré que ces effets bénéfiques de l'EE sur la rechute s'observaient pour des drogues appartenant à différentes classes pharmacologiques telles que la méthamphétamine, l'héroïne et la nicotine (Sikora et al. 2018). De plus, nous avons montré que ces effets anti- rechute de l'EE sont associés à une diminution de la réactivité cérébrale à des stimuli prédictifs de l'effet de la cocaïne (Chauvet 2011). Ces résultats ont été répliqués de manière indépendante par plusieurs autres laboratoires (Hofford et al. 2014; Thiel et al. 2009; Rodríguez-Ortega et al.) (Thiel et al. 2009; Hofford et al. 2014 Behav Brain Res ; Rodríguez-Ortega et al. Front Behav Neurosci). Dans l'ensemble, ces résultats indiquent qu'un environnement enrichi et stimulant a un effet causal direct, préventif et curatif, dans le traitement de l'addiction aux drogues.

Ces résultats ont des implications cliniques majeures car ils démontrent que l'on peut soigner efficacement l'addiction en agissant simplement sur l'environnement, de manière complètement naturelle et écologique (non pharmacologique). Plus généralement, ces résultats suggèrent que des efforts devraient être entrepris afin de veiller à ce que les personnes souffrant d'addiction puissent recevoir différentes formes de stimulation (sociale, physique et intellectuelle). Néanmoins, pour mieux comprendre comment l'EE agit et comment il pourrait être mis en place chez l'Homme, il est fondamental de comprendre précisément comment les animaux interagissent avec cet EE. Malheureusement, les cages d'EE classiques ne permettent pas d'évaluer le comportement individuel des animaux au sein de cet environnement.

Dans ce projet pilote, nous avons voulu étudier les déficits comportementaux et neurobiologiques associés à l'addiction dans un environnement qui vise à simuler la complexité de la vie réelle. Pour cela nous avons utilisé un équipement de nouvelle conception, le Phenoworld (<https://www.tse-systems.com/product-details/phenoworld>) qui permet d'étudier le comportement des animaux dans un milieu semi-naturel qui permet de mieux mimer la complexité des interactions de l'Homme avec son environnement et avec ses congénères (Castelhano-Carlos et al., 2014). Pour essayer de mieux interpréter et exploiter ces données nous avons collaboré avec l'équipe Icône (équipe 4) de l'Institut XLim (Université de Poitiers, CNRS 7252) qui a une expertise dans l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour l'analyse de données. En parallèle, grâce à la collaboration avec les psychologues de l'équipe Cognition Sociale (équipe 2) du laboratoire Cerca (Université de Poitiers, CNRS 7295) et les psychiatres de l'Unité de Recherche Clinique (URC) en psychiatrie (équipe 3) du Centre Hospitalier Laborit de Poitiers, nous avons commencé à tester chez l'Homme, les effets d'un enrichissement environnemental sur le craving (l'envie irrésistible de consommer la drogue) dans l'addiction.

Le Phenoworld

Le Phenoworld est un équipement de nouvelle conception fait sur mesure qui permet d'héberger de nombreux animaux (jusqu'à 16) dans une cage constituée de plusieurs compartiments destinés à des activités spécifiques (ex. activité sociale, activité physique, activité cognitive, alimentation). De façon intéressante, grâce à un système RFID (identification par radiofréquence), ces systèmes permettent l'identification de chaque animal, de déterminer leur position à chaque moment de l'expérience et de contrôler de manière individuelle l'accès aux différents compartiments (Castelhano-Carlos et al., 2014). Ceci permet d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes anti-rechutes aux drogues d'abus de l'EE. L'utilisation des systèmes équivalents à notre Phenoworld ont été utilisés pour mettre en

