

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Vers un dialogue translationnel entre la recherche clinique et préclinique sur le rétablissement dans les addictions

Michel Engeln^{1*}, Serge H Ahmed^{1*}¹ Univ. Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

* Correspondance : 146 rue Léo Saignat, Bâtiment BBS, 2e étage, 33000 Bordeaux, France

michel.engeln@u-bordeaux.frserge.ahmed@u-bordeaux.fr

Résumé : Dans l'étude du Trouble de l'Usage de Drogue (TUD), un grand nombre de travaux de recherche préclinique s'attache à modéliser la perte de contrôle de la consommation de drogue ainsi que la rechute pour en comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires. Ces modèles visent à enrayer le cycle négatif abstinence/rechute dans lequel sont enfermés bon nombre de personnes souffrant de TUD. Ainsi, leurs résultats offrent des portes d'entrées très importantes dans la compréhension neurobiologique de ce trouble. Dans cette « Mise au point », nous proposons qu'en complément de ces tests basés sur la consommation de drogue, des modèles centrés sur l'arrêt durable de la consommation pourraient apporter de nouvelles informations. En nous appuyant sur les données cliniques d'individus montrant un rétablissement, nous listons les différentes dimensions soutenant la rémission (arrêt dû aux conséquences négatives de la drogue, rôle du soutien social) et évoquons des pistes pour les modéliser chez le rongeur. Les études cliniques fournissent un corpus important de données sur les modifications cérébrales observées chez des individus en rémission, indiquant un cap à atteindre pour les études chez l'animal. Nous proposons que les travaux précliniques puissent, en retour, soutenir ces mesures cliniques en dévoilant les étapes et processus neuronaux menant au rétablissement. Pour cela, nous appelons à un dialogue translationnel entre recherche clinique et préclinique afin de stimuler des découvertes scientifiques réciproques et faciliter le développement de moyens plus efficaces de rompre le cycle négatif du TUD.

Mots-clés : Rétablissement ; Abstinence ; Modèles animaux ; Conséquences négatives ; Soutien social ; Neurobiologie

Abstract: In the study of Substance Use Disorder (SUD), a large body of preclinical research focuses on modeling the loss of control over drug consumption as well as relapse to understand their cellular and molecular mechanisms. These models aim to halt the negative cycle of abstinence/relapse in which many individuals suffering from SUD are trapped. Thus, their findings offer crucial entry points into the neurobiological understanding of this disorder. In this Opinion piece, we propose that in addition to drug-consumption-based tests, models centered on the sustained cessation of consumption could provide new insights. Based on clinical data from individuals showing recovery, we list the various dimensions supporting remission (cessation due to the negative consequences of the drug, the role of social support) and discuss avenues for modeling them in rodents. Clinical studies provide a substantial body of data on the brain changes observed in individuals in remission, offering a goal to be targeted by animal studies. We propose that preclinical work can, in turn, support these clinical measures by uncovering the steps and the neuronal processes leading to recovery. To this end, we call for a translational dialogue between clinical and preclinical research to stimulate reciprocal scientific discoveries and to facilitate the development of more effective ways to break the cycle of SUD.

Key-words: Recovery ; Abstinence ; Animal models ; Negative consequences ; Social support ; Neurobiology

1. INTRODUCTION

La consommation de drogues a drastiquement augmenté en France et en Europe depuis le début des années 2020 (1, 2). Bien que l'usage d'opiacés et d'ecstasy reste à un niveau stable, la consommation de cannabis et surtout de psychostimulants (cocaïne, amphétamine, méthamphétamine) ne cesse de croître (1). Avec cet emballement de la consommation, on peut s'attendre à une augmentation importante du nombre d'individus développant une addiction. En effet, on estime qu'entre 10 et 30% des individus (selon la substance) qui consomment régulièrement une drogue développent une addiction (3).

L'addiction, ou trouble de l'usage de drogue (TUD), se définit notamment par une consommation répétée et excessive de drogue, et cela malgré des conséquences négatives, telles que des problèmes de santé physique et mentale. Une autre caractéristique importante de l'addiction est le désir persistant ou les efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance (4). À cela s'associe le phénomène de rechute, souvent présenté comme le risque majeur, retrouvé chez 40 à 60 % des individus atteints de TUD dans l'année suivant le début d'un traitement (5, 6). Aussi, on dénombre en moyenne, chez ces individus, entre 2 et 5 cycles d'abstinence/rechute avant d'atteindre un arrêt durable (ou un contrôle) de la consommation de drogue (7). Selon certains points de vue, les rechutes répétées tendent même à définir l'addiction, si bien que l'absence de rechutes questionne parfois l'existence de l'addiction. Ainsi, la difficulté à maintenir une abstinence durable guide de nombreux projets en recherche clinique et surtout préclinique. En effet, comprendre les bases neuronales et moléculaires responsables de la rechute serait l'étape décisive du développement de traitements efficaces contre l'addiction.

Cependant, tenter de corriger les altérations à l'origine de la rechute peut s'avérer complexe. Outre le défi technique que cela représente, la question de savoir s'il est nécessaire de retourner à un état biologique antérieur à la prise de drogue ou de créer un nouvel état « sans drogue » reste débattu (8). Pour pallier cela, nous postulons que l'état que nous souhaitons atteindre, c'est-à-dire l'abstinence, pourrait servir de guide à nos recherches en neurobiologie. Ici, l'important ne serait peut-être pas tant le voyage que la destination. Dans cette « Mise au point », nous faisons état des connaissances actuelles sur la neurobiologie du rétablissement sur le plan clinique et préclinique, et nous proposons d'évaluer comment les parcours de sortie de l'addiction peuvent inspirer des modèles précliniques et guider de nouvelles pistes de recherche.

2. L'ABSTINENCE

2.1. L'abstinence et le rétablissement

Avec le développement de techniques permettant d'isoler et d'étudier les circuits neuronaux du cerveau, les altérations cellulaires et moléculaires observées après exposition chronique aux drogues ont contribué à envisager et définir l'addiction comme une maladie cérébrale chronique et récidivante causée par l'exposition à la drogue (*Brain Disease Model of Addiction* ou BDMA) (9). A l'instar du diabète (10), l'addiction serait ainsi une maladie avec des causes biologiques pour lesquelles un traitement pourrait être trouvé. Outre l'espoir que cela confère aux personnes souffrant de TUD, cette vision avait également pour but de réduire le stigmate de « manque de volonté » classiquement porté sur eux (11). Il y a cependant un revers à cette médaille. En plus du poids social et culturel qui les réduit souvent à leur statut médical (12), les personnes dépendantes sont ainsi perçues comme ayant un contrôle limité sur leur consommation. Ce nouveau stigmate est également vecteur de pessimisme lorsque les thérapies n'ont pas l'effet escompté, ce qui est, hélas, encore trop souvent le cas (9, 13).

Cependant, l'idée de l'addiction comme maladie cérébrale chronique, plaçant la rechute comme quasi-inéluctable, tend à éclipser le fait que la rémission et le rétablissement existent bel et bien. Bien qu'il existe plusieurs dénominations pour rendre compte de ces phénomènes (**Tableau 1**), ces deux termes (rémission, rétablissement) sont les plus couramment utilisés. Et bien que des définitions précises soient difficiles à proposer pour des phénomènes si complexes, une base commune reste néanmoins nécessaire pour proposer des travaux de soin et de recherche efficaces (14). Tout d'abord, l'*American Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA) définit la rémission comme : « Un processus de changement par lequel les individus améliorent leur santé et leur bien-être, mènent une vie autonome et s'efforcent d'atteindre leur plein potentiel » (15) (**Tableau 1**). Le rétablissement, quant à lui, est principalement défini par l'aboutissement de ce processus de rémission, quand les personnes souffrant d'addiction « surmontent leur maladie

et recouvrent la santé et leurs compétences sociales » (16), c'est-à-dire lorsqu'ils parviennent à une abstinence durable ou lorsque leur consommation et recherche de drogue ne dominent plus leurs autres activités quotidiennes (17) (**Tableau 1**). Ainsi, au début des années 1990, des études estimaient le niveau de rétablissement à 57% (18, 19). Ces chiffres ont ensuite été soutenus par d'autres travaux portant le taux de rétablissement entre 76 et 83% (18, 20-22). Et bien que ces derniers n'aient pas toujours été suffisamment considérés, des études américaines récentes, menées par la SAMHSA et le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), sur plusieurs dizaines de milliers d'individus, diagnostiqués selon des critères standardisés, confirment des taux de rétablissement de 40 à 75% (23-25). En Europe, où les études de cette ampleur manquent encore, les niveaux de rétablissement semblent néanmoins être comparables (26, 27). Il est à noter cependant que certaines parties de la population sont plus difficiles à inclure dans les études (personnes sans-abris ou incarcérées). Aussi, ces différents recensements peuvent légèrement surestimer les taux de rétablissement (28). Quoi qu'il en soit, les données épidémiologiques nous rappellent que le rétablissement est plus courant qu'on tend à le penser généralement.

