

Les apports des modèles animaux au développement des stratégies chirurgicales pour le traitement de l'addiction



Christelle Baunez

Institut de Neurosciences de la Timone

UMR7289 CNRS & AMU

Marseille, France



NST et Maladie de Parkinson

Motor Cortex

striatum

GP

SNc

STN

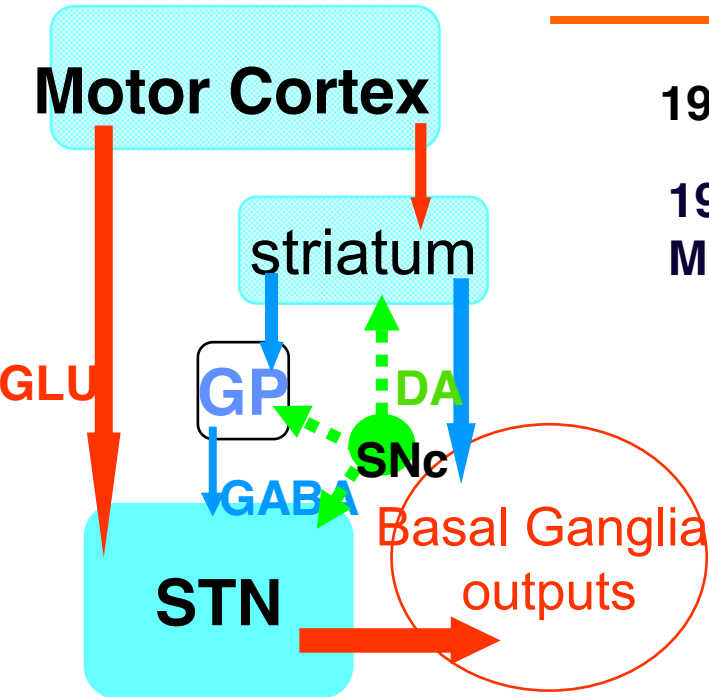
Basal Ganglia
outputs

GLU

GABA

GABA

DA



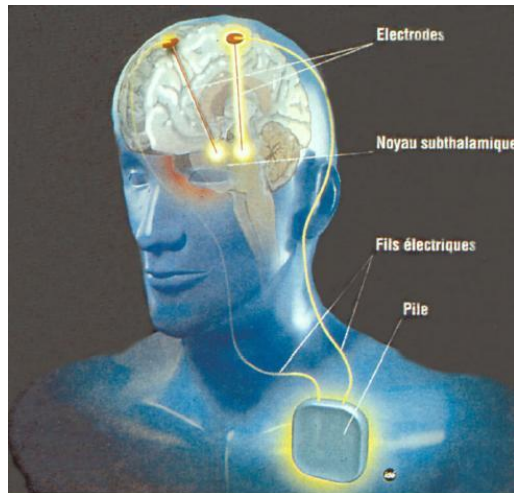
1990: Hyperactivité du NST dans MP

1990: lésion du NST restaure mouvement chez le singe MPTP (modèle de MP) (Bergman et al., Science 1990)

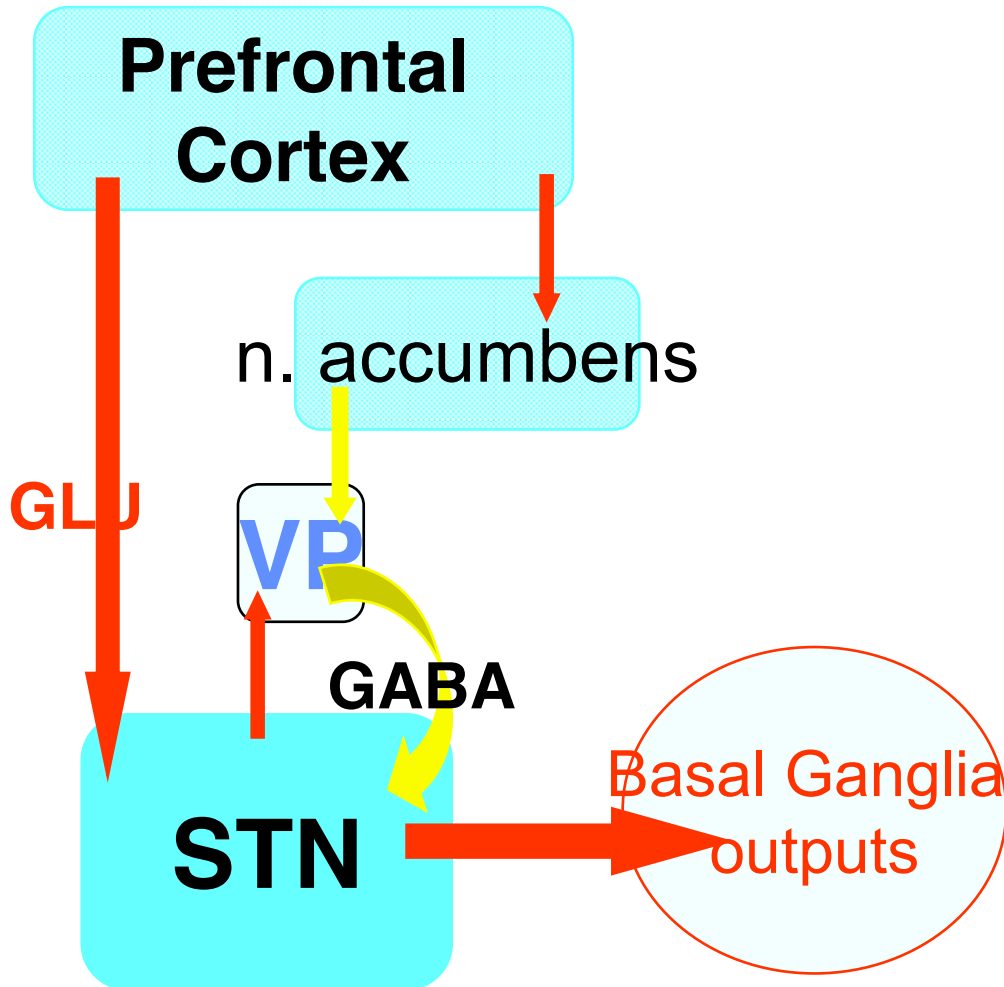
1993: Stimulation à Haute Fréquence (SHF) du NST chez le singe MPTP: améliore la rigidité musculaire (Benazzouz et al., EJM 1993)