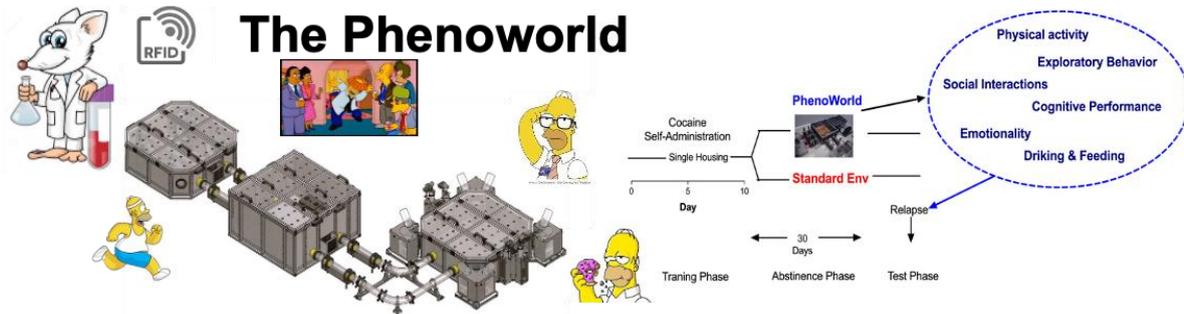


Figure 1. Notre Phenoworld et notre approche expérimentale générale. Le Phenoworld est constitué de trois compartiments de 1m² connectés par des tunnels. Un compartiment (à gauche) contient 4 roues pour courir et est consacré à l'exercice physique ; un autre compartiment (au centre) contient des jouets et 4 « maisonnettes » et est consacré à l'activité sociale ; le troisième compartiment (à droite) est une « intelligence » et contient des différentes boissons et permet d'évaluer l'appétence pour les récompenses naturelles (boisson sucrée), la sensibilité à l'aversion (boisson amère, quinine) mais aussi les capacités cognitives (capacité de s'adapter aux changements de position des boissons). Nous allons permettre aux rats de s'auto-administrer de la drogue pendant plusieurs semaines et ensuite, nous allons placer les rats dans le Phenoworld ou des cages standard. Pendant cette période, nous pouvons mesurer plusieurs comportements des rats dans un milieu semi-naturel. Ainsi, nous pouvons comparer le comportement des rats ayant pris de la cocaïne à des témoins naïfs. Enfin, nous allons tester la rechute pour vérifier si les rats Phenoworld rechutent moins que les rats standard. De plus, nous pourront étudier si un ou plusieurs comportements dans le Phenoworld prédisent la rechute.

évidences de nouvelles caractéristiques du comportement individuel et/ou social (De Chaumont et al., 2019 ; Forkosh et al. 2019 ; Torquet et al. 2018).

Grace au fait que chaque animal est équipé avec une puce RFID (radio-frequency identifier), il est possible de déterminer à chaque instant où il se trouve dans la cage et comment il interagit avec des parties de la cage (distributeur de nourriture ou eau, roue pour faire de l'activité physique, operanda pour exercice cognitifs, etc) (Castelhano-Carlos et al., 2014). Ainsi, le Phenoworld permet de détecter des comportements et/ou des patrons de comportement qui ne peuvent pas être détectés dans des cages conventionnelles. Ces comportements peuvent constituer des « symptômes » des désordres qui ne peuvent pas être mis en évidence et mesurés avec des méthodes conventionnelles et comment ces symptômes évoluent dans le temps. Cette précision peut aider à mettre en évidence des prodromes d'une pathologie ou des réponses prédictives du succès ou de l'échec d'un traitement. Ces types d'informations pourraient être critiques pour faire la translation de l'animal à l'Homme. L'ensemble des caractéristiques du Phenoworld peut ainsi aider à affiner les modèles existants des maladies du cerveau et augmenter leur validité prédictive. L'application de ces méthodes et concepts aux domaines des modèles animaux de désordres psychiatriques peut produire un véritable changement de paradigme dans la compréhension des mécanismes comportementaux et neurobiologiques responsables des pathologies.

