

Information presse

Des rats et des hommes...toxicomanes

La consommation volontaire de drogues est un comportement retrouvé dans un nombre importante d'espèces du règne animal. Mais jusqu'alors, on pensait que la toxicomanie, définie comme une consommation de drogue compulsive et pathologique, était un comportement spécifique de l'espèce humaine et de sa structure sociale.

Aujourd'hui, les travaux de l'équipe de Pier-Vincenzo Piazza (Directeur Unité Inserm 588 « Physiopathologie du comportement ») montrent que les comportements qui définissent la toxicomanie chez l'homme, apparaissent également chez le rat qui s'auto-administre de la cocaïne. La toxicomanie des hommes et des rongeurs présente des similitudes étonnantes. La découverte d'un comportement de dépendance à la drogue chez ce mammifère modèle suggère fortement que la toxicomanie est une véritable maladie du cerveau qui résulterait non seulement d'une exposition prolongée à la drogue, mais aussi d'une vulnérabilité individuelle forte. Ces résultats devraient permettre de pénétrer les mystères de la biologie de la toxicomanie et, partant, d'améliorer son traitement.

Cette étude est publiée dans la revue *Science* datée du 13 août 2004.

L'objectif principal des chercheurs qui travaillent sur les consommations abusives de drogues est de mettre au jour les mécanismes qui mènent à la dépendance ou addiction. L'addiction ne se résume pas à la prise de drogues mais à une consommation compulsive maintenue en dépit des conséquences néfastes engendrées. Ce comportement n'apparaît que chez une faible proportion des consommateurs (15-20%) et possède les caractéristiques d'une maladie chronique, puisque la rechute, même après des périodes prolongées de sevrage, est quasiment la règle (90 % environ).

Mais jusqu'alors, aucun véritable modèle n'existait chez l'animal, limitant ainsi fortement la compréhension du phénomène de dépendance. En effet, on pensait que si les animaux montrent une consommation volontaire de la plupart de drogues, la véritable toxicomanie était une spécificité de l'espèce humaine.

C'est pourquoi l'équipe de l'Inserm a voulu vérifier si une addiction aux drogues pouvait être observée chez le rongeur. Pour cela, elle a étudié la consommation volontaire (auto-administration) intraveineuse de cocaïne de quelque 100 rats. Les rats, dont les mouvements sont libres, s'auto-administrent la drogue quand ils enfoncent leurs museaux dans un trou disposé dans une des parois de leur « chambre expérimentale ».

Trois critères de dépendance à la cocaïne évalués chez le rat

Les animaux sont suivis de façon journalière pendant trois mois, période très longue pour la vie de ce rongeur (environ deux ans). Durant cette période l'intensité de trois comportements considérés comme critères diagnostics de dépendance chez l'homme (selon le DSMIV, principal manuel diagnostic en psychiatrie) est évaluée à plusieurs reprises:

- la difficulté à arrêter la prise de drogue ou à limiter sa consommation.

Ce comportement est testé en évaluant les demandes de l'animal pour la drogue pendant des périodes où celle-ci est rendue indisponible grâce à la programmation de

pauses de 15 minutes sans auto-administration possible entre des sessions de 40 minutes pendant lesquelles la cocaïne est disponible.

- la motivation élevée pour la recherche de la drogue et sa consommation.

Ce comportement est testé en estimant le travail que l'animal est prêt à fournir pour recevoir la drogue grâce à la programmation d'un nombre de demandes de plus en plus important, nécessaire pour que l'animal reçoive une injection de cocaïne (jusqu'à un millier).

- la consommation continue malgré les conséquences néfastes de la prise de drogue. Ce comportement est suivi en évaluant la persistance du comportement de prise de drogue quand l'administration de celle-ci est associée à une punition.