1995: Efficacité de la SHF du NST chez le patient MP montrée pour la 1^{ère} fois par le groupe du Pr Benabid à Grenoble (Limousin et al 1995)

Amélioration du score global moteur: 54%



NST et motivation



❖Rat: L'inactivation du NST induit des persévérations dans la mangeoire dans une tâche à 5 choix (Baunez & Robbins, 1997; 1999) et augmente la réactivité à des stimuli associés à la nourriture (Baunez et al., 2002)

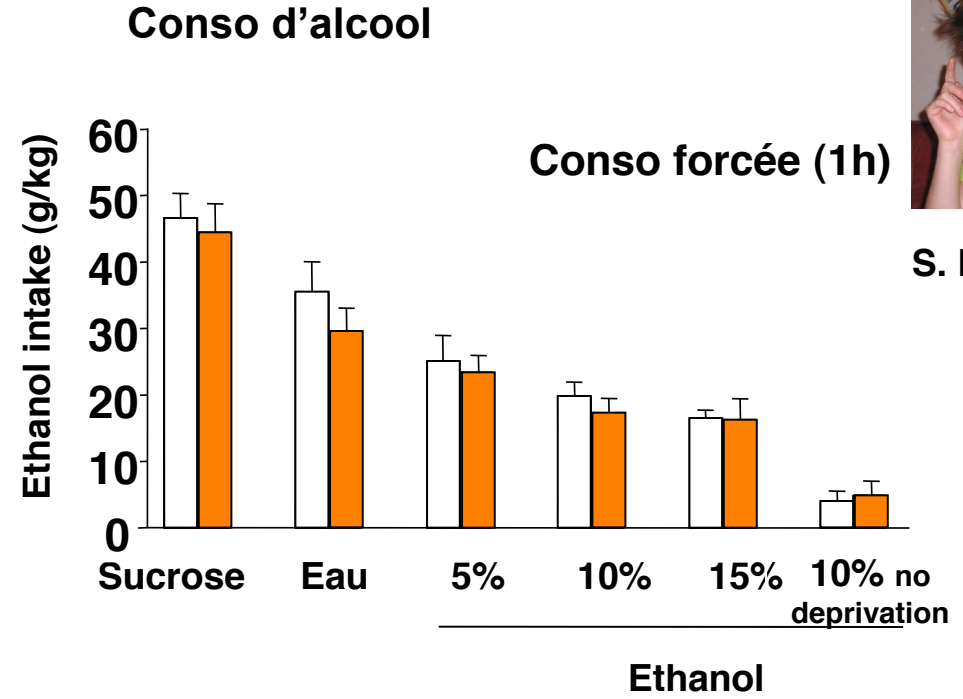
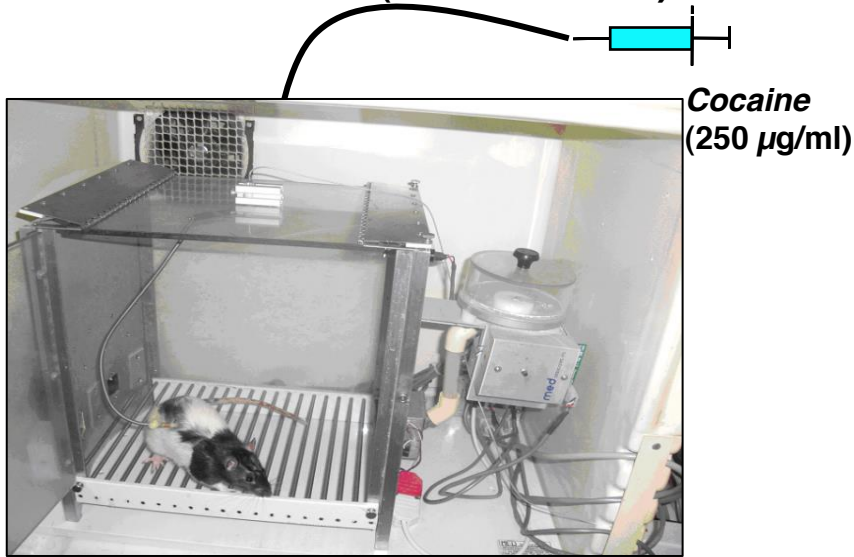
❖Singe: modification de l'activité neuronale dans le NST en attente de la récompense (Matsumura et al., 1992)

❖Homme: hémorragie du NST peut induire une hypersexualité (Abscher et al., 2000) et une hyperphagie (Barutca et al., 2003)