Étude Translationnelle chez l'Homme

Un des grands avantages de l'EE est qu'en théorie l'EE peut être mis en pratique rapidement chez l'Homme sans risque. En effet, plusieurs aspects de l'EE tels que l'attention aux liens sociaux, le soutien personnel, le conseil d'une pratique d'exercice physique, sont utilisés couramment dans la pratique clinique. Ces approches rentrent dans le contexte plus large des « intervention non-médicamenteuses » (INM) dont l'utilité dans la prise en charge d'un grand nombre de maladies est un sujet d'étude d'actualité. Ainsi, il est critique de mener des expériences cliniques interventionnelles pour déterminer quelles activités, leur combinaison, leur fréquence, leur durée, etc. ont des effets positifs (ou négatifs) sur l'addiction ou sur un ou plusieurs symptômes de cette pathologie. Dans ce projet, grâce à la collaboration avec les psychiatres de l'Unité de Recherche Clinique en Psychiatrie et les psychologues cognitifs du laboratoire CNRS Cerca, nous avons commencé à tester les effets d'enrichissement environnementale (EE) sur les craving pour bâtir les bases d'un projet de plus grande envergure dans le futur.

La procédure EE chez l'humain a été réfléchi sur la base de l'expérience préclinique de l'équipe du Dr. Solinas. En effet, un élément clef de notre procédure d'EE inspiré par nos recherches précliniques est que nous donnerons plusieurs types de stimulation telles que l'exercice physique, la stimulation cognitive et la stimulation sociale. Nos résultats chez les rongeurs montrent que ces stimulations prises de manière individuelles sont peu, voire pas du tout efficaces pour diminuer l'addiction pour la majorité des animaux (Nicolas et al., 2018, et Nicolas et al., en préparation). Un autre élément critique de notre procédure est qu'elle doit durer au moins 2 semaines et elle doit être maintenue sans interruption, au moins jusqu'au test de craving réalisé à la fin de l'hospitalisation. En effet, nos résultats chez le rongeur montrent que si l'EE est interrompue trop tôt, ses effets s'estompent rapidement (Chauvet et al. 2012).

En particulier, notre approche est de combiner plusieurs approches de stimulation environnementale qui ont déjà montré un certain niveau d'efficacité dans le traitement de l'addiction pour étudier le craving chez l'homme. En effet, l'activité physique, la pleine conscience, la musicothérapie et l'hypnose sont chacune capables d'avoir un effet bénéfique sur l'addiction (Li et al., 2017; Ussher et al., 2014). Notre hypothèse de travail est que cet effet serait largement potentialisé si plusieurs formes de stimulation environnementale sont associées.

Dans notre projet, l'EE doit consister en la pratique du vélo associé à des exercices cognitifs, l'utilisation de la réalité virtuelle et de la pleine conscience, sous forme de 3 séances par semaine, ce qui mime au mieux l'EE chez l'animal. Les séances de vélo cognitif, d'une durée de 30 minutes chercheront à mettre en avant la capacité d'autocontrôle et des exercices spécifiques visant la flexibilité comportementale et l'inhibition seront mis en place. Les séances de pleine conscience auront lieu dans un contexte de réalité virtuelle à la fin des séances sportives et auront comme but un entraînement systématique de l'attention et de l'autorégulation émotionnelle. Grâce à la réalité virtuelle, nous développerons également un environnement permettant aux patients de vivre des expériences particulièrement riches en termes de sensations visuelles, cognitives et sensorielles. Ces expériences seront conçues de manière à préparer les patients à la sortie de l'hôpital, en leur donnant les moyens cognitifs et motivationnels de résister à la tentation de recourir à la substance addictive.