Ensuite, l'équipe de Pier-Vincenzo Piazza a aussi évalué la propension à la « rechute » puisque un très fort têt de rechute (90 %) caractérise la toxicomanie chez l'homme même après des périodes prolongées de sevrage qui suivent un premier diagnostic. Pour cela, les chercheurs ont exposé les rats –après une période d'abstinence de 5 ou 30 jours qui suit les trois mois d'auto-administration–, à des stimuli connus pour induire la rechute chez l'homme (comme la présentation d'une petite quantité de drogues ou des stimuli conditionnelles associée à la prise de drogue) et ont analysé leur comportement de recherche de drogue.

Rongeurs : 100% consommateurs, 17% « accros »

Les résultats de ces études montrent que chez les rongeurs comme chez l'homme un comportement d'addiction se développe progressivement dans le temps. En effet, après un mois d'auto-administration aucun animal ne montre de signes de toxicomanie. Toutefois, entre le deuxième et le troisième mois d'auto-administration les trois critères testés deviennent progressivement positifs chez un certain nombre de sujets. Comme chez l'homme, seul un nombre limité de rats « consommateurs » développe un comportement d'addiction (17% pour le rat, 15 % pour l'homme). Ces rats « dépendants » n'arrivent plus à limiter la prise de drogues et sa recherche (1^{er} critère testé), ils montrent une motivation extraordinairement élevée pour la drogue (2^e critère) et continuent à s'auto-administrer la drogue malgré l'association d'une punition à la prise de cocaïne (3^e critère). De plus, comme les toxicomanes, les rats qui développent un comportement d'addiction ont aussi une propension beaucoup plus élevée à la rechute, même après une période prolongée de sevrage.

Enfin, Pier Vincenzo Piazza et ses collaborateurs montrent que les comportements d'addiction du rongeur sont spécifiques et ne peuvent être imputés à d'autres différences comportementales comme l'activité motrice, une plus grande anxiété ou une consommation plus élevée de drogues. En effet, ces comportements sont identiques chez les animaux qui développent ou ne développent pas de « dépendance ».

L'ensemble de ces éléments montre qu'après une période prolongée d'auto-administration, des comportements apparentés à la toxicomanie sont observés chez une espèce animale. D'après ces résultats qui montrent des similitudes surprenantes entre l'homme et les rongeurs, les auteurs concluent que les mécanismes neuroadaptatifs induits par l'exposition chronique à une drogue et leurs conséquences sur le comportement sont conservés au cours de l'évolution. Le rat dépendant, modèle d'étude, pourrait alors permettre d'identifier les effets de la drogue spécifiquement impliqués dans l'installation de la dépendance.

Les travaux de l'équipe bordelaise suggèrent également que la « toxicomanie » n'est pas uniquement le fait d'une exposition prolongée à la drogue. Elle résulte aussi du degré de vulnérabilité de chaque individu à la dépendance. En effet, bien que tous les animaux consomment strictement la même quantité de drogue, une petite proportion d'entre eux seulement développe des comportements apparentés à la dépendance.

« Nos résultats permettent de proposer une vision unifiée de l'origine de la dépendance qui se fonde sur l'interaction entre niveau d'exposition à la drogue et degré de vulnérabilité »

individuelle. La toxicomanie, paraît donc avoir un statut identique à d'autre maladie du cerveau qui résultent les plus souvent d'une interaction entre un stimulus environnemental pathogène et un terrain de prédisposition », soulignent les chercheurs de l'Inserm en conclusion.

□ **Pour en savoir plus**

• **Source**

“Evidence for addiction-like behavior in the rat”

Véronique Deroche-Gamonet, David Belin et Pier-Vincenzo Piazza
Unité Inserm 588 « Physiopathologie des comportements », Bordeaux
Science, vol 305- n°5686, 13 août 2004

• **Contact chercheur**

Pier-Vincenzo Piazza
Unité Inserm 588 « Physiopathologie du Comportement »
Tél : 06 07 73 06 89
Mél : Pier-Vincenzo.Piazza@bordeaux.inserm.fr