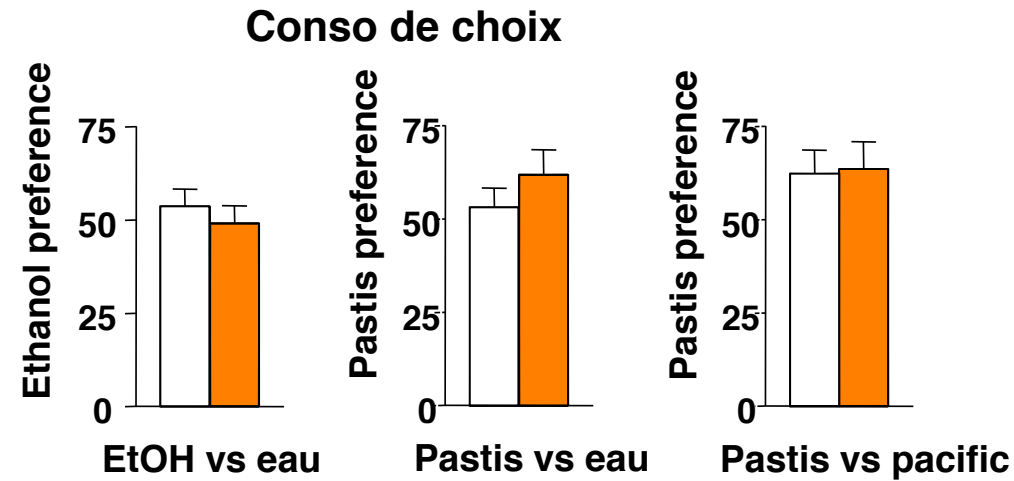
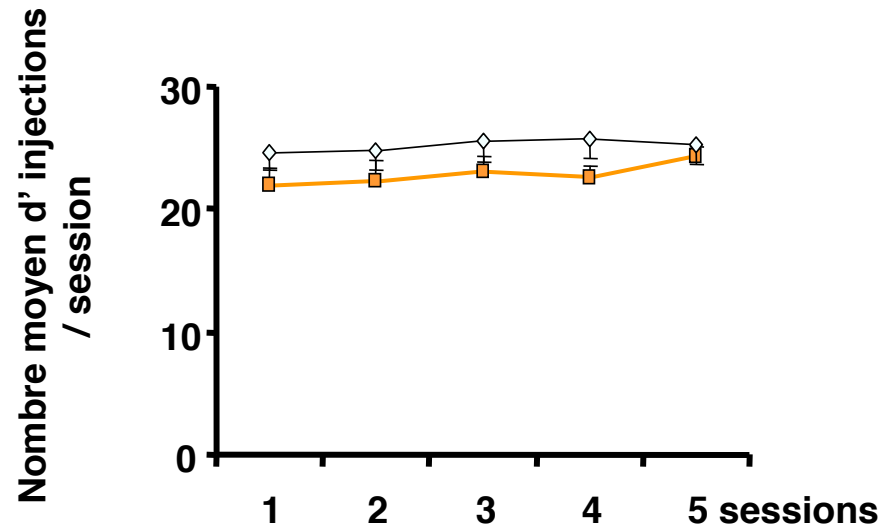
Patients MP avec SHF du NST prennent du poids (Moro et al., 1999)

Effets de la lésion du NST sur la consommation de substances?

Auto-administration de cocaïne en renforcement continu (Fixed Ratio 1)



S. Lardeux





Augmentation de la motivation à prendre la substance: Ratio Progressif

Nombre d'appuis requis pour obtenir la substance augmente progressivement, mesure du "prix" que l'animal est prêt à payer pour cette substance

Food

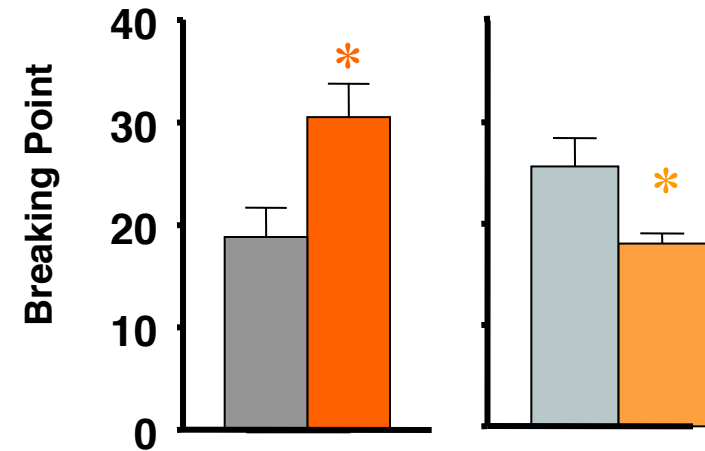
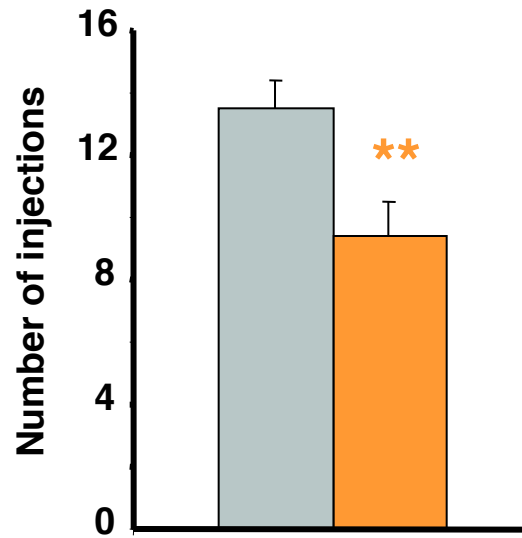
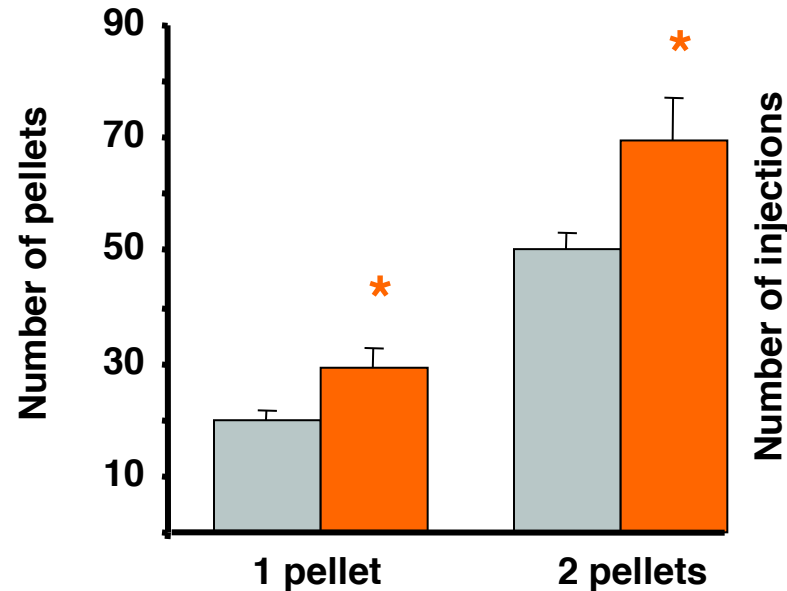
Cocaine