Figure 2. Outils pour faire de l'enrichissement du milieu chez l'Homme. Gauche : vélo cognitif développé par l'entreprise Rev'Lim. Ce système permet de faire la stimulation physique et cognitive en même temps. Droite : Cabine de réalité virtuelle multisensorielle développée par l'entreprise SENSIKS. Ce système permet de produire des scenario très réalistes et

Ainsi, après une semaine de prise en charge médicale standardisée du sevrage physique à la drogue, les patients inclus dans l'étude seront suivis pendant 2 semaines de traitement EE ou traitement habituel. A la fin de cette période, nous évaluerons le craving pour la drogue et effectuerons des mesures comportementales de cognition, réactivité au stress et des mesures biologiques associées.

Les résultats attendus sont que l'EE diminuera davantage le craving pour la drogue par rapport au groupe témoin et que cet effet bénéfique sera associé à des effets biologiques sur l'axe du stress (niveaux de cortisol salivaire et conductance cutanée) et sur les fonctions cognitives.

Résultats initiaux

Étude préclinique

Sur la base de nos études précédentes, nous avons permis aux rats de s'auto-administrer de la cocaïne selon une procédure d'escalade qui engendre un comportement similaire à l'addiction. Par la suite, et au cours de la période d'abstinence, les rats ont été hébergés soit dans des cages d'hébergement standard soit dans un environnement enrichi, le Phenoworld (PhW) pour une période de 30 jours. A la fin de l'abstinence, les animaux ont été à nouveau exposés aux cages d'auto-administration et soumis à un test de rechute.

Nos résultats initiaux montrent que comme observé précédemment avec un EE conventionnel, l'exposition au PhW diminue significativement le niveau de recherche de drogue en absence de drogue (Fig. 3 Gauche). De manière remarquable, l'exposition au PhW diminue aussi la réinstallation induite par une injection de cocaïne Fig. 3 Droite) ce qui n'avait pas été trouvé avec un EE conventionnel. Ainsi, le PhW semblerait être un super- enrichissement qui est encore plus efficace que le EE conventionnel.

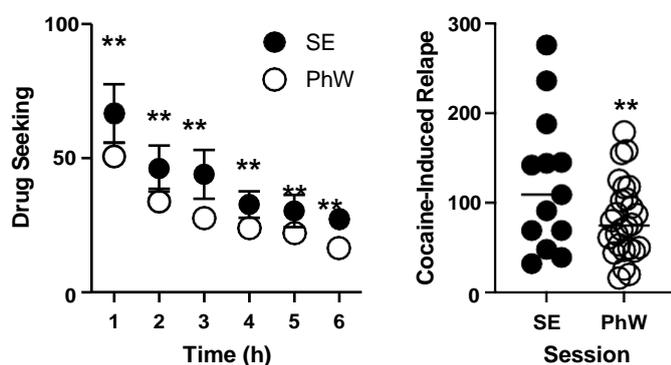


Figure 3. Effets anti-rechute de l'hébergement dans le PhW. Gauche : recherche de drogue en son absence (extinction). Droite : Rechute induite par l'administration d'une dose de cocaïne. Il faut noter que ce deuxième effet, n'avait jamais été obtenu avec l'EE conventionnel ce qui montre que le PhW est un super- enrichissement.

Pendant cette période en abstinence, les animaux qui ont pris de la cocaïne dans les procédures d'auto- administration ont été hébergés dans le PhW avec des animaux témoins qui n'ont pas reçu de la cocaïne mais une solution saline (ou rien). Grace aux potentialités du PhW, nous avons enregistré continuellement (24h/24h) leur comportement (activité physique, activité cognitive, etc) des rats.

L'analyse de cette grande quantité des données nécessite beaucoup de travail de préparation.

Ainsi, nous avons consacré la quasi-totalité de ce projet pilote à créer une base de données qui contient toutes les informations concernant à la fois l'auto-administration et le Phenoworld. Cette base de données a été finalisée et elle est accessible à toutes personnes impliquées dans le projet incluant les collaborateurs extérieurs.