Terme	Définition
Rémission	Processus de changement menant à la diminution progressive ou la disparition des symptômes du TUD, et donc des critères nécessaires à son diagnostic. La rémission revêt donc une dimension semi-quantitative avec une notion de développement.
Rétablissement	Aboutissement du processus de rémission vers un retour à une meilleure santé et un plus grand bien être personnel. Le rétablissement est une notion principalement qualitative et subjective.
Réhabilitation (Réhabilitation psychosociale)	Accompagnements et soins mis en place pour aider les individus souffrant de TUD à retrouver une plus grande autonomie et un pouvoir d'agir sur leur environnement. La réhabilitation utilise l'autodétermination (<i>empowerment</i>) pour améliorer l'autonomie et mener à la réinsertion de l'individu dans son environnement socio-personnel et socioprofessionnel (115).
Sortie de l'addiction	Interruption durable des comportements de prise de drogue et reprise de contrôle de l'individu sur sa vie. Ce terme est plutôt utilisé dans le discours institutionnel en santé publique pour traduire une volonté d'extraire une personne de son environnement et son comportement de consommation de drogue. Ce terme possède cependant une vision binaire du processus (être dans ou en dehors de l'addiction) qui ne rend pas nécessairement compte de la complexité du trouble.
Désistance	Terme emprunté à la criminologie qui traduit une abstinence prolongée de la consommation de drogue et un changement profond de l'individu. Ce concept s'appuie sur un modèle d'identité sociale dans lequel l'individu cherche à changer de rôle social (passer de personne souffrant de TUD à personne en rétablissement) et dont le changement est soutenu et reconnu par l'entourage (116). Ce terme est principalement utilisé par la littérature anglosaxonne.

Tableau 1 : Principaux termes pouvant être utilisés pour désigner les phénomènes de rétablissement. Ces termes ont différentes origines théoriques/disciplinaires et peuvent décrire un processus ou l'aboutissement de ce processus ainsi que ses modalités.

Même si les traitements efficaces manquent encore, différents types de soutiens thérapeutiques ont émergé et constituent des outils très importants pour atteindre le rétablissement. Les groupes d'entraide mutuelle (e.g., Alcooliques anonymes), l'incitation motivationnelle (gestion des contingences), les thérapies cognitivo-comportementales, les traitements pharmacologiques contribuent à aider un grand nombre d'individus dans leur parcours de soin. Cependant, des travaux rapportent également qu'une partie conséquente d'entre eux entre en rémission sans soutien thérapeutique cadré et/ou professionnel (29). Des termes comme « rétablissement spontané » (30), « changement autodirigé » (31), « maturation spontanée » (32) ou encore « désengagement naturel » (33) ont été proposés pour décrire ces phénomènes (18). Même s'il est difficile à quantifier, le rétablissement spontané semble cependant être la voie la plus fréquente, y compris dans les larges études épidémiologiques menées aux Etats-Unis (18, 24, 34). Bien que spontanés, ces cas sont à différencier des épisodes « d'épiphanie » (*quantum change*) pour lesquels le

rétablissement semble être soudain et quasi immédiat (35). Enfin, à l'interface entre les thérapies classiques et les épisodes d'épiphanie, de multiples cas de sortie de l'addiction sont rapportés à la suite d'une utilisation, médicalement supervisée ou non, de psychédéliques. Ici, des agents pharmacologiques, dont l'action thérapeutique précise est encore mal comprise, semblent induire des améliorations rapides et durables des troubles de l'usage de substances (36). Ainsi, le fait qu'une proportion importante d'individus sorte de l'addiction, et cela avec ou sans soutien professionnel, suggère qu'il existe une pluralité de chemins vers le rétablissement. Aussi, à l'instar de la rechute qui est modélisée chez l'animal pour en comprendre la neurobiologie, nous proposons que ces cas de rétablissement pourraient, eux aussi, inspirer de futurs travaux précliniques.

2.2. Neurobiologie clinique du rétablissement

Les études d'imagerie cérébrale ont permis de mettre en lumière de nombreuses altérations cérébrales présentes chez les individus souffrant de TUD (37). Partant de ce principe, des travaux ont cherché à évaluer si les individus abstinents montrent, eux aussi, des signes physiologiques objectifs associés à l'abstinence. Un ensemble de travaux effectués en ce sens montre qu'alors que les personnes souffrant de TUD présentent une réduction du volume de substance grise et de substance blanche ainsi qu'une altération de l'activité cérébrale (38-42), l'abstinence est généralement associée à une restauration des atteintes morphologiques et une récupération (voire une augmentation) de l'activité cérébrale (40, 43). Des études comparant ces changements à travers différents types d'addiction (alcool, tabac, marijuana, cocaïne, héroïne) ont mis en évidence une récupération de la densité de matière grise et une amélioration de l'activité corticale cingulaire, frontale et préfrontale communes à toutes les drogues (43). Ces améliorations sont également retrouvées au niveau des noyaux caudés et putamen, du cervelet et du cortex occipital et pariétal (43). Une méta-analyse a corroboré ces résultats en montrant que, indépendamment du type de drogue, les jeunes adultes répondant positivement aux thérapies montraient des améliorations de l'activité au niveau du cortex cingulaire antérieur, du gyrus frontal inférieur, du gyrus supramarginal, du gyrus temporal moyen, du précuneus et du putamen (44). Enfin, une étude longitudinale sur des personnes abstinentes à la cocaïne montre une activation du mésencéphale, du thalamus et du striatum ventral lors d'une tâche d'anticipation de récompense monétaire reflétant une augmentation de l'effort attentionnel qui était mesuré jusqu'à un an après le début de l'abstinence (45). Des techniques récentes d'analyse des données d'imagerie cérébrale ont également montré des évolutions dans la connectivité cérébrale entre le développement d'un TUD et son rétablissement. Ainsi, l'addiction à la cocaïne semble reposer sur une baisse de connectivité entre les régions cérébrales impliquées dans le traitement de la récompense (striatum ventral, cortex orbitofrontal, insula), alors que l'abstinence semble être associée à un rétablissement de cette connectivité (46). De même, des études suggèrent que le développement d'un TUD s'accompagne d'une réorganisation des circuits cérébraux favorisant les fonctions dépendantes des stimuli externes (majoritairement sous-corticales) au détriment d'un contrôle cognitif de haut niveau (majoritairement cortical). Là encore, ces déséquilibres de connectivité semblent s'améliorer avec l'apparition et le maintien durable d'une abstinence (47). D'autres travaux suggèrent que l'abstinence fait intervenir une réorganisation fonctionnelle impliquant une augmentation de la connectivité cortico-sous corticale (*top-down*) reflétant le développement de nouveaux comportements liés à la sobriété et une amélioration de leur contrôle, mais aussi d'une meilleure connectivité purement sous-corticale indiquant un accroissement de la motivation à rester abstinent (48). Aussi, lorsque les techniques d'imagerie sont appliquées à l'étude de l'abstinence, elles suggèrent que la rémission fait souvent intervenir un effort cognitif lisible neurobiologiquement permettant de restaurer et de rééquilibrer le traitement de la récompense, menant finalement à un retour à un fonctionnement cérébral comparable à celui d'un sujet naïf (8, 43). Outre la mise en lumière des changements cérébraux associés à l'abstinence, l'autre force de l'imagerie cérébrale est qu'elle permet d'évaluer directement les effets d'une thérapie sur le cerveau des patients. Chez des individus abstinents à l'héroïne, les thérapies de réévaluation cognitive des stimuli liés à la drogue (*cognitive reappraisal*) ont montré une

activation du cortex préfrontal ventromédial et du gyrus frontal inférieur, et les thérapies d'appréciation des stimuli liés à des activités alternatives (*savouring*) sont associées à une activation du cortex cingulaire antérieur (49). Dans les thérapies d'appréciation, l'augmentation progressive de l'activité du cortex cingulaire antérieur avec la durée du traitement suggère qu'un processus de retour progressif de l'intérêt pour des activités alternatives à la prise de drogues contribuerait au maintien de l'abstinence (49).