sham
STN

Ethanol 5%

High Drinker

Low Drinker



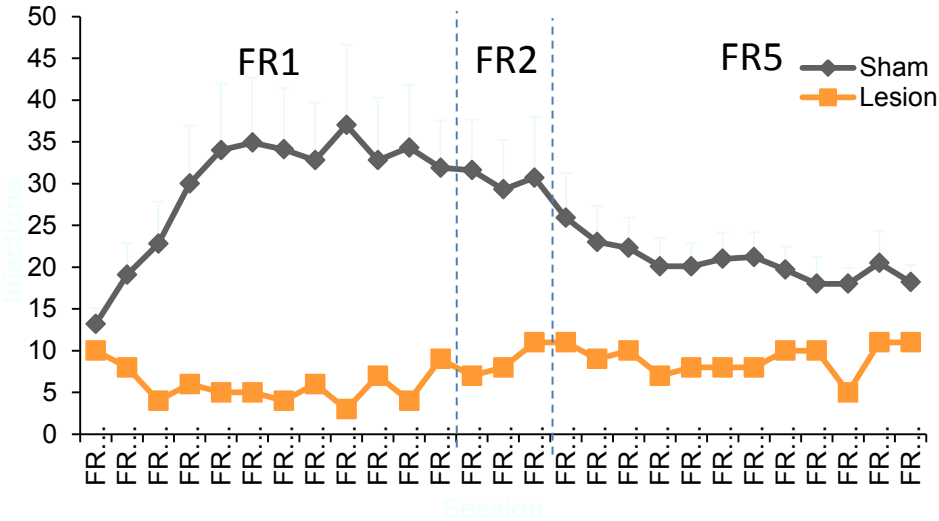
Baunez et al. (2005) Nat. Neurosci. 8:484-9

Lardeux & Baunez (2008) NPP 33: 634-642

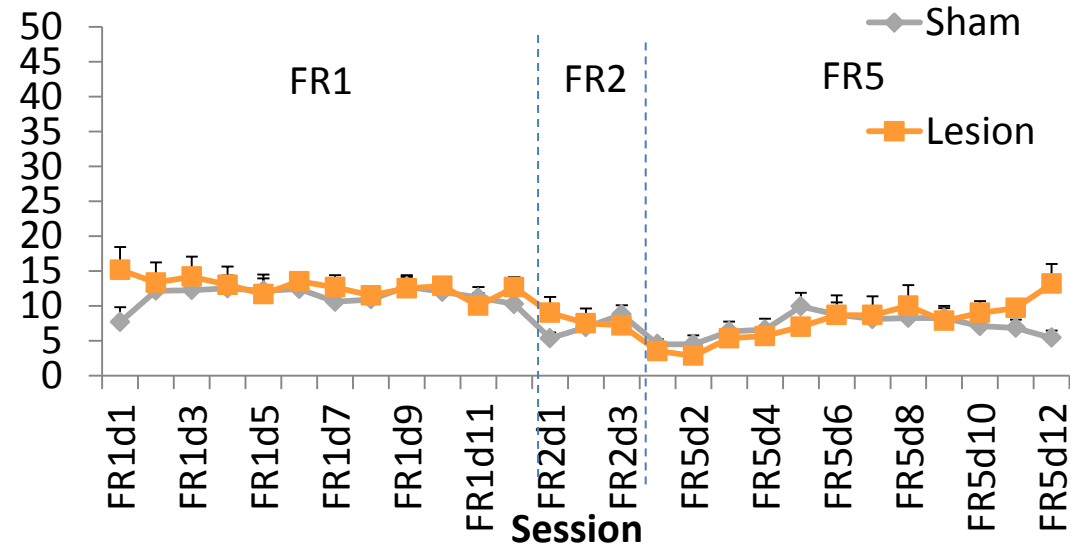
La lésion du NST augmente la motivation pour la nourriture et l'alcool chez les grands consommateurs (non dépendants), et diminue celle pour la cocaïne et l'alcool chez les petits consommateurs

Généralisation à d'autres drogues?

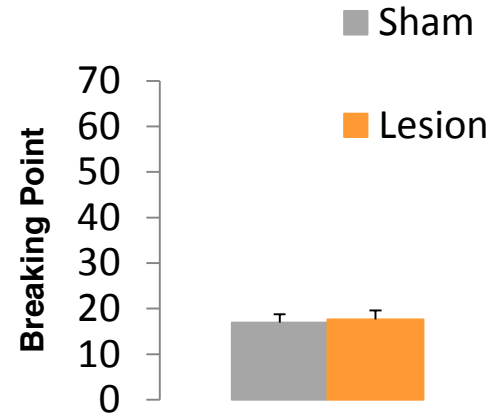
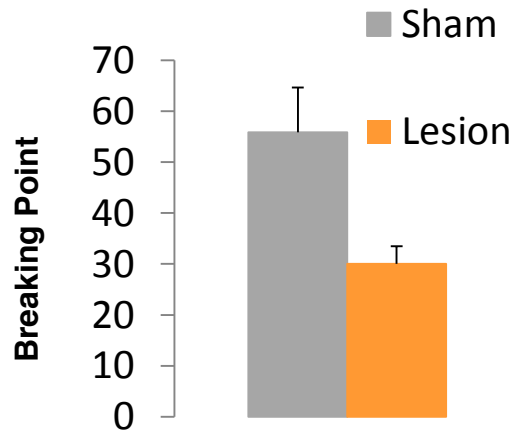
STN lesions on heroin SA



STN lesions on nicotine SA



PR performance



Conclusion 1

La lésion du NST n'affecte pas les processus consommatoires

La lésion du NST modifie la motivation en fonction de la substance concernée:

Diminution de motivation pour la cocaïne ou héroïne ou alcool (chez petits consommateurs), mais augmentation de motivation pour la nourriture sucrée ou l'alcool (chez grands consommateurs)

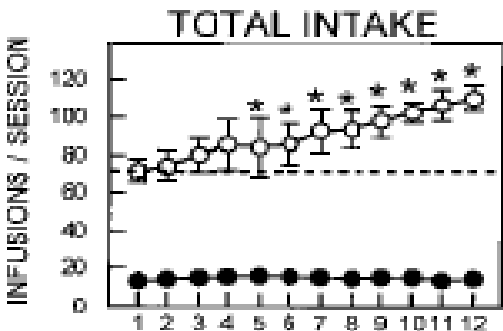
Pas d'effets sur la motivation pour la nicotine

En diminuant la motivation pour les drogues sans diminuer la motivation pour tout, l'inactivation du NST paraît intéressante pour le traitement de l'addiction