Nous avons aussi commencé à analyser le comportement des animaux dans le PhW. Le résultat plus intéressant que nous avons obtenu jusqu'à présent est que les animaux ayant consommé de la cocaïne montrent une appétence réduite pour les récompenses naturelles (boisson sucrée) et une diminution de l'aversion au goût amer (boisson contenant de la quinine). Ces résultats pourraient indiquer que la cocaïne induit une sorte de dépression (anhédonie) qui pourrait participer à la pathologie addictive.

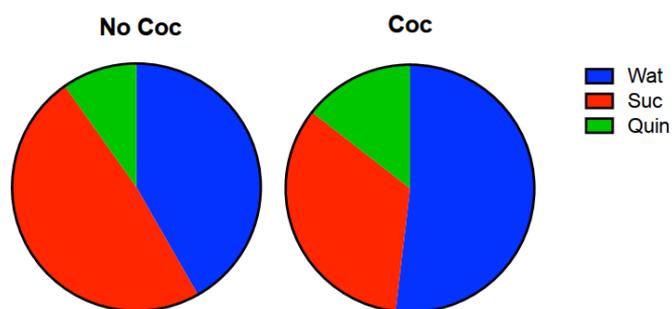


Figure 4. Distribution de la consommation d'eau (Wat), d'une boisson sucrée (Suc) et d'une boisson amère (Quin) pendant l'abstinence dans le PhW des animaux ayant consommé de la cocaïne, comparés à des animaux naïfs. Il faut noter que les rats « cocaïne » consomment moins de boisson sucrée et plus d'eau et de boisson amère que les rats témoins.

À l'heure actuelle nous sommes en train de faire des analyses plus poussées des résultats obtenus dans le PhW. Ces résultats seront publiés dans des journaux internationaux.

De plus ces résultats nous permettront de lancer des projets de plus grande envergure impliquant une comparaison mâle/femelle et l'utilisation d'autres drogues (héroïne, nicotine, alcool, etc).

Autres résultats et produits de recherche obtenus dans le cadre du projet.

Dans le cadre du projet pilote IRESP, nous avons travaillé à la mise au point des procédures qui sont critiques pour les futurs projets de recherche concernant le PhW. En particulier, nous avons développé une procédure pour étudier la compulsivité (mesurée par la résistance à la punition) dans le cadre des pathologies addictives. Ce travail a donné lieu à une publication dans le journal *Neuropharmacology* (Desmercières et al., 2022) qui a été considérée de niveau exceptionnel par Faculty Opinion (Olive M: Faculty Opinions Recommendation 10.3410/f.742338272.793596100).

De plus, nous avons développé un logiciel « Med_to_csv » qui facilite l'analyse des données de comportement obtenues avec des équipements MedAssociates. Ce logiciel a été librement mis à disposition de la communauté scientifique (https://github.com/hedjour/med_to_csv) sous licence GPL3.0.

Étude clinique

L'étude clinique a nécessité plusieurs étapes préalables : 1) l'acquisition et la mise en marche des équipements

« vélo cognitif » et réalité virtuelle ; 2) la réalisation de tests de faisabilité et 3) l'écriture et la validation du projet par le CPP (comité de protection des personnes). Concernant le vélo cognitif, l'acquisition a été rapide et nous avons pu réaliser des tests pour étudier si l'utilisation de cet équipement était faisable chez les patients alcooliques et si cette forme d'enrichissement pouvait avoir des effets aigus bénéfiques sur le craving.

Nous avons trouvé que l'utilisation du vélo cognitif (20 min) est faisable et produit une réduction immédiate du craving chez 25 patients souffrant d'addiction à l'alcool. Il reste à déterminer si

avec des séances répétées cette diminution serait persistante et si la combinaison avec la réalité virtuelle a des effets synergiques.

Concernant la réalité virtuelle (RV), grâce à un financement ultérieur nous avons pu acquérir un système de RV multisensoriel SENSIKS. Ce système nécessite la réalisation de véritables scénarios sur mesure que nous avons terminé il y a quelques semaines.

En parallèle, notre projet a été validé par le CPP et commencera dans les semaines prochaines.