Ensemble, les données épidémiologiques et d'imagerie cérébrale chez l'humain montrent que l'abstinence et le rétablissement existent bien et que leur succès est visible au niveau neurobiologique. Ceci est encourageant pour inspirer de nouvelles pistes thérapeutiques. Cependant, la recherche clinique présente, elle aussi, certaines limitations. Les sujets inclus dans les études ont souvent un parcours de vie très varié, avec notamment des expositions à diverses drogues. De plus, les participants à ces études font généralement partie d'un programme de traitement et sont suivis régulièrement. Ceci exerce probablement une influence positive sur l'observance de leur traitement et leur motivation à rester abstinent. Une situation qui n'est pas partagée par l'ensemble des personnes souffrant de TUD. Enfin, du fait de la difficulté de suivre des individus sur des périodes très longues, ces études sont généralement conduites sur des personnes en phase précoce d'abstinence. Bien que très utiles, les données issues de ces populations ne rendent peut-être pas compte de l'ensemble des mécanismes à l'œuvre dans le rétablissement (8). Pour ces différentes raisons, et pour tenter d'évaluer certains détails mécanistiques moins accessibles chez l'humain avec les méthodes actuelles, nous proposons que des modèles animaux pourraient et devraient s'inspirer plus de la clinique pour étudier le rétablissement.

3. PEUT-ON MODÉLISER L'ABSTINENCE EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE ?

3.1. Modéliser les conséquences négatives précipitant l'abstinence

Un des moteurs principaux de la décision d'arrêter de consommer des drogues est l'apparition de conséquences négatives liées à la prise de drogue (50-52). Des conséquences directes sur la santé (surdoses, maladies cardiaques ou respiratoires, crises, etc.) ou plus indirectes (perte d'emploi, problèmes financiers, décès d'un partenaire lié à la drogue, arrestation, etc.) sont souvent mentionnées comme ayant causé un « choc » et une prise de conscience d'avoir « touché le fond » qui a conduit ou contribué à la résolution d'arrêter (53). Bien sûr, certaines de ces conséquences ne sont pas directement testables sur des modèles animaux (e.g., la perte d'un emploi). Néanmoins, les aspects négatifs liés à la prise de drogue sont régulièrement reproduits en associant à cette prise un stimulus négatif tel que des chocs électriques, un goût amer ajouté à une drogue consommée oralement, des puffs désagréables d'air, l'induction de malaises, etc. (8, 54). A noter, ces stimuli négatifs sont souvent nommés « punition » en recherche préclinique. Ce terme ne connote cependant aucune moralisation de la prise de drogue mais uniquement une relation entre une réponse comportementale et sa conséquence négative. Malgré la diversité des stimuli négatifs disponibles, la plupart des travaux tend à utiliser les chocs électriques comme punition pour la simplicité de leur usage (contrôle quantitatif de plusieurs variables : intensité, durée, délai, probabilité). De plus, ils s'appliquent facilement à tous les types de drogues, notamment celles prises par voie intraveineuse.

Le plus souvent, l'association d'une punition à la prise de drogue a été utilisée pour tenter de modéliser une prise de drogue compulsive (55-63) (mais voir aussi (64)). Le but étant ici de reproduire un symptôme clé de l'addiction : la prise de drogue malgré des conséquences négatives. Mais au-delà de la mise en lumière d'un sous-groupe d'individus dont la consommation persiste malgré la punition, ces expériences mettent également en lumière des animaux qui deviennent abstinents suite à l'introduction de la punition (62, 65-67). Ces travaux ont notamment permis d'isoler des cibles neurobiologiques associées à cette abstinence induite par la punition ou encore de distinguer des profils d'expression

de gènes et de marqueurs épigénétiques entre animaux sensibles et résistants à la punition (65). Par exemple, chez les sujets dont la consommation est sensible à la punition, des modifications dans la disponibilité de la chromatine favoriseraient l'expression de gènes associés à la plasticité neuronale (e.g., des neurotrophines, des protéines kinases activées par les mitogènes, ou encore des protéines kinases régulées par des signaux extracellulaires (65)), améliorant la morphologie neuronale et donc la flexibilité comportementale permettant de se détourner progressivement de la drogue. Ce type de résultats est prometteur et pourrait laisser entrevoir de nouvelles voies thérapeutiques à explorer. On peut néanmoins s'interroger sur la nature de l'abstinence chez les animaux sensibles à la punition. Dans la majorité des expériences, l'abstinence est décrite comme volontaire dans la mesure où les animaux cessent leur consommation pour éviter les chocs électriques. Mais de quelle situation de vie cette tâche cherche-t-elle à rendre compte ? Le plus souvent, la moitié, voire la totalité, des prises de drogue sont associées à une punition (54), ce qui est rarement le cas chez l'humain où les conséquences négatives sont plus rares et incertaines. Par ailleurs, dans certaines expériences, les animaux sont ensuite placés en abstinence forcée, dans leur cage de stabulation, hors de toute possibilité d'accéder à la drogue. Enfin, on note souvent une chute quasi immédiate de la prise de drogue chez les individus sensibles à la punition, ce qui ne correspond pas vraiment à la grande difficulté que les personnes avec TUD ont à s'abstenir, même après avoir expérimenté des conséquences négatives. En effet, on peut questionner la validité de l'état d'addiction d'un individu qui cesserait sa consommation de drogue dès la survenue des premières conséquences négatives. Pour pouvoir modéliser l'abstinence de manière plus probante, il est donc important de pouvoir modéliser au mieux l'addiction. Par ailleurs, l'utilisation d'une seule intensité de punition, fixée par l'expérimentateur, introduit un élément arbitraire dans la sélection des animaux sensibles et résistants à la punition (54). Un choc fixe n'aura en effet pas la même valeur pour chaque animal et le même animal répondra différemment à différentes intensités. Ce point est important car nombre d'individus souffrant de TUD font l'expérience de plusieurs épisodes négatifs dont seulement certains seront source d'arrêt de la consommation. Il sera donc important de développer un modèle animal d'abstinence où chaque individu sera exposé à une intensité calibrée individuellement pour précipiter l'abstinence (e.g., (68)). De même, ce type d'approche pourra être utile dans l'étude de la rechute. En effet, on peut imaginer qu'un animal nécessitant une intensité plus élevée pour stopper sa prise de drogue, présentera plus de risque de rechute. Inclure ce type de critère dans les procédures de sélection des individus sensibles *vs* résistants à la punition pourrait enrichir la spécificité et la pertinence du criblage pour les études neurobiologiques sur l'abstinence précipitée par les conséquences négatives. En résumé, pour être les plus efficaces possible, les modèles d'abstinence chez l'animal doivent pouvoir proposer un événement négatif individuellement pertinent, chez des animaux qui montrent des signes d'une consommation addictive.

Un autre aspect souvent observé chez les personnes souffrant de TUD mais qui n'est pas souvent pris en compte en recherche préclinique, est le fait que les individus font régulièrement face à divers événements négatifs liés à leur prise de drogue, potentiellement sources de souffrance, mais qui ne les conduisent pas directement à initier une abstinence. De même, comme mentionné précédemment, l'abstinence durable n'est observée qu'après 2 à 5 épisodes de rechute en moyenne (7). Ceci implique que chez ces individus, l'abstinence est l'aboutissement, en partie, d'un apprentissage. Faire l'expérience de souffrances répétées peut avoir un effet cumulatif influençant la fermeté de la résolution de stopper la consommation. Dans ce cas, il est envisageable que même des événements négatifs de gravité moindre, lorsqu'ils se somment à des événements plus graves, participent au sentiment d'avoir « touché le fond ». Des travaux récents de notre laboratoire ont, en partie, illustré ce phénomène chez le rat. Des animaux avec une expérience prolongée de prise de cocaïne ne modifient pas leur comportement lorsque celle-ci est associée à un très faible choc électrique (0,1 mA) mais la réduisent drastiquement lorsqu'elle est associée à un choc électrique de plus forte intensité (0,7 mA). De manière intéressante, après avoir fait l'expérience de cette intensité élevée, les animaux deviennent sensibles à l'intensité qui était auparavant inoffensive et se mettent à réduire leur consommation en réaction à cette intensité (69). Ce type de procédure permet ainsi d'interroger les mécanismes de l'effet cumulatif des conséquences négatives sur la prise de

drogue. De même, questionner la robustesse de la résistance de la consommation à la punition (i.e., sa stabilité au cours du temps) chez les individus initialement résistants peut aussi apporter des informations importantes. En moyenne, ce phénotype est établi après moins de 7 jours d'exposition à la punition (54). Des protocoles proposant des expositions plus longues pourraient mettre en évidence des évolutions individuelles plus complexes. Là encore, l'effet cumulatif ou la simple répétition de la punition pourrait progressivement altérer la valeur de la drogue et conduire éventuellement à l'abstinence. Explorer les mécanismes neuronaux de ces changements comportementaux pourrait être très informatif. Enfin, avoir fait l'expérience de la difficulté d'arrêter permet aux individus souffrant de TUD de mieux connaître les conduites qui favorisent leur force ou leur fragilité. Ainsi, au-delà de l'impression d'échec que peut parfois revêtir la rechute, c'est en connaissant précisément la difficulté de l'abstinence que certaines personnes arrivent à se rétablir (18, 70). Ce processus chez l'animal a occasionnellement été approximé en induisant une répétition de phases d'abstinence et de rechute ((69, 71, 72) voir aussi (73)). En résumé, en clinique comme en préclinique, avoir des individus qui rechutent à un moment précis ne signifie pas nécessairement qu'ils rechuteront à nouveau et que cet épisode de rechute restera sans bénéfice ultérieur pour une abstinence future. Ici, les modèles animaux peuvent s'avérer utiles pour comprendre plus précisément, dans un environnement contrôlé, le rôle des facteurs associés aussi bien à la rechute qu'à l'abstinence.

Outre la question de la robustesse de la résistance à la punition, on peut également interroger la robustesse de sa sensibilité et donc celle de l'abstinence, dans les modèles animaux. En effet, dans les tests classiques de discrimination de sous-populations, après avoir été catégorisés comme abstinent, les animaux sont rarement réexposés à la drogue sans conséquences négatives. Nous avons montré précédemment que des individus qui stoppent leur prise de drogue lorsqu'elle est punie, et qui montrent ensuite une sensibilisation à la punition, reprennent cependant leur consommation initiale rapidement après la disparition des conséquences négatives (69). Et en effet, quelles sont les chances pour qu'un individu maintienne son abstinence s'il est quotidiennement confronté à l'environnement dans lequel il a toujours consommé de la drogue avec un accès libre à celle-ci ? Un des éléments facilitateur de l'abstinence souvent mentionné, bien que non décisif, est un changement important dans la vie quotidienne. Un nouvel emploi, un déménagement dans une nouvelle ville, une nouvelle relation, la naissance d'un enfant, par exemple, peuvent constituer des événements enrichissants qui contribuent à détourner certaines personnes de la drogue (31, 74). Aussi, tester les animaux dans un nouveau contexte ou avec des récompenses alternatives pourrait limiter la rechute et ainsi donner lieu à une abstinence plus durables. Ce type de rechute a notamment été mis en lumière dans des expériences dites de « résurgence ». Ici, chez des animaux ayant une prise stable de cocaïne, la drogue est ensuite associée à un choc électrique, tandis qu'une récompense alimentaire alternative est proposée. Sans surprise, les rats cessent de consommer la drogue et se tournent vers la récompense alternative. Cependant, lorsque les animaux sont testés en extinction sans alternative et sans punition, la recherche de drogue resurgit, montrant l'importance de ces deux facteurs dans le maintien de l'abstinence (75). L'influence des alternatives seules est, quant à elle, illustrée dans les expériences de choix entre la drogue et d'autres récompenses (typiquement une récompense sucrée) et montre que la majorité des animaux stoppe de consommer de la drogue au profit de la récompense alternative (76-78). Naturellement, ce type de paradigme s'est montré pertinent comme modèle d'abstinence volontaire et a permis d'isoler des mécanismes cellulaires impliqués dans la rechute (79, 80). Ces résultats soulignent une nouvelle fois l'importance des alternatives à la drogue dans le maintien de l'abstinence et proposent un modèle se rapprochant des thérapies de gestion des contingences (79). Cependant, les données montrent que, quel que soit le niveau d'exposition passée à la cocaïne, la grande majorité des animaux se détourne très rapidement de celle-ci lorsqu'une alternative est disponible (77, 81). Une nouvelle fois, il peut être intéressant de questionner la nature d'une prise de drogue qui semble aussi labile, même après usage prolongé. Évaluer des différences interindividuelles sur le temps nécessaire pour se détourner de la drogue pourrait apporter des informations nouvelles.

Comme mentionné précédemment, les répercussions de la prise répétée de drogues sur la santé peuvent conduire bon nombre d'individus à stopper ou réduire leur consommation. Une des hypothèses avancées, pour les personnes qui souffrent de TUD, serait qu'une altération du traitement de l'information entre l'action et ses conséquences impacterait les comportements liés à la drogue (82). En effet, les conséquences sur la santé ne sont pas toujours immédiates, ni systématiques et cela pourrait affecter leur prise en compte. Des expériences chez le rat et chez l'humain montrent que lorsque la punition est délivrée de manière retardée et/ou incertaine, cela augmente la résistance à la punition, probablement en augmentant la difficulté de l'apprentissage de la contingence entre l'action et la punition (83-85). De manière intéressante, chez les personnes initialement résistantes à la punition, la plupart d'entre elles change leur comportement après avoir reçu verbalement des informations claires sur la contingence, alors qu'une minorité reste résistante (84). Il est évidemment difficile de savoir si cela est retrouvé dans les modèles animaux du fait de l'impossibilité de transmettre verbalement des informations ou d'avoir un retour explicite (86). Néanmoins, cela permet de relativiser la majorité des modèles animaux qui associent, presque systématiquement et immédiatement, une punition à la prise de drogue (54). Proposer des paradigmes qui associent moins étroitement les conséquences négatives à la prise de drogue pourrait ainsi apporter des informations importantes sur les mécanismes cérébraux de cet élément clé du TUD. De même, d'autres éléments liés à la temporalité méritent d'être considérés. Bien que certains événements, du fait de leur charge négative importante, peuvent être à l'origine d'un changement, leur capacité à soutenir une abstinence durable peut s'estomper avec le temps. Les circonstances qui ont conduit à « toucher le fond » peuvent progressivement perdre de leur poids face à un désir de consommer de la drogue qui, lui, ne faiblit pas au même rythme. Des travaux récents ont montré que les souvenirs liés à la prise de drogue subissent une phase de consolidation, impliquant le cortex pré-linguistique et l'amygdale basolatérale, qui augmente leur stabilité et leur intensité (87). Ces mécanismes pourraient notamment être à l'origine du phénomène d'incubation du *craving* dans lequel la recherche de drogue, et donc la rechute, augmente avec le temps d'abstinence (88). Ainsi, des travaux chez le Rat font état d'une recherche de drogue après abstinence plus forte lorsque celle-ci est mesurée plusieurs semaines après l'exposition à la punition par rapport à une mesure avec une abstinence courte (58, 67) (mais voir aussi (89)). D'autres études montrent qu'après une phase d'abstinence, la prise de métamphétamine associée à un choc électrique apparaît chez des animaux qui étaient auparavant sensibles à la punition (90), illustrant une fois de plus l'impact de l'incubation du *craving*, même en présence de conséquences négatives. Il est cependant important de mentionner qu'à l'instar des souvenirs liés à la drogue, les souvenirs associés à la punition subissent eux aussi une incubation. Des travaux princeps ont ainsi montré qu'une aversion conditionnée à un goût était plus forte lorsqu'elle était mesurée à des intervalles post-conditionnement longs (91). Des observations comparables ont été faites pour le conditionnement de peur, avec des aversions graduellement plus fortes avec le passage du temps (92). Cependant, des travaux plus récents montrent que des rats ayant une consommation d'alcool importante montrent une incubation du souvenir de la punition plus faible (93). Cela suggère qu'en fonction de certains facteurs, l'incubation de souvenirs appétitifs et aversifs peut entrer en compétition pour façonner les comportements ultérieurs. Ainsi, des stratégies diminuant sélectivement l'incubation du souvenir lié à la drogue pourraient s'avérer efficaces dans le traitement du TUD.

3.2. Modéliser le soutien social

Outre les conséquences négatives, un autre facteur puissant dans l'initiation et le maintien de l'abstinence est le soutien social et plus largement les interactions sociales (52). En effet, les personnes qui réussissent à se rétablir d'un TUD sans aide formelle possèdent un « capital social » plus élevé et font état d'une situation professionnelle et financière satisfaisante ou de relations stables (50, 94). Ces aspects sont évidemment difficiles à modéliser chez l'animal, mais l'intérêt pour la dimension sociale dans le développement de l'abstinence a gagné en popularité ces dernières années (95). Notamment, des modèles d'abstinence volontaire basés sur le choix entre la drogue et une brève interaction sociale

montrent que même après une exposition de plusieurs semaines à la cocaïne, la méthamphétamine ou l'héroïne, la quasi-totalité des animaux se détourne rapidement de la drogue au profit de l'interaction sociale (96, 97). Similaire aux approches de renforcement communautaire chez l'humain, cette abstinence volontaire induite socialement réduit considérablement, voire empêche, « l'incubation du *craving* » généralement observée après une période prolongée d'abstinence forcée (95). Ce type de modèle a, par exemple, permis de mettre en lumière des populations neuronales spécifiques, notamment les neurones positifs à la protéine kinase C δ dans la partie latérale du noyau central de l'amygdale, dans l'abstinence induite par l'interaction sociale (98). De même, il permet de pointer les différences entre les circuits neuronaux impliqués dans les modèles classiques d'abstinence forcée et ceux qui soutiennent l'abstinence volontaire (97, 98). Il est intéressant de noter que, lors d'un choix entre l'alcool et l'interaction sociale, les rats n'ont pas arrêté de consommer de l'éthanol, mais ont au contraire montré une préférence pour l'alcool plutôt que pour les récompenses sociales (99, 100). Cette préférence pour la drogue a aussi été retrouvée pour des doses élevées de remifentanyl, un opioïde à action rapide (101). Comprendre les spécificités liées à ces substances pourrait renseigner sur les mécanismes neurobiologiques qui soutiennent la prise de drogue aux dépens de toute autre activité récompensante. Comparer l'émergence de la préférence sociale en fonction de la dose de drogue disponible lors du choix pourrait apporter de nouvelles informations à ce sujet. Ainsi, trouver des traitements qui diminuent l'action ou la perception de la drogue pourrait permettre la réémergence de la préférence pour l'interaction sociale.

Par ailleurs, l'environnement social impacte la prise de drogue. Selon la substance, la consommation peut être facilitée par les pairs et/ou certains contextes sociaux (par exemple, les bars, les fêtes). À l'inverse, certaines personnes préfèrent consommer des drogues isolément pour éviter la stigmatisation sociale et/ou pour se sentir en sécurité (70, 102, 103). Ainsi, des expériences dans lesquelles des animaux s'auto-administrent de la drogue en présence d'un congénère ont mesuré l'impact de l'interaction sociale au moment de la prise de drogue. À l'image de ce qui est observé chez les personnes souffrant de TUD, les résultats ont montré que la présence d'un congénère peut aussi bien exacerber qu'atténuer la consommation (104). Il est également important de noter que, chez le Rat, les opiacés comme l'héroïne sont davantage consommés dans un environnement familier (i.e., les cages d'élevage) alors que les stimulants comme la cocaïne sont consommés en plus grande quantité dans un environnement nouveau (105). Mieux comprendre les paramètres environnementaux précis et les mécanismes associés à ces comportements opposés pourrait renseigner sur les conditions à la fois d'entrée et de sortie de l'addiction. De même, le contexte social qui suit la prise de drogue (par exemple, lors du retour à la maison) peut influencer les futures consommations de drogue et, à terme, la rechute ou l'abstinence. Nous avons modélisé ce phénomène, en mesurant l'impact du stress lié à la défaite sociale sur la consommation de cocaïne chez des souris élevées individuellement ou en groupe. Les résultats ont révélé que les souris sensibles au stress acquièrent plus rapidement l'auto-administration de cocaïne (et sont donc exposées plus longtemps à une forte consommation de cocaïne) lorsqu'elles sont isolées socialement, comparativement aux souris vivant avec des congénères consommateurs de drogue entre les séances d'administration (106). Dans une certaine mesure, cela s'apparente à des données chez l'humain montrant que les consommateurs d'alcool qui n'ont jamais tenté d'arrêter disposaient de moins de ressources psychosociales (soutien social, stratégies d'adaptation, estime de soi) et avaient commencé à boire plus tôt, et donc avaient consommé de l'alcool durant une plus longue période, comparativement à ceux qui sont parvenus à une rémission (50). De plus, les souris stressées et isolées socialement présentaient une recherche de cocaïne induite par le stress plus importante que les souris stressées vivant en groupe (106). En réduisant les possibilités de gestion du stress, des facteurs tels que l'isolement social peuvent accélérer le développement d'une consommation pathologique et ainsi compliquer l'abstinence. Ce type de modèles pourrait s'avérer utile pour mieux comprendre comment le soutien social influence les adaptations neurobiologiques aux drogues.

En résumé, bien que les modèles précliniques évaluant le rôle de l'environnement social dans le développement du TUD ou l'émergence de l'abstinence sont encore peu nombreux, ils montrent déjà à quel point ces facteurs sont importants. Ceci n'est pas surprenant compte tenu de l'importance des interactions sociales aussi bien chez l'humain que chez le rongeur (107, 108). Les drogues, comme les interactions sociales, activent le circuit de la récompense (109, 110), il est donc concevable que ces deux facteurs puissent entrer en compétition pour façonner son fonctionnement et guider les comportements vers, ou loin de la consommation de drogues. Un soutien social proposé au moment opportun, par des proches ou par une équipe soignante, pourrait ainsi faire pencher la balance en faveur de l'abstinence en retirant à la drogue le caractère central qu'elle a acquise avec le développement d'un TUD (8). En continuant de s'inspirer de la clinique, les modèles animaux pourraient contribuer à une meilleure compréhension des facteurs et des mécanismes qui permettent de diminuer la valeur de la drogue tout en améliorant l'efficacité du soutien social et d'augmenter ainsi les bénéfices pour le rétablissement.

4. CONCLUSION : UN INTÉRÊT A MODÉLISER L'ABSTINENCE

L'addiction est souvent représentée par un cycle négatif (10) duquel il est difficile, voire impossible, de s'échapper sans aide ou intervention extérieure. Cette vision a inspiré et continue d'inspirer de nombreuses études précliniques évaluant les mécanismes de la consommation compulsive de drogue, du *craving* et de la rechute. Les données neurobiologiques issues de ces travaux représentent des pistes importantes pour mieux comprendre les processus de l'addiction, avec l'espoir un jour de pouvoir proposer de meilleurs traitements qui cibleraient spécifiquement ces différentes étapes et symptômes. Mais on tend trop souvent à négliger le fait que ce cycle peut parfois s'ouvrir et libérer ainsi certains individus (8). Ces individus constituent une source privilégiée d'informations pour comprendre comment le cerveau s'adapte pour permettre l'abstinence et le rétablissement. Les études cliniques d'imagerie pointent les zones cérébrales et les circuits neuronaux mobilisés par certaines thérapies et associés à l'abstinence (49, 111, 112). Ces informations pourront peut-être inspirer de nouvelles approches thérapeutiques et suivre leur efficacité et/ou leur progression. Cependant, bien que la recherche clinique offre une fenêtre directe sur le TUD et son rétablissement, elle possède également ses limites. Il est généralement difficile d'obtenir des données longitudinales qui permettraient de suivre l'évolution des signatures cérébrales avant, pendant et après l'établissement de l'abstinence chez un même individu. La « mortalité expérimentale » peut être élevée et le suivi à long terme (après rétablissement) est souvent difficile. L'utilisation d'approches transversales permet de comparer ces différents stades en évaluant des individus à chacun de ces paliers mais, en contrepartie, perd en précision du fait des variabilités inter-individuelles.

Bien qu'ayant leurs propres limites, les modèles précliniques pourraient s'avérer ici très utiles, en complément des recherches cliniques. Ils offrent un contrôle élevé des conditions d'exposition à la drogue, des points temporels au cours desquels les mesures sont effectuées ainsi que des paramètres évalués. De même, les modèles animaux permettent des mesures sophistiquées à plusieurs niveaux (molécules, cellules, circuits, etc.) qui sont difficilement envisageables chez l'humain. Cependant, pour être utiles, il faut que ces modèles précliniques soient les plus pertinents possible. Malheureusement, les modèles actuels ne sont que rarement élaborés dans le but d'étudier l'abstinence. L'utilisation d'animaux sensibles à la punition, par leur rapidité à cesser toute prise de drogue, ne reflète peut-être pas de manière suffisamment pertinente la difficulté à développer et maintenir une abstinence. Il en va de même pour les modèles de choix dits « d'abstinence volontaire » qui souffrent des mêmes limites et qui font intervenir des mécanismes qui ne sont potentiellement pas directement transposables à la clinique (113). Aussi, pour augmenter leur pertinence, les modèles visant à étudier directement les mécanismes de l'abstinence se doivent 1) d'être spécifiquement élaborés dans ce but, et 2) s'inspirer, autant que possible, de la réalité clinique.

Développer des modèles qui prennent en compte les facteurs menant à l'initiation de l'abstinence et/ou qui reflètent la difficulté de son maintien, apporteront des données potentiellement plus alignées avec les données cliniques. De plus, ces modèles pourraient participer au questionnement des critères thérapeutiques de la rémission et contribuer à repenser certaines voies thérapeutiques. En effet, le critère d'évaluation principal est souvent l'arrêt total de la prise de substance. Or il semblerait qu'une réduction significative de la consommation ou un retour à un usage contrôlé puisse être une porte de sortie valable ou même désirée par certaines personnes (114). Des manipulations précliniques qui entravent la rechute, même de manière incomplète, pourraient ainsi ouvrir de nouvelles pistes explorables en clinique. Enfin, les modèles précliniques récapitulant certaines observations d'imagerie réalisées chez l'humain, par exemple, bénéficieront d'une validité importante et seront plus à même à apporter des données pertinentes et inaccessibles en clinique. Riches de l'enseignement clinique, les modèles précliniques de l'abstinence pourront également orienter de nouvelles études d'imagerie fonctionnelle en isolant des circuits cérébraux ou des marqueurs de progression thérapeutique.

Les cas de rétablissement, spontanés ou non, offrent une opportunité unique d'observer les changements cérébraux qui y sont associés. En identifiant des régions cérébrales et réseaux neuronaux, les études cliniques nous indiquent un état neurobiologique à atteindre. Ce corpus de données, encore grandissant, constitue ainsi un pont entre recherche clinique et préclinique qui doit pouvoir s'ajouter aux travaux classiques sur le développement du TUD, permettant ainsi d'obtenir une vision plus complète de ce trouble.

Contribution des auteurs : Recherche bibliographique, ME et SHA.; écriture de l'article, ME.; relecture et correction de l'article, SHA.; supervision, ME et SHA.; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Ce travail a été financé par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Bordeaux, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-22-CE37-0004 pour M.E. et ANR-19-CE37-0013 pour S.H.A.) et IReSP/INCa (CAD-2025-384403 pour ME et SPAV1-22-003 pour S.H.A.).

Remerciements : Nous tenons à remercier la Dr Elodie Boissard et la Dr Magalie Lenoir pour leurs commentaires et suggestions lors de la préparation de ce manuscrit.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

5. REFERENCES

1. EMCDDA. Rapport européen sur les drogues 2022: Tendances et évolutions. Luxembourg: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies; 2022.
2. UNDOC. World Drug Report 2022: United Nations publication; 2022.
3. Schlag AK. Percentages of problem drug use and their implications for policy making: A review of the literature. Drug Science, Policy and Law. 2020;6:2050324520904540.
4. American-Psychiatric-Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
5. Brecht ML, Herbeck D. Time to relapse following treatment for methamphetamine use: a long-term perspective on patterns and predictors. Drug Alcohol Depend. 2014;139:18-25.
6. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA. 2000;284(13):1689-95.
7. Kelly JF, Greene MC, Bergman BG, White WL, Hoepfner BB. How Many Recovery Attempts Does it Take to Successfully Resolve an Alcohol or Drug Problem? Estimates and Correlates From a National Study of Recovering U.S. Adults. Alcohol Clin Exp Res. 2019;43(7):1533-44.
8. Engeln M, Ahmed SH. Remission from addiction: erasing the wrong circuits or making new ones? Nat Rev Neurosci. 2025;26(2):115-30.
9. Blithikioti C, Fried EI, Albanese E, Field M, Cristea IA. Reevaluating the brain disease model of addiction. Lancet Psychiatry. 2025;12(6):469-74.
10. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. N Engl J Med. 2016;374(4):363-71.

11. Pickard H. Is addiction a brain disease? A plea for agnosticism and heterogeneity. *Psychopharmacology* (Berl). 2022;239(4):993-1007.
12. Langlois E. Emprise, autonomie et épuisement éthique dans les sorties d'addiction. *Médecine et philosophie*. 2026;14(1):4-8.
13. O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. *Lancet*. 1996;347(8996):237-40.
14. White WL, Kelly JF. On the need and contents of a specific addiction recovery research agenda. *Addiction*. 2026;121(7):1633-42.
15. SAMHSA. SAMHSA's working definition of recovery 2012 [Available from: <https://store.samhsa.gov/sites/default/files/pep12-recdef.pdf>.
16. NIDA. About Recovery [Available from: <https://nida.nih.gov/research-topics/recovery#:~:text=Recovery%20is%20a%20process%20of,This%20is%20called%20remission>.
17. Diseases ICo. Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021.
18. Heyman GM. Quitting drugs: quantitative and qualitative features. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:29-59.
19. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America : the epidemiologic catchment area study* / edited by Lee N. Robins and Darrel A. Regier ; with foreword by Daniel X. Freedman. Robins LN, Regier DA, editors. New York : Toronto : New York: Free Press ; Collier Macmillan Canada ; Maxwell Macmillan International; 1991.
20. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
21. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
22. Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80(1):105-16.
23. Administration SAMHS. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2021 National Survey on Drug Use and Health. HHS Publication No PEP22-07-01-005, NSDUH Series H-57. 2022:64-72.
24. Fan AZ, Chou SP, Zhang H, Jung J, Grant BF. Prevalence and Correlates of Past-Year Recovery From DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(11):2406-20.
25. Jones CM, Noonan RK, Compton WM. Prevalence and correlates of ever having a substance use problem and substance use recovery status among adults in the United States, 2018. *Drug Alcohol Depend*. 2020;214:108169.
26. Day E, Manitsa I, Farley A, Kelly JF. The UK National Recovery Survey: nationally representative survey of people overcoming a drug or alcohol problem. *BJPsych Open*. 2024;10(2):e67.
27. Pongsavee K, Payakkakom A, Phukao D, Guadamuz TE. Natural recovery from alcohol: a systematic review of the literature 2006–2019. *Journal of Substance Use*. 2023;28(2):166-71.
28. Moos RH, Finney JW. Commentary on Lopez-Quintero et al. (2011): Remission and relapse - the Yin-Yang of addictive disorders. *Addiction*. 2011;106(3):670-1.
29. Klingemann H, Sobell MB, Sobell LC. Continuities and changes in self-change research. *Addiction*. 2010;105(9):1510-8.
30. Stall R, Biernacki P. Spontaneous remission from the problematic use of substances: An inductive model derived from a comparative analysis of the alcohol, opiate, tobacco, and food/obesity literatures. *International Journal of the Addictions*. 1986;21(1):1-23.
31. Sobell LC, Sobell MB, Toneatto T, Leo GI. What triggers the resolution of alcohol problems without treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(2):217-24.
32. Winick C. Maturing out of narcotic addiction. *Bulletin on narcotics*. 1962;14(1):1-7.
33. Waldorf D. Natural recovery from addiction: some social-psychological processes of untreated recovery. *Journal of Drug Issues*. 1983;13(2):237-80.
34. Witkiewitz K, Pfund RA, Tucker JA. Mechanisms of Behavior Change in Substance Use Disorder With and Without Formal Treatment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022;18:497-525.
35. Miller WR. The phenomenon of quantum change. *J Clin Psychol*. 2004;60(5):453-60.
36. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol*. 2019;33(9):1088-101.
37. Ceceli AO, Huang Y, Kronberg G, McClain N, King SG, Butelman ER, et al. The Impaired Response Inhibition and Salience Attribution Model of Drug Addiction: Recent Neuroimaging Evidence and Future Directions. *Annu Rev Psychol*. 2026;77(1):81-108.
38. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-69.

39. Maggioni E, Rossetti MG, Allen NB, Batalla A, Bellani M, Chye Y, et al. Brain volumes in alcohol use disorder: Do females and males differ? A whole-brain magnetic resonance imaging mega-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2023.
40. Parvaz MA, Rabin RA, Adams F, Goldstein RZ. Structural and functional brain recovery in individuals with substance use disorders during abstinence: A review of longitudinal neuroimaging studies. *Drug Alcohol Depend.* 2022;232:109319.
41. Spindler C, Mallien L, Trautmann S, Alexander N, Muehlhan M. A coordinate-based meta-analysis of white matter alterations in patients with alcohol use disorder. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):40.
42. Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;66:92-103.
43. Garavan H, Brennan KL, Hester R, Whelan R. The neurobiology of successful abstinence. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(4):668-74.
44. Hammond CJ, Allick A, Rahman N, Nanavati J. Structural and Functional Neural Targets of Addiction Treatment in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29(7):498-507.
45. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, Stevens MC, Pearlson GD, Carroll KM, et al. Neurofunctional Reward Processing Changes in Cocaine Dependence During Recovery. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(8):2112-21.
46. Costumero V, Rosell Negre P, Bustamante JC, Fuentes-Claramonte P, Adrian-Ventura J, Palomar-Garcia MA, et al. Distance disintegration characterizes node-level topological dysfunctions in cocaine addiction. *Addict Biol.* 2021;26(6):e13072.
47. Zilverstand A, Parvaz MA, Moeller SJ, Kalayci S, Kundu P, Malaker P, et al. Whole-brain resting-state connectivity underlying impaired inhibitory control during early versus longer-term abstinence in cocaine addiction. *Mol Psychiatry.* 2023;28(8):3355-64.
48. Yip SW, Scheinost D, Potenza MN, Carroll KM. Connectome-Based Prediction of Cocaine Abstinence. *Am J Psychiatry.* 2019;176(2):156-64.
49. Huang Y, Ceceli AO, Kronberg G, King S, Malaker P, Parvaz MA, et al. Association of Cortico-Striatal Engagement During Cue Reactivity, Reappraisal, and Savoring of Drug and Non-Drug Stimuli With Craving in Heroin Addiction. *Am J Psychiatry.* 2024;181(2):153-65.
50. Bischof G, Rumpf HJ, Hapke U, Meyer C, John U. Factors influencing remission from alcohol dependence without formal help in a representative population sample. *Addiction.* 2001;96(9):1327-36.
51. Pickard H, Ahmed SH. How do you know you have a drug problem? The role of knowledge of negative consequences in explaining drug choice in humans and rats. *Addiction and choice: Rethinking the relationship.* New York, NY, US: Oxford University Press; 2017. p. 29-48.
52. Scherbaum N, Specka M. Factors influencing the course of opiate addiction. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008;17 Suppl 1:S39-44.
53. Kirouac M, Frohe T, Witkiewitz K. Toward the Operationalization and Examination of "Hitting Bottom" for Problematic Alcohol Use: A Literature Review. *Alcoholism Treatment Quarterly.* 2015;33(3):312-27.
54. Engeln M, Ahmed SH. The multiple faces of footshock punishment in animal research on addiction. *Neurobiol Learn Mem.* 2024;213:107955.
55. Blackwood CA, McCoy MT, Ladenheim B, Cadet JL. Escalated Oxycodone Self-Administration and Punishment: Differential Expression of Opioid Receptors and Immediate Early Genes in the Rat Dorsal Striatum and Prefrontal Cortex. *Front Neurosci.* 2019;13:1392.
56. Chen BT, Yau HJ, Hatch C, Kusumoto-Yoshida I, Cho SL, Hopf FW, et al. Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature.* 2013;496(7445):359-62.
57. Kasantz F, Deroche-Gamonet V, Berson N, Balado E, Lafourcade M, Manzoni O, et al. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science.* 2010;328(5986):1709-12.
58. Krasnova IN, Gerra MC, Walther D, Jayanthi S, Ladenheim B, McCoy MT, et al. Compulsive methamphetamine taking in the presence of punishment is associated with increased oxytocin expression in the nucleus accumbens of rats. *Sci Rep.* 2017;7(1):8331.
59. Lesscher HM, Vanderschuren LJ. Compulsive drug use and its neural substrates. *Rev Neurosci.* 2012;23(5-6):731-45.
60. Pascoli V, Hiver A, Li Y, Harada M, Esmaeili V, Luscher C. Cell-type specific synaptic plasticity in dorsal striatum is associated with punishment-resistance compulsive-like cocaine self-administration in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(3):448-58.
61. Subu R, Jayanthi S, Cadet JL. Compulsive methamphetamine taking induces autophagic and apoptotic markers in the rat dorsal striatum. *Arch Toxicol.* 2020;94(10):3515-26.
62. Torres OV, Jayanthi S, McCoy MT, Cadet JL. Selective Activation of Striatal NGF-TrkA/p75NTR/MAPK Intracellular Signaling in Rats That Show Suppression of Methamphetamine Intake 30 Days following Drug Abstinence. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(3):281-90.
63. Vendruscolo LF, Barbier E, Schlosburg JE, Misra KK, Whitfield TW, Jr., Logrip ML, et al. Corticosteroid-dependent plasticity mediates compulsive alcohol drinking in rats. *J Neurosci.* 2012;32(22):7563-71.
64. George O, Ahmed SH, Gilpin NW. Are we compulsively chasing rainbows? Neuropsychopharmacology. 2022.

65. Cadet JL, Patel R, Jayanthi S. Compulsive methamphetamine taking and abstinence in the presence of adverse consequences: Epigenetic and transcriptional consequences in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;179:98-108.
66. Jayanthi S, Peesapati R, McCoy MT, Ladenheim B, Cadet JL. Footshock-Induced Abstinence from Compulsive Methamphetamine Self-administration in Rat Model Is Accompanied by Increased Hippocampal Expression of Cannabinoid Receptors (CB1 and CB2). *Mol Neurobiol.* 2022;59(2):1238-48.
67. Krasnova IN, Marchant NJ, Ladenheim B, McCoy MT, Panlilio LV, Bossert JM, et al. Incubation of methamphetamine and palatable food craving after punishment-induced abstinence. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(8):2008-16.
68. Desmercieres S, Lardeux V, Longueville JE, Hanna M, Panlilio LV, Thiriet N, et al. A self-adjusting, progressive shock strength procedure to investigate resistance to punishment: Characterization in male and female rats. *Neuropharmacology.* 2022;220:109261.
69. Durand A, Girardeau P, Freese L, Ahmed SH. Increased responsiveness to punishment of cocaine self-administration after experience with high punishment. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(2):444-53.
70. Burman S. The challenge of sobriety: natural recovery without treatment and self-help groups. *J Subst Abuse.* 1997;9:41-61.
71. Schepers ST, Bouton ME. Effects of reinforcer distribution during response elimination on resurgence of an instrumental behavior. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn.* 2015;41(2):179-92.
72. Pelloux Y, Hoots JK, Cifani C, Adhikary S, Martin J, Minier-Toribio A, et al. Context-induced relapse to cocaine seeking after punishment-imposed abstinence is associated with activation of cortical and subcortical brain regions. *Addict Biol.* 2018;23(2):699-712.
73. Shahan TA, Browning KO, Nall RW. Resurgence as Choice in Context: Treatment duration and on/off alternative reinforcement. *J Exp Anal Behav.* 2020;113(1):57-76.
74. Cunningham JA, Blomqvist J, Koski-Jännes A, Cordingley J. Maturing out of drinking problems: Perceptions of natural history as a function of severity. *Addiction Research & Theory.* 2005;13(1):79-84.
75. Nall RW, Shahan TA. Resurgence of punishment-suppressed cocaine seeking in rats. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2020;28(3):365-74.
76. Augier E, Barbier E, Dulman RS, Licheri V, Augier G, Domi E, et al. A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward. *Science.* 2018;360(6395):1321-6.
77. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One.* 2007;2(8):e698.
78. Lenoir M, Cantin L, Vanhille N, Serre F, Ahmed SH. Extended heroin access increases heroin choices over a potent nondrug alternative. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(7):1209-20.
79. Venniro M, Caprioli D, Zhang M, Whitaker LR, Zhang S, Warren BL, et al. The Anterior Insular Cortex-->Central Amygdala Glutamatergic Pathway Is Critical to Relapse after Contingency Management. *Neuron.* 2017;96(2):414-27 e8.
80. Reiner DJ, Lofaro OM, Applebey SV, Korah H, Venniro M, Cifani C, et al. Role of Projections between Piriform Cortex and Orbitofrontal Cortex in Relapse to Fentanyl Seeking after Palatable Food Choice-Induced Voluntary Abstinence. *J Neurosci.* 2020;40(12):2485-97.
81. Cantin L, Lenoir M, Augier E, Vanhille N, Dubreucq S, Serre F, et al. Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS One.* 2010;5(7):e11592.
82. McNally GP, Jean-Richard-Dit-Bressel P, Millan EZ, Lawrence AJ. Pathways to the persistence of drug use despite its adverse consequences. *Mol Psychiatry.* 2023.
83. Jean-Richard-Dit-Bressel P, Lee JC, Liew SX, Weidemann G, Lovibond PF, McNally GP. Punishment insensitivity in humans is due to failures in instrumental contingency learning. *Elife.* 2021;10.
84. Jean-Richard-Dit-Bressel P, Lee JC, Liew SX, Weidemann G, Lovibond PF, McNally GP. A cognitive pathway to punishment insensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(15):e2221634120.
85. Jean-Richard-Dit-Bressel P, Ma C, Bradfield LA, Killcross S, McNally GP. Punishment insensitivity emerges from impaired contingency detection, not aversion insensitivity or reward dominance. *Elife.* 2019;8.
86. Jean-Richard-Dit-Bressel P, Gaetani K, Zeng L, Weidemann G, McNally GP. Translational research in punishment learning. *Behav Neurosci.* 2024.
87. Liu X, Lu T, Chen X, Huang S, Zheng W, Zhang W, et al. Memory consolidation drives the enhancement of remote cocaine memory via prefrontal circuit. *Mol Psychiatry.* 2024.
88. Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y. Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature.* 2001;412(6843):141-2.
89. Barnea-Ygaël N, Yadid G, Yaka R, Ben-Shahar O, Zangen A. Cue-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat "conflict model": effect of prolonged home-cage confinement. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;219(3):875-83.
90. Daiwile AP, McCoy MT, Ladenheim B, Subramaniam J, Cadet JL. Incubation of methamphetamine craving in punishment-resistant individuals is associated with activation of specific gene networks in the rat dorsal striatum. *Mol Psychiatry.* 2024.
91. Kraemer PJ, Roberts WA. The influence of flavor preexposure and test interval on conditioned taste aversions in the rat. *Learning and Motivation.* 1984;15(3):259-78.

92. Pickens CL, Golden SA, Adams-Deutsch T, Nair SG, Shaham Y. Long-lasting incubation of conditioned fear in rats. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):881-6.
93. Pajser A, Limoges A, Long C, Pickens CL. Individual differences in voluntary alcohol consumption are associated with conditioned fear in the fear incubation model. *Behav Brain Res*. 2019;362:299-310.
94. Granfield R, Cloud W. Social context and "natural recovery": the role of social capital in the resolution of drug-associated problems. *Subst Use Misuse*. 2001;36(11):1543-70.
95. Venniro M, Marino RAM, Chow JJ, Caprioli D, Epstein DH, Ramsey LA, et al. The Protective Effect of Social Reward on Opioid and Psychostimulant Reward and Relapse: Behavior, Pharmacology, and Brain Regions. *J Neurosci*. 2022;42(50):9298-314.
96. Venniro M, Panlilio LV, Epstein DH, Shaham Y. The protective effect of operant social reward on cocaine self-administration, choice, and relapse is dependent on delay and effort for the social reward. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2350-7.
97. Venniro M, Zhang M, Caprioli D, Hoots JK, Golden SA, Heins C, et al. Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models. *Nat Neurosci*. 2018;21(11):1520-9.
98. Venniro M, Russell TI, Ramsey LA, Richie CT, Lesscher HMB, Giovanetti SM, et al. Abstinence-dependent dissociable central amygdala microcircuits control drug craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(14):8126-34.
99. Augier G, Schwabl V, Lguensat A, Atudorei M, Iyere OC, Solander SE, et al. Wistar rats choose alcohol over social interaction in a discrete-choice model. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(7):1098-107.
100. Marchant NJ, McDonald AJ, Matsuzaki R, van Mourik Y, Schetters D, De Vries TJ. Rats choose alcohol over social reward in an operant choice procedure. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(4):585-93.
101. Chow JJ, Beacher NJ, Chabot JM, Oke M, Venniro M, Lin DT, et al. Characterization of operant social interaction in rats: effects of access duration, effort, peer familiarity, housing conditions, and choice between social interaction vs. food or remifentanyl. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(7):2093-108.
102. Mayock P, Butler S. "I'm always hiding and ducking and diving": The stigma of growing older on methadone. *Drugs: Education, prevention and policy*. 2022;29(2):139-49.
103. Papamihali K, Yoon M, Graham B, Karamouzian M, Slaunwhite AK, Tsang V, et al. Convenience and comfort: reasons reported for using drugs alone among clients of harm reduction sites in British Columbia, Canada. *Harm Reduct J*. 2020;17(1):90.
104. Strickland JC, Acuff SF. Role of social context in addiction etiology and recovery. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023;229:173603.
105. Caprioli D, Paolone G, Celentano M, Testa A, Nencini P, Badiani A. Environmental modulation of cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;192(3):397-406.
106. Engeln M, Fox ME, Lobo MK. Housing conditions during self-administration determine motivation for cocaine in mice following chronic social defeat stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):41-54.
107. Krach S, Paulus FM, Bodden M, Kircher T. The rewarding nature of social interactions. *Front Behav Neurosci*. 2010;4:22.
108. Schweinfurth MK. The social life of Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Elife*. 2020;9.
109. El Rawas R, Klement S, Kummer KK, Fritz M, Dechant G, Saria A, et al. Brain regions associated with the acquisition of conditioned place preference for cocaine vs. social interaction. *Front Behav Neurosci*. 2012;6:63.
110. Leong KC, Cox S, King C, Becker H, Reichel CM. Oxytocin and Rodent Models of Addiction. *Int Rev Neurobiol*. 2018;140:201-47.
111. Ceceli AO, Bradberry CW, Goldstein RZ. The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):276-91.
112. Joutsa J, Moussawi K, Siddiqi SH, Abdolahi A, Drew W, Cohen AL, et al. Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nat Med*. 2022;28(6):1249-55.
113. Canchy L, Girardeau P, Durand A, Vouillac-Mendoza C, Ahmed SH. Pharmacokinetics trumps pharmacodynamics during cocaine choice: a reconciliation with the dopamine hypothesis of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(2):288-96.
114. Amin-Esmaeili M, Farokhnia M, Mojtabai R, Leggio L, Johnson RM, Susukida R. Evaluating Reduced Use and Abstinence as Outcomes in Pharmacotherapy Trials for Stimulant Use Disorder: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *JAMA Psychiatry*. 2026.
115. Peyron E, Franck N, Labaume L, Rolland B. La réhabilitation psychosociale en addictologie. *L'Encéphale*. 2024;50(1):91-8.
116. Best D, Irving J, Albertson K. Recovery and desistance: what the emerging recovery movement in the alcohol and drug area can learn from models of desistance from offending. *Addiction Research & Theory*. 2017;25(1):1-10.