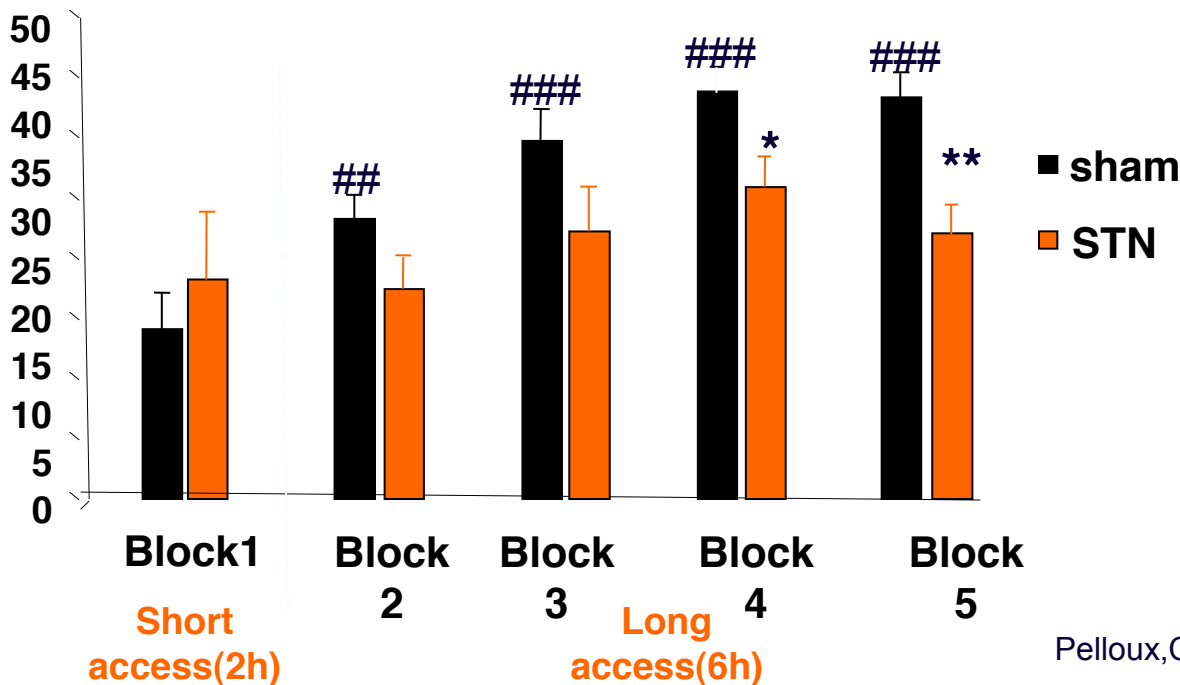
Augmentation de la prise de drogue: modèle d'escalade de prise de cocaïne (Ahmed et Koob, 1998)



C. Cohen



Mean number of injections / 2 first h



Pelloux, Cohen, et al. (in prep)

- les rats du groupe contrôle (sham) escaladent leur consommation de cocaïne
- les rats lésés n'escaladent pas

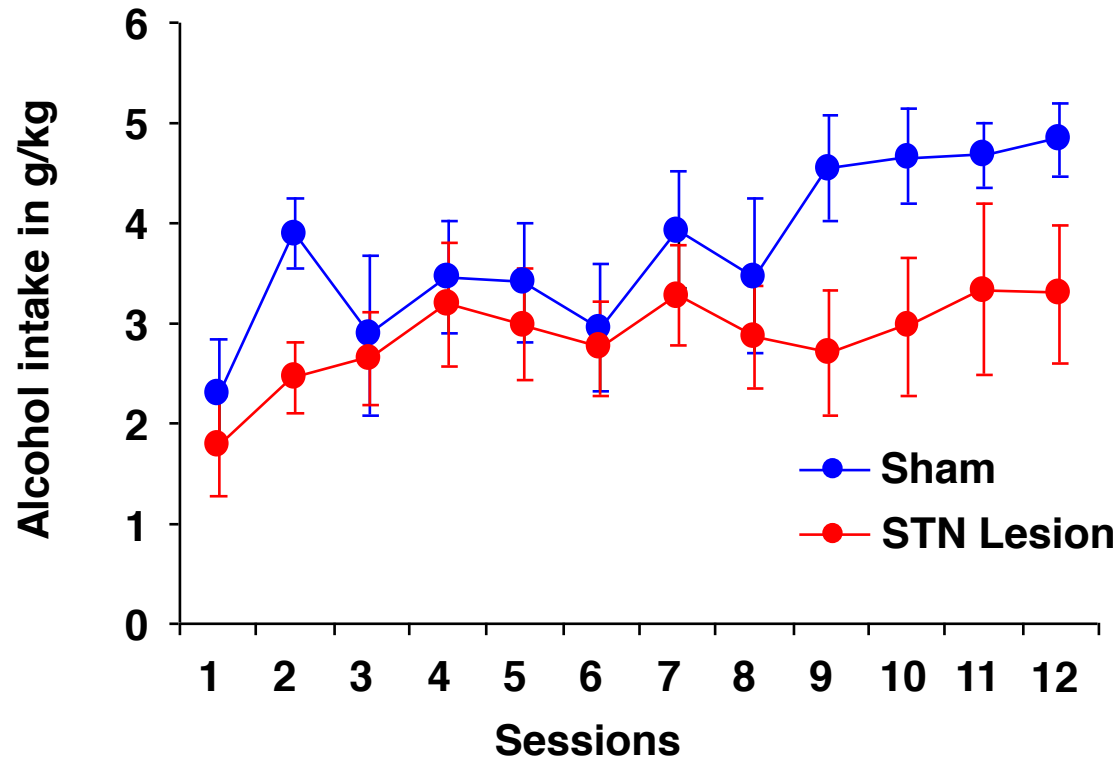
→ **Effet préventif de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne**



Modèle d'escalade de consommation d'alcool (présentation intermittente d'alcool)



Dr. Y. Pelloux



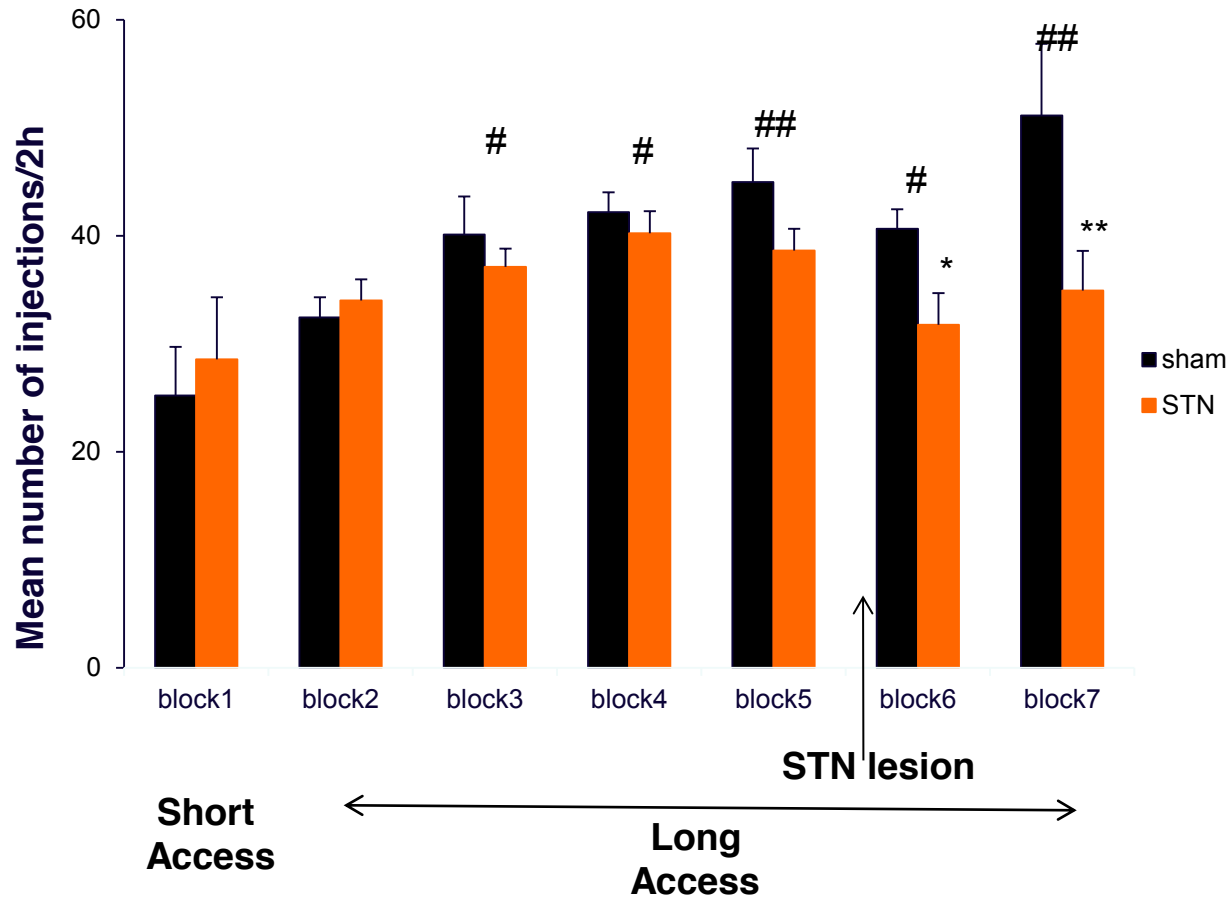
La lésion du NST empêche l'escalade de consommation d'alcool

Augmentation de la prise de cocaïne: modèle d'escalade de prise de cocaïne (Ahmed et Koob, 1998)



C. Cohen

Effet Curatif?



Chez les rats ayant « escaladé », la lésion du NST diminue la prise, sans l'annuler.

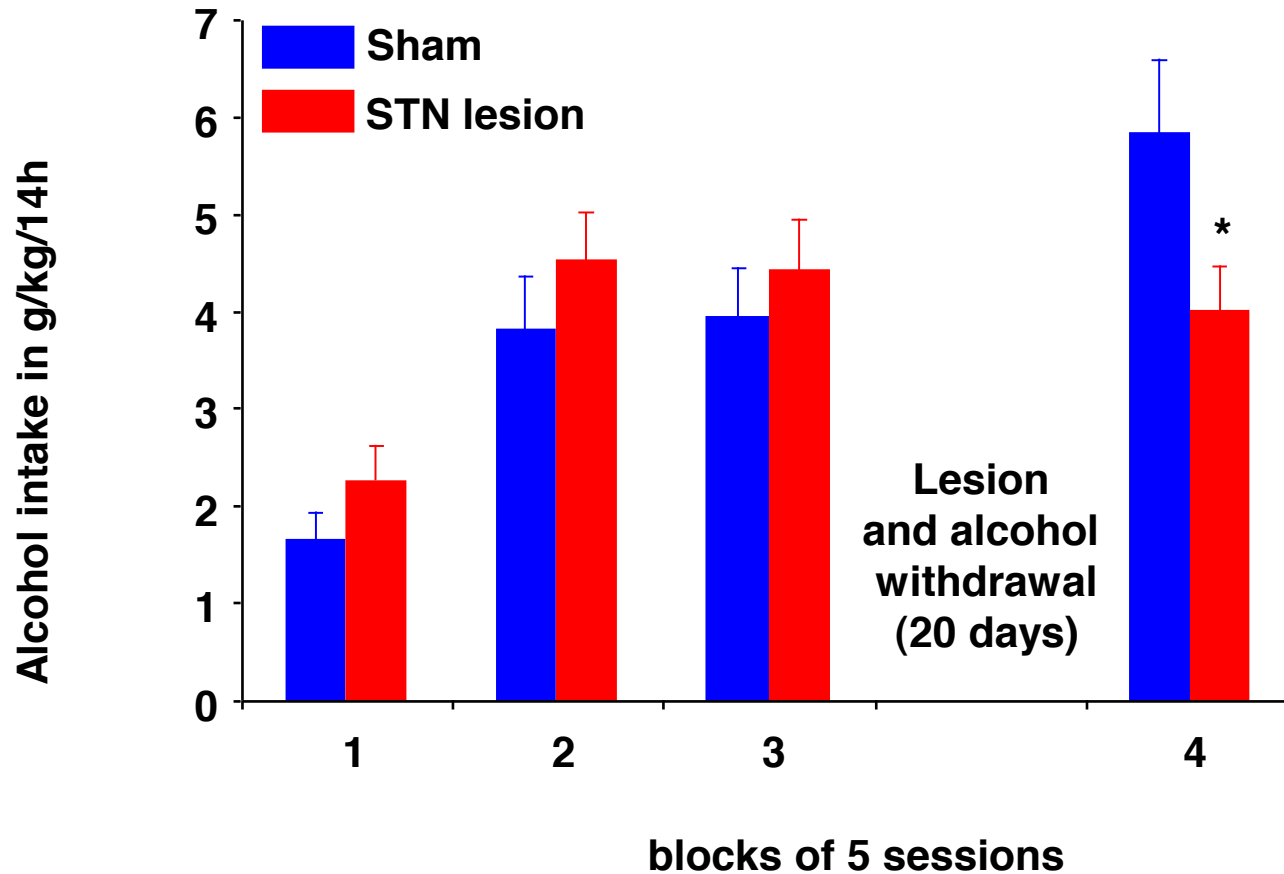


Résultats prometteurs pour application future chez toxicomanes

Modèle d'escalade de consommation d'alcool (présentation intermittente d'alcool)



Dr. Y. Pelloux



Diminution de la consommation d'alcool après la lésion du NST chez des rats ayant escaladé leur consommation d'alcool avant chirurgie

Conclusion 2

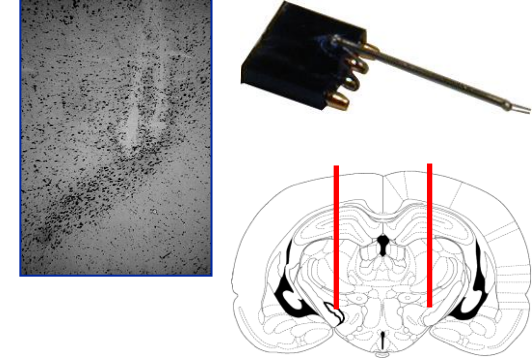
La lésion du NST empêche l'escalade de consommation de cocaïne ou d'alcool

Quand la lésion est réalisée après l'escalade, elle réduit la consommation de cocaïne ou d'alcool, mais ne l'annule pas

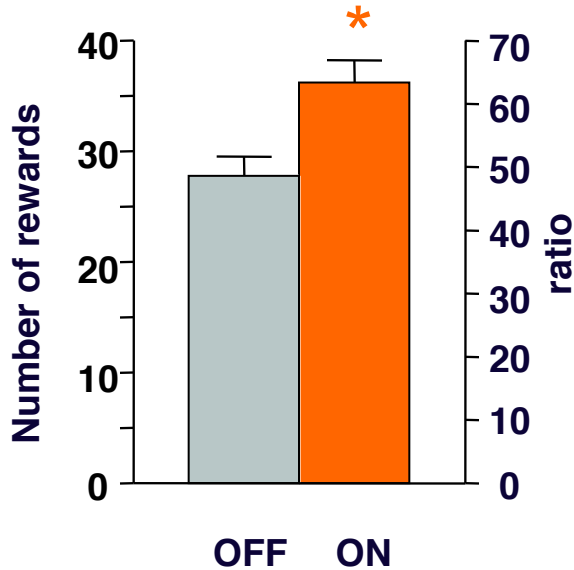
Ces résultats positionnent le NST comme une cible intéressante pour un traitement chirurgical de l'addiction

Chez l'homme, la SHF est plus appropriée, car réversible et ajustable, que la lésion....

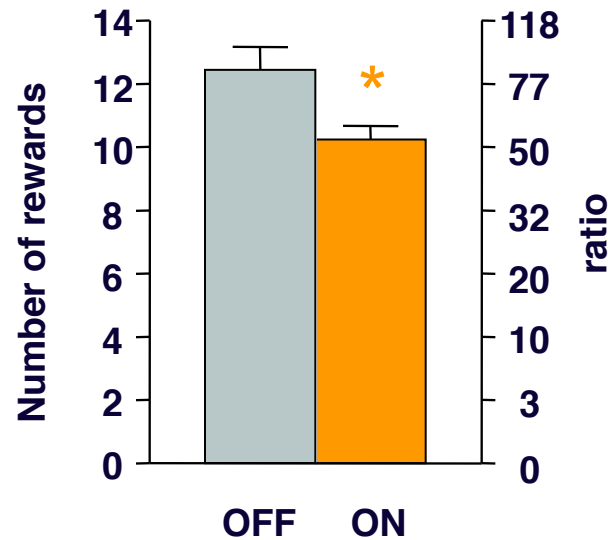
Motivation pour la drogue: SHF du NST sur le test de Ratio Progressif



Food

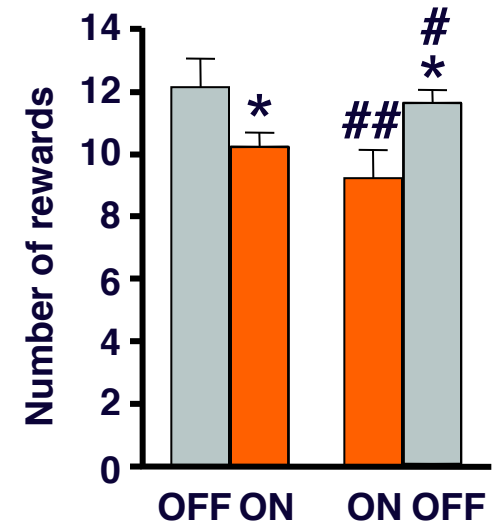


Cocaine



130 Hz, 60 μ s, 50-150 μ A

Cocaine
Reversibility of STN DBS



Rouaud*, Lardeux*, et al., 2010, PNAS 107:1196-1200

*, **: / sham

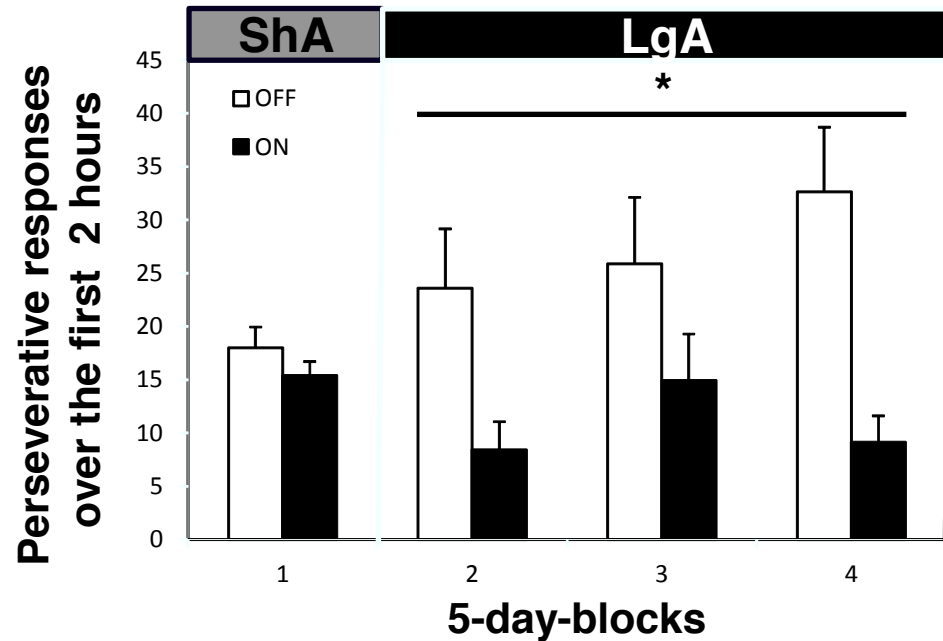
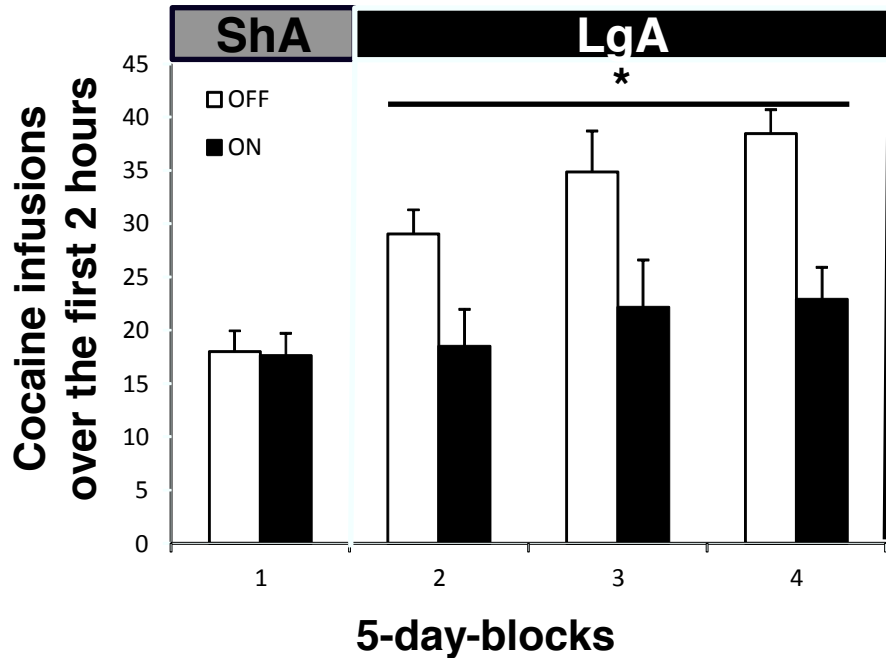
#, ##: / prev. situation

La SHF du NST réduit de manière réversible la motivation à fournir un effort pour obtenir la cocaïne, mais augmente celle pour la nourriture sucrée

SHF du NST et augmentation de prise de cocaïne: modèle d'escalade



Dr. Y. Pelloux



Pelloux, Cohen, et al. (in prep)

- rats OFF stimulation escaladent leur prise de cocaïne
- les rats soumis à SHF du NST n'escaladent pas et montrent moins de comportement persévératif (en accord avec l'efficacité de la SHF du NST sur comportement compulsif chez patients TOC (Mallet et al 2008))

Conclusion 3

La SHF du NST reproduit les résultats observés après lésion du NST, suggérant que la SHF du NST pourrait constituer une stratégie chirurgicale intéressante pour le traitement de la dépendance à la cocaïne, au moins pour les critères de consommation excessive et motivation accrue (la prise malgré les conséquences négatives est actuellement testée)

Données cliniques favorables: Effets bénéfiques de la SHF du NST chez patients MP diagnostiqués SDD (syndrome de dérégulation Dopaminergique)(Witjas et al., 2005; Lhommée et al 2012; Eusebio et al 2013)

Conclusion Générale

❖ La lésion comme la SHF du NST induisent des effets qui positionnent le NST comme une cible thérapeutique intéressante pour un traitement chirurgical par SHF de l'addiction



CONEUR-1199; NO. OF PAGES 8

ARTICLE IN PRESS



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Current Opinion in
Neurobiology

Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored

Yann Pelloux and Christelle Baunez

❖ Le NST semble jouer un rôle critique dans le traitement des informations liées à l'influence de la présence d'un congénère

Collaborators-Fundings

INT, CNRS UMR7289, Marseille

Paul Apicella
 Jean-Philippe Azulay
 Emmanuel Breysse
 Candie Cohen
 Yann Duclos
 Alexandre Eusebio
 Elodie Giorla
 Kevin Marche
 Julie Meffre
 Simon Nougaret
 Yann Pelloux
 Sabrina Ravel
 Tatiana Witjas



LNC, CNRS UMR6155, Marseille

Marianne Amalric
 Patricia Arecchi
 Yassine Darbaky
 Sylvie Lardeux
 Dany Paleressompoulle
 Nicolas Panayotis
 Rémy Pernaud
 Tiphaine Rouaud



Cambridge University, UK

Trevor W Robbins
 Dawn Eagle
 Catharine Winstanley

Scripps Clinic, La Jolla, USA

George F Koob
 Olivier Georges
 Emmanuel Breysse
 Carrie Wade

Fundings:



Drawings
 by S. Lardeux

CNRS, Bordeaux

Serge Ahmed
 Martine Cador
 Carine Dias
 Catherine Le Moine
 Julia Slone-Murphy



H FRONTIER SCIENCE PROGRAM
 FUNDING FRONTIER RESEARCH INTO COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS

