

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Enrichissement environnemental et addiction aux drogues : mécanismes, perspectives translationnelles et implications cliniques

Marcello Solinas^{1,2,*}, Armand Chatard^{2,3}, Claudia Chauvet^{2,3}, Nematollah Jaafari^{2,3}, Claire Lafay-Chebassier^{1,4,5}, Nathalie Thiriet¹

¹ Université de Poitiers, INSERM, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques LNEC U1084, 86073, Poitiers, France

² Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers, France

³ Université de Poitiers, Université de Tours, CNRS 7295, CeRCA, Poitiers, France

⁴ INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC 1402, Université de Poitiers, CHU Poitiers, Poitiers, France

⁵ Service de Pharmacologie Clinique et Vigilances, CHU Poitiers, Poitiers, France

* Correspondance : marcello.solinas@univ-poitiers.fr

Résumé : L'addiction résulte d'interactions complexes entre la génétique, l'exposition aux drogues et les conditions environnementales. Si la génétique ne peut actuellement pas être modifiée, et si limiter l'exposition aux drogues s'est révélé difficile, voire parfois contre-productif, les environnements, eux, peuvent être modifiés. Depuis les expériences pionnières du « Rat Park », l'enrichissement environnemental (EE) s'est imposé comme l'une des démonstrations précliniques la plus convaincante que ce levier fonctionne : des rongeurs hébergés dans des environnements stimulants consomment moins de drogue, rechutent moins, et certains effets protecteurs de l'EE persistent même après l'installation de l'addiction. Cette revue retrace comment l'EE agit comme un opposé fonctionnel du stress, en remodelant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la plasticité cérébrale et l'épigénome, et montre comment ces mécanismes éclairent des pratiques cliniques déjà en usage — communautés thérapeutiques, exercice physique, pleine conscience — sans qu'elles n'aient jamais été reconnues comme des formes d'EE. Nous présentons également deux avancées translationnelles récentes : une échelle mesurant l'enrichissement perçu chez l'humain, validée chez des fumeurs et des patients alcoolodépendants, et un essai contrôlé randomisé testant une intervention multisensorielle inspirée de l'EE dans le trouble sévère de l'usage de l'alcool. Au-delà du laboratoire, ces travaux invitent à repenser l'addiction comme une pathologie à la fois neurobiologique et environnemental — avec des implications immédiates pour la prévention de la rechute en pratique clinique, et des perspectives à plus long terme pour des stratégies combinant urbanisme, accès aux loisirs et enviromimétiques pharmacologiques.

Mots-clés : Addiction ; enrichissement environnemental ; rechute ; stress ; neuroplasticité

Abstract : Addiction depends on complex interactions between genetic background, drug exposure, and environmental conditions. Whereas genetic background cannot currently be modified, and limiting drug exposure has proven difficult and at times counterproductive, environments can be deliberately changed. Since the pioneering "Rat Park" experiments, environmental enrichment (EE) has emerged as one of the most powerful preclinical demonstrations that this lever works: rodents housed in stimulating environments take less drug, relapse less, and some of EE's protective effects persist even after addiction has already developed. This review traces how EE acts as a functional opposite of stress, reshaping the HPA axis, brain plasticity, and the epigenome, and shows how these mechanisms illuminate clinical practices already in use — therapeutic communities, exercise, mindfulness — that have never been formally recognized as forms of EE. We also present two recent translational advances: a scale measuring perceived enrichment in humans, validated in smokers and patients with severe alcohol use disorder, and a randomized controlled trial testing an EE-inspired multisensory intervention in severe alcohol use disorder. Beyond the laboratory, this work invites us to rethink addiction as both a neurobiological and an environmental disorder — with immediate implications for relapse prevention in clinical practice, and longer-term perspectives for strategies combining urban planning, access to enriching activities, and pharmacological enviromimetics.

Key-words : Addiction ; environmental enrichment ; relapse ; stress ; neuroplasticity

1. ADDICTION ET FACTEURS DE VULNERABILITE

L'addiction aux drogues est un trouble chronique récidivant caractérisé par une perte progressive du contrôle de la consommation de drogue (Koob et Volkow, 2016). Il est important de noter qu'il existe des différences interindividuelles significatives dans la vulnérabilité à l'addiction ; bien que de nombreuses personnes expérimentent des drogues à un moment de leur vie, seule une minorité développe l'usage compulsif qui définit les troubles addictifs (Swendsen et Le Moal, 2011).

Cette vulnérabilité différentielle résulte d'interactions complexes entre la génétique, les effets des drogues et l'environnement (Kreek et al., 2005). Bien que les facteurs génétiques puissent expliquer une part substantielle de cette vulnérabilité, il est évident que l'environnement — entendu au sens large des expériences de vie — joue un rôle dominant dans la détermination du risque d'addiction. Par exemple, des individus présentant un bagage génétique vulnérable peuvent ne pas développer d'addiction s'ils sont exposés à un environnement favorable, tandis que ceux dont le bagage génétique est présumé résilient peuvent malgré tout développer une addiction si leur environnement est défavorable. D'un point de vue pratique, la génétique ne peut actuellement pas être modifiée, mais les environnements peuvent l'être afin de réduire les risques d'addiction, ce qui fait de l'étude des déterminants environnementaux de l'addiction un axe de recherche aux retombées plus directement exploitables.

Cette brève revue explore comment l'enrichissement environnemental (EE), en tant qu'intervention environnementale modifiable, peut réduire la vulnérabilité à l'addiction et favoriser la rémission, ainsi que la manière dont ces connaissances peuvent éclairer utilement la pratique clinique et la recherche translationnelle.

2. ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL : DEFINITION PRATIQUE ET ENJEUX CONCEPTUELS

D'un point de vue pratique, l'EE peut être simplement défini comme le fait de fournir un environnement plus stimulant que les conditions standard d'hébergement des rongeurs en laboratoire. Cela consiste généralement à héberger les animaux dans des cages plus grandes, en groupes sociaux plus larges, avec des objets avec lesquels interagir, et souvent avec une roue permettant l'exercice physique (Kempermann, 2019; Nithianantharajah et Hannan, 2006; Rosenzweig et Bennett, 1996; Solinas et al., 2010).

D'un point de vue plus conceptuel, nous estimons que quatre facteurs principaux doivent être pris en compte pour comprendre ce qu'est l'EE et le transposer à la pratique clinique. Premièrement, l'EE constitue une stimulation active, car les animaux ne sont pas stimulés passivement mais ont accès à un environnement avec lequel ils peuvent interagir. Deuxièmement, les animaux en EE ont la possibilité de choisir d'interagir ou non avec leur environnement et leurs congénères, ainsi que le moment où ils le font. La capacité à choisir entre différentes options semble déterminante pour les effets de l'EE (Solinas et al., 2010), et, dans des contextes différents, les modèles de choix ont clairement démontré que, face à plusieurs options, les rats réduisent voire cessent complètement la prise de drogue (Ahmed et al., 2013). Troisièmement, afin de favoriser l'interaction avec l'environnement, les activités constituant l'EE doivent être gratifiantes (Solinas et al., 2010). Ce n'est que si les individus prennent plaisir à interagir avec l'environnement qu'ils s'y engageront volontairement et en tireront pleinement bénéfice. Quatrièmement, les objets et activités de l'EE doivent être perçus comme sûrs ; sinon, les animaux ne s'y engageront pas. Cela signifie que, les rongeurs étant souvent néophobes (craignant la nouveauté), ils doivent disposer du temps nécessaire pour s'habituer aux changements de leur environnement, une nouveauté excessive pouvant avoir des conséquences négatives (voir le stress chronique léger évoqué plus haut).

Dans l'ensemble, ces facteurs sont considérés comme conférant aux individus un sentiment de contrôle ou d'agentivité (« sense of agency ») sur leur propre expérience (Veissier et al., 2024). C'est probablement l'un des principaux enseignements de la recherche sur l'EE. En effet, l'enrichissement doit être envisagé comme un moyen de donner aux individus le pouvoir de façonner leurs propres expériences.

3. L'EE ET LA PROTECTION CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE L'ADDICTION

Alors que la plupart des études se sont concentrées sur les effets négatifs de l'environnement, notamment le stress, sur l'addiction (Sinha, 2024), un nombre croissant de données chez l'humain suggère que des conditions environnementales positives peuvent favoriser la résilience et réduire les risques d'addiction (Hsiung et al., 2022; Kodjo et Klein, 2002). Dans les modèles animaux, ces conditions environnementales positives peuvent être reproduites par l'EE (Kempermann, 2019; Nithianantharajah et Hannan, 2006; Rosenzweig et Bennett, 1996; Solinas et al., 2010).

Les premières études fondatrices sur ce sujet furent les célèbres expériences du « Rat Park » menées par Bruce Alexander à la fin des années 1970. Ces études ont montré que des rats hébergés en groupes dans de grandes cages consommaient moins de morphine (administrée par voie orale) que les animaux témoins (Alexander et al., 1981, 1978; Hadaway et al., 1979). Ces travaux étaient clairement en avance sur leur temps et n'ont pas été pleinement reconnus, en partie parce que la plupart des chercheurs critiquaient l'approche méthodologique (par exemple, des effectifs faibles, une administration orale forcée ou facilitée par du saccharose, et l'absence de données individuelles). De plus, les difficultés pratiques liées à la mise en œuvre de conditions d'hébergement de type Rat Park dans des laboratoires conventionnels ont probablement découragé les chercheurs de poursuivre ces travaux.

Il a ainsi fallu attendre les années 1990 et les travaux de Michael Bardo, fondés sur des protocoles d'enrichissement plus simples, pour que ce champ de recherche commence véritablement à se développer. Ces études ont mis en évidence les effets bénéfiques de l'EE sur la préférence de place conditionnée et la sensibilisation locomotrice induites par l'amphétamine et la morphine (Bardo et al., 1997, 1995; Bowling et al., 1993; Bowling et Bardo, 1994), puis, plus tard, par la nicotine (Green et al., 2003). Ce n'est toutefois qu'à partir des années 2000 que ces travaux se sont pleinement développés dans plusieurs laboratoires, dont le nôtre. Ils ont permis de répliquer les résultats initiaux, de les étendre à différentes drogues et à des approches d'auto-administration, et d'étudier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents (Bardo et al., 2001; El Rawas et al., 2009; Green et al., 2010; Solinas et al., 2009).

4. L'EE COMME TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX DROGUES

Alors que la recherche s'est initialement concentrée sur les effets préventifs de l'EE sur le développement de l'addiction, un aspect important, apparu surtout au cours des dernières décennies, concerne les effets thérapeutiques de la stimulation environnementale (Solinas et al., 2010, 2008). En effet, si comprendre comment prévenir l'addiction est essentiel pour orienter les décideurs politiques afin d'améliorer la vie des individus et réduire le risque d'addiction, ces connaissances laissent les professionnels de santé avec des outils limités pour traiter l'addiction une fois celle-ci installée, les rendant souvent démunis lorsque les individus venaient chercher de l'aide.

Dans cette optique, nous avons conçu une expérience simple utilisant une approche de préférence de place conditionnée (CPP) afin de déterminer si des animaux ayant déjà développé une addiction pouvaient bénéficier de l'EE et présenter un risque de rechute réduit (Solinas et al., 2008). Conformément à notre hypothèse, nous avons constaté que l'exposition à l'EE pendant les périodes d'abstinence bloquait complètement la recherche de cocaïne et la rechute induite par la cocaïne (Solinas et al., 2008). Cet effet était associé à une diminution de l'activation de plusieurs aires cérébrales à la suite de l'exposition à des contextes associés à la cocaïne (Solinas et al., 2008). Ces effets bénéfiques de l'EE sur la rechute ont rapidement été confirmés dans des modèles d'auto-administration plus pertinents sur le plan translationnel, et étendus à des drogues appartenant à différentes classes pharmacologiques (Barrera et al., 2021; Chauvet et al., 2012, 2009; Gauthier et al., 2017; Ma et al., 2016; Nicolas et al., 2022; Sikora et al., 2018; Thiel et al., 2009).

5. L'EE, UN OPPOSE FONCTIONNEL DU STRESS

De nombreuses données convergentes appuient fortement l'hypothèse selon laquelle le stress joue un rôle central dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les bénéfices de l'EE (Crofton et al., 2015; Segovia et al., 2009; Solinas et al., 2010). Bien que l'EE agisse sur une multitude de mécanismes cérébraux et corporels et affecte largement la plasticité cérébrale, nous-mêmes ainsi que d'autres auteurs avons proposé que — en particulier dans le contexte de l'addiction aux drogues — l'EE puisse exercer des effets fonctionnellement opposés à ceux du stress chronique (Solinas et al., 2010).

Cette idée rejoint l'hypothèse de l'« inoculation du stress » (Crofton et al., 2015; Segovia et al., 2009), selon laquelle l'EE expose les individus à des facteurs de stress légers et contrôlés (par exemple la nouveauté, l'activité physique et l'interaction sociale) qui activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et les systèmes d'éveil sans les submerger, ce qui entraîne un renforcement des mécanismes anti-stress. Tout comme la vaccination expose les individus à des fragments atténués de virus ou de bactéries pour provoquer une réaction immunologique légère et générer des anticorps, les composantes de l'EE pourraient agir comme des défis modérés qui entraînent le système de stress à répondre de manière plus adaptative. Sur le plan neurobiologique, cet « entraînement » est supposé améliorer l'efficacité de l'axe HPA, conduisant à un déclenchement plus rapide, une intensité plus faible et une résolution plus rapide des réponses cortisoliennes face aux futurs facteurs de stress. De telles adaptations pourraient également impliquer une modulation des systèmes de neurotransmetteurs, des facteurs de transcription, une augmentation de la neurogenèse hippocampique, etc., autant de processus souvent dérégulés dans l'addiction (Solinas et al., 2010).

6. L'EE ET L'EPIGENETIQUE

Les mécanismes épigénétiques — notamment la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les processus impliquant des ARN (tels que les miARN et les fragments d'ARNt) — régulent l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN sous-jacente (Borrelli et al., 2008). Ces mécanismes sont aujourd'hui reconnus comme une voie majeure par laquelle les expériences environnementales induisent des changements persistants dans le fonctionnement cérébral et le comportement, assurant ainsi la médiation des interactions gène-environnement largement documentées (Kubota et al., 2012; Sweatt, 2009). Il est important de noter que les drogues induisent une grande variété de modifications épigénétiques qui joueraient un rôle majeur dans la persistance de l'addiction (Robison et Nestler, 2011).

Dans ce cadre, il n'est pas surprenant que l'EE induise un large éventail de modifications épigénétiques, à la fois dans le cerveau et dans les systèmes périphériques (Baroncelli et al., 2010). Notamment, l'EE favorise des états de chromatine permissifs, tels qu'une acétylation accrue des histones, associés à une neuroplasticité renforcée (Baroncelli et al., 2010). De plus, il a été démontré que l'EE inverse les altérations épigénétiques induites par le stress (de Sousa Fernandes et al., 2024) et contrecarre même la dérive épigénétique associée au vieillissement (Zocher et al., 2021), ce qui souligne encore son potentiel en tant que puissant modulateur de la plasticité neuronale, de la résilience et du processus de rémission dans l'addiction.

7. IMITER L'EE PAR LA PHARMACOLOGIE : LES ENVIROMIMETIQUES

L'un des apports les plus concrets de la recherche sur l'EE est sa capacité à identifier des mécanismes cérébraux pouvant être ciblés pharmacologiquement pour favoriser le rétablissement de l'addiction (Solinas et al., 2020). En effet, l'EE permet d'identifier des voies neurobiologiques spécifiques — telles que l'augmentation de la neurogenèse hippocampique, la modulation des niveaux de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) et des altérations des mécanismes liés au stress — qui pourraient être reproduites par des interventions pharmacologiques.

Le concept d'enviromimétiques désigne des médicaments qui reproduisent les effets neurobiologiques et comportementaux de l'EE, offrant une alternative ou un complément pharmacologique aux interventions environnementales pour le traitement de troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'addiction (McOmish et Hannan, 2007; Solinas et al., 2020). Ces composés peuvent être soit de nouvelles molécules, soit des médicaments déjà existants repositionnés, tels que des antidépresseurs (par exemple la fluoxétine), des modulateurs des récepteurs NMDA (par exemple la D-cyclosérine), des inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), des statines, ou encore des modulateurs épigénétiques (Solinas et al., 2020).

Le développement des enviromimétiques est particulièrement précieux car l'EE lui-même, bien qu'efficace, présente des limites pratiques. En effet, l'EE nécessite un engagement actif de l'individu, qui peut être compromis dans l'addiction en raison d'une motivation ou d'une capacité réduite à interagir avec l'environnement. De plus, l'accès à l'EE peut être limité par des obstacles socio-économiques, géographiques ou logistiques. Les enviromimétiques pourraient ainsi permettre de reproduire certains effets bénéfiques de l'EE de façon standardisée et facilement déployable, notamment en complément de thérapies comportementales, environnementales ou pharmacologiques déjà

utilisées. Plus généralement, ces composés pourraient être plus efficaces lorsqu'ils s'inscrivent dans une stratégie thérapeutique multimodale, plutôt qu'en tant que solutions isolées, en potentialisant les prises en charge existantes.

8. IMPORTANCE DE L'EE POUR LA RECHERCHE SUR L'ADDICTION ET LA PRATIQUE CLINIQUE

L'EE offre des perspectives importantes sur les processus de l'addiction et le rôle des facteurs environnementaux dans la construction de la vulnérabilité et de la résilience. Il est à noter que de nombreux principes sous-tendant l'EE — stimulation sociale, activité physique, engagement cognitif et exposition à la nouveauté — sont déjà appliqués, au moins implicitement, par les cliniciens prenant en charge l'addiction. Par exemple, les communautés thérapeutiques (De Leon et Unterrainer, 2020) et la thérapie de milieu (Jones, 1968) intègrent des éléments de l'EE, tels que des interactions sociales structurées, des activités de développement de compétences et une stabilité environnementale, qui ont été associées à de meilleurs résultats dans les troubles liés à l'usage de substances. De même, les programmes de réadaptation professionnelle (Tkachuk et Martin, 1999) et les interventions fondées sur l'exercice physique (Lynch et al., 2013) s'alignent sur les principes de l'EE en favorisant l'engagement physique et cognitif dans le cadre du rétablissement.

La contribution distinctive de la recherche sur l'EE a donc moins consisté à découvrir de nouveaux principes qu'à construire un cadre expérimental rigoureux, fondé sur des études animales contrôlées, apportant un appui mécanistique neurobiologique à ces intuitions cliniques. En démontrant comment la stimulation environnementale peut moduler la plasticité cérébrale, la réactivité au stress et les systèmes de récompense, la recherche sur l'EE a validé et élargi les fondements scientifiques d'interventions jusque-là empiriques.

La recherche sur l'EE met également en lumière deux autres facteurs essentiels à prendre en compte pour ses effets : la régulation du stress et le sentiment de contrôle. Chez l'humain, ces principes pourraient être transposés au moyen de plusieurs approches comportementales, parmi lesquelles les interventions fondées sur la pleine conscience (*mindfulness*) constituent un candidat particulièrement prometteur. La pleine conscience partage des caractéristiques structurelles essentielles avec l'EE — elle implique un engagement cognitif actif, entraîne la capacité d'autorégulation et vise à réduire la réactivité au stress mal adaptée — et des données de plus en plus nombreuses montrent qu'elle produit des changements neurobiologiques qui se recoupent partiellement avec ceux observés sous EE, notamment des modifications accrues dans des régions cérébrales connues pour être affectées par l'EE et impliquées dans l'addiction (Tang et al., 2015). Ces parallèles suggèrent que la pleine conscience pourrait mobiliser certains des mécanismes sous-tendant les effets protecteurs de l'EE, bien que les données comparatives directes restent limitées et que l'hypothèse selon laquelle elle constituerait une forme d'« EE comportementale » n'ait pas encore été formellement testée.

Il est important de noter que, bien que toutes ces approches de stimulation environnementale — exercice physique, communautés thérapeutiques ou pleine conscience — produisent certains bénéfices contre l'addiction, leurs effets restent modérés. La recherche sur l'EE suggère que la combinaison de ces stimulations pourrait constituer une stratégie particulièrement prometteuse, produisant des effets synergiques et offrant une approche thérapeutique plus efficace de l'addiction. Par exemple, l'intégration de l'exercice physique, de l'entraînement cognitif, de l'interaction sociale et de techniques de régulation du stress au sein d'une intervention unifiée pourrait mieux reproduire la nature multimodale de l'EE observée dans les modèles animaux, renforçant ainsi son potentiel à réduire la rechute et à améliorer les résultats à long terme.

Forts de ces éléments, nous avons développé ces dernières années des approches translationnelles pour étudier les effets de l'EE sur l'addiction, qui seront détaillées dans les sections suivantes.

9. MESURER L'ENRICHISSEMENT CHEZ L'HUMAIN : L'ECHELLE D'ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL

Afin d'examiner si les effets protecteurs de l'EE observés dans les modèles animaux se retrouvent dans les populations humaines, nous avons développé un nouvel instrument d'auto-évaluation — l'échelle d'enrichissement environnemental (*Environmental Enrichment Scale*, EES) — conçu pour évaluer dans quelle mesure les individus perçoivent leur environnement quotidien comme stimulant et enrichissant (Barillot et al., 2025). L'EES capture les cinq dimensions de l'enrichissement perçu : l'activité physique, les relations sociales, l'immersion multisensorielle, les

activités culturelles et artistiques, ainsi que la passion et l'engagement au quotidien. L'échelle a démontré de bonnes propriétés psychométriques, notamment une forte cohérence interne et une bonne fiabilité test-retest sur un mois (Barillot et al., 2025).

L'EES a été administrée à deux échantillons distincts : des fumeurs réguliers et des patients hospitalisés pour un trouble sévère de l'usage de l'alcool. Dans les deux cas, les personnes percevant leur environnement comme plus stimulant présentaient des niveaux significativement plus faibles de comportements addictifs (Barillot et al., 2025). Pris ensemble, ces résultats fournissent des premières preuves que l'EE, tel que perçu subjectivement par les individus, est significativement associé à la sévérité de l'addiction et au risque de rechute, quelles que soient les substances et les populations concernées.

Ainsi, l'EES pourrait constituer un outil intéressant pour étudier le rôle des environnements positifs (et négatifs) aux différents stades de l'addiction, y compris la manière dont les traitements influencent l'EE perçu et ses conséquences sur l'addiction.

10. UN ESSAI CONTROLE RANDOMISE DE L'EE DANS LE TROUBLE SEVERE DE L'USAGE DE L'ALCOOL

Afin de tester directement si l'EE peut réduire la rechute en contexte clinique, nous avons conçu un essai contrôlé randomisé actuellement en cours au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers, en France (Barillot et al., 2023). L'étude (<https://clinicaltrials.gov: NCT05577741>) a recruté 135 patients hospitalisés pour un trouble sévère de l'usage de l'alcool (TUA), répartis de manière randomisée soit dans un groupe témoin recevant les soins standard, soit dans un groupe d'intervention renforcée recevant six séances d'EE de 40 minutes sur 2 semaines d'hospitalisation, en plus du traitement standard (Barillot et al., 2023).

L'intervention a été conçue pour transposer les composantes essentielles des paradigmes d'EE animaux — engagement actif, choix, récompense, contrôle du stress et sentiment de contrôle — en un protocole cliniquement réalisable, associant des exercices de pleine conscience réalisés dans un environnement de réalité virtuelle multisensorielle, un exercice physique et un entraînement cognitif simultanés. L'objectif principal est d'évaluer la rechute à deux semaines post-traitement, avec des objectifs secondaires s'étendant jusqu'à trois mois, incluant le craving, les compétences de pleine conscience et l'enrichissement environnemental perçu, mesuré par l'EES. L'étude est dimensionnée pour détecter une réduction cliniquement significative de la rechute d'au moins 25 %, et le recueil des données est désormais terminé. Cet essai constitue la première tentative de transposer de manière systématique l'approche multimodale de l'EE, validée dans la recherche préclinique sur l'addiction, en une intervention contrôlée chez l'humain. L'analyse des données est actuellement en cours, et nous espérons publier les résultats dans les mois à venir.

11. CONCLUSIONS

Les travaux passés en revue ici convergent vers un message translationnel clair : les conditions environnementales ne sont pas un simple bruit de fond dans le développement et le traitement de l'addiction, mais des déterminants actifs de la vulnérabilité et de la résilience, pouvant non seulement être étudiés de manière systématique mais également être modifiés. Des décennies de travaux précliniques ont établi que l'EE réduit à la fois l'acquisition de la consommation de drogue et le risque de rechute, à travers de multiples substances et modèles animaux, avec des mécanismes neurobiologiques bien caractérisés impliquant la régulation de l'axe HPA, la neuroplasticité et la reprogrammation épigénétique.

Sur le plan de la pratique clinique, la recherche sur l'EE fournit une justification neurobiologique à des approches d'intervention déjà utilisées mais souvent dépourvues de fondement mécanistique. Les communautés thérapeutiques, la réadaptation fondée sur l'exercice, l'ergothérapie et les programmes fondés sur la pleine conscience présentent tous des caractéristiques essentielles de l'EE — engagement actif, choix, récompense et sentiment de contrôle — et la recherche sur l'EE aide à comprendre pourquoi ces approches fonctionnent et comment elles pourraient être optimisées. Surtout, elle suggère que ces approches sont plus efficaces lorsqu'elles sont combinées en interventions multimodales reproduisant collectivement l'étendue de la stimulation fournie dans les modèles animaux, plutôt que déployées isolément.

Au niveau sociétal et politique, les implications dépassent le cadre clinique. Si l'appauvrissement environnemental constitue un facteur déterminant de la vulnérabilité à l'addiction, alors l'urbanisme, l'offre éducative, la politique du logement et l'accès aux ressources sociales et récréatives deviennent des cibles légitimes pour la prévention de l'addiction. Réduire les inégalités d'accès à des environnements stimulants, sûrs et gratifiants pourrait avoir, sur le risque d'addiction à l'échelle de la population, un impact aussi important que celui de toute intervention pharmacologique ou psychologique.

Néanmoins, l'approche translationnelle reliant les modèles animaux à l'application humaine reste insuffisamment explorée. Des essais contrôlés rigoureux sont nécessaires pour établir si l'EE multimodale est plus efficace que chacune de ses composantes prises isolément, dans quelles populations et à quels stades de l'addiction. Le développement d'instruments validés pour mesurer l'EE perçu chez l'humain, ainsi que celui d'environnements permettant d'étendre les bénéfices de l'EE aux patients incapables de s'engager activement avec des environnements enrichis, constituent deux orientations particulièrement importantes pour la recherche future.

Contribution des auteurs : Conceptualisation, M.S. ; rédaction de l'article, M.S., A.C., C.C., N.J., C.L.-C., N.T. ; relecture et correction de l'article, M.S., A.C., C.C., N.J., C.L.-C., N.T. ; supervision, M.S. Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article et ont lu et accepté de publier cette version.

Sources de financements : ce travail a été conçu dans le cadre du financement INCa-IReSP-19131 (Porteur : M.S.)

Remerciements : Nous remercions Lila Barillot pour sa contribution dans la mise en œuvre du protocole d'environnement enrichi chez l'Homme.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens ou conflits d'intérêt.

12. RÉFÉRENCES

- Ahmed, S.H., Lenoir, M., Guillem, K., 2013. Neurobiology of addiction versus drug use driven by lack of choice. *Current Opinion in Neurobiology*, 23/4 *Addiction* 23, 581–587. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.028>
- Alexander, B.K., Beyerstein, B.L., Hadaway, P.F., Coombs, R.B., 1981. Effect of early and later colony housing on oral ingestion of morphine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 15, 571–576. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90211-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90211-2)
- Alexander, B.K., Coombs, R.B., Hadaway, P.F., 1978. The effect of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 58, 175–179. <https://doi.org/10.1007/BF00426903>
- Bardo, M.T., Bowling, S.L., Rowlett, J.K., Manderscheid, P., Buxton, S.T., Dwoskin, L.P., 1995. Environmental enrichment attenuates locomotor sensitization, but not in vitro dopamine release, induced by amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 51, 397–405. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)00413-d](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)00413-d)
- Bardo, M.T., Klebaur, J.E., Valone, J.M., Deaton, C., 2001. Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 155, 278–284. <https://doi.org/10.1007/s002130100720>
- Bardo, M.T., Robinet, P.M., Hammer, R.F., 1997. Effect of differential rearing environments on morphine-induced behaviors, opioid receptors and dopamine synthesis. *Neuropharmacology* 36, 251–259. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(96\)00139-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(96)00139-6)
- Barillot, L., Chauvet, C., Besnier, M., Jaafari, N., Solinas, M., Chatard, A., 2023. Effect of environmental enrichment on relapse rates in patients with severe alcohol use disorder: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 13, e069249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069249>
- Barillot, L., Chauvet, C., Chauchard, E., Besnier, M., Harika-Germaneau, G., Noël, X., Jaafari, N., Solinas, M., Chatard, A., 2025. Moving beyond animal models: enriched environments and human substance use disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 19. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2025.1629918>
- Baroncelli, L., Braschi, C., Spolidoro, M., Begenisic, T., Sale, A., Maffei, L., 2010. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ* 17, 1092–1103. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.193>
- Barrera, E.D., Loughlin, L., Greenberger, S., Ewing, S., Hachimine, P., Ranaldi, R., 2021. Environmental enrichment reduces heroin seeking following incubation of craving in both male and female rats. *Drug and Alcohol Dependence* 226, 108852. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108852>
- Borrelli, E., Nestler, E.J., Allis, C.D., Sassone-Corsi, P., 2008. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* 60, 961–974. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.012>
- Bowling, S.L., Bardo, M.T., 1994. Locomotor and rewarding effects of amphetamine in enriched, social, and isolate reared rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 48, 459–464. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90553-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90553-3)

- Bowling, S.L., Rowlett, J.K., Bardo, M.T., 1993. The effect of environmental enrichment on amphetamine-stimulated locomotor activity, dopamine synthesis and dopamine release. *Neuropharmacology* 32, 885–893. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(93\)90144-r](https://doi.org/10.1016/0028-3908(93)90144-r)
- Chauvet, C., Goldberg, S.R., Jaber, M., Solinas, M., 2012. Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology* 63, 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.014>
- Chauvet, C., Lardeux, V., Goldberg, S.R., Jaber, M., Solinas, M., 2009. Environmental enrichment reduces cocaine seeking and reinstatement induced by cues and stress but not by cocaine. *Neuropsychopharmacology* 34, 2767–2778. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.127>
- Crofton, E.J., Zhang, Y., Green, T.A., 2015. Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 49, 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.017>
- De Leon, G., Unterrainer, H.F., 2020. The Therapeutic Community: A Unique Social Psychological Approach to the Treatment of Addictions and Related Disorders. *Front Psychiatry* 11, 786. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00786>
- de Sousa Fernandes, M.S., Costa, M.R., Badicu, G., Yagin, F.H., Santos, G.C.J., da Costa, J.M., de Souza, R.F., Lagranha, C.J., Ardigò, L.P., Souto, F.O., 2024. Can Environmental Enrichment Modulate Epigenetic Processes in the Central Nervous System Under Adverse Environmental Conditions? A Systematic Review. *Cell Mol Neurobiol* 44, 69. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01506-0>
- El Rawas, R., Thiriet, N., Lardeux, V., Jaber, M., Solinas, M., 2009. Environmental enrichment decreases the rewarding but not the activating effects of heroin. *Psychopharmacology (Berl.)* 203, 561–570. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1402-6>
- Gauthier, J.M., Lin, A., Nic Dhonnchadha, B.Á., Spealman, R.D., Man, H.-Y., Kantak, K.M., 2017. Environmental enrichment facilitates cocaine-cue extinction, deters reacquisition of cocaine self-administration and alters AMPAR GluA1 expression and phosphorylation. *Addiction Biology* 22, 152–162. <https://doi.org/10.1111/adb.12313>
- Green, T.A., Alibhai, I.N., Roybal, C.N., Winstanley, C.A., Theobald, D.E.H., Birnbaum, S.G., Graham, A.R., Unterberg, S., Graham, D.L., Vialou, V., Bass, C.E., Terwilliger, E.F., Bardo, M.T., Nestler, E.J., 2010. Environmental enrichment produces a behavioral phenotype mediated by low cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB) activity in the nucleus accumbens. *Biol. Psychiatry* 67, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.022>
- Green, T.A., Cain, M.E., Thompson, M., Bardo, M.T., 2003. Environmental enrichment decreases nicotine-induced hyperactivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 170, 235–241. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1538-3>
- Hadaway, P.F., Alexander, B.K., Coombs, R.B., Beyerstein, B., 1979. The effect of housing and gender on preference for morphine-sucrose solutions in rats. *Psychopharmacology* 66, 87–91. <https://doi.org/10.1007/BF00431995>
- Hsiung, H., Patel, K., Hundal, H., Baccouche, B.M., Tsao, K.-W., 2022. Preventing Substance Abuse in Adolescents: A Review of High-Impact Strategies. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27361>
- Jones, M., 1968. *Beyond the Therapeutic Community*, Yale University Press. ed. New Haven.
- Kempermann, G., 2019. Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality. *Nat Rev Neurosci* 20, 235–245. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0120-x>
- Kodjo, C.M., Klein, J.D., 2002. Prevention and risk of adolescent substance abuse. The role of adolescents, families, and communities. *Pediatr Clin North Am* 49, 257–268. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(01\)00003-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(01)00003-7)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kreek, M.J., Nielsen, D.A., Butelman, E.R., LaForge, K.S., 2005. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat. Neurosci.* 8, 1450–1457. <https://doi.org/10.1038/nn1583>
- Kubota, T., Miyake, K., Hirasawa, T., 2012. Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: a new concept of clinical genetics. *Clin Epigenet* 4, 1. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-1>
- Lynch, W.J., Peterson, A.B., Sanchez, V., Abel, J., Smith, M.A., 2013. Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1622–1644. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.011>
- Ma, Y.-Y., Wang, X., Huang, Y., Marie, H., Nestler, E.J., Schlüter, O.M., Dong, Y., 2016. Re-silencing of silent synapses unmasks anti-relapse effects of environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 5089–5094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524739113>
- McOmish, C.E., Hannan, A.J., 2007. Enviromimetics: exploring gene environment interactions to identify therapeutic targets for brain disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 11, 899–913. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.7.899>
- Nicolas, C., Hofferford, R.S., Dugast, E., Belujon, P., Solinas, M., Bardo, M.T., Thiriet, N., 2022. Prevention of relapse to methamphetamine self-administration by environmental enrichment: involvement of glucocorticoid receptors. *Psychopharmacology* 239, 1009–1018. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05770-6>
- Nithianantharajah, J., Hannan, A.J., 2006. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 7, 697–709. <https://doi.org/10.1038/nrn1970>
- Robison, A.J., Nestler, E.J., 2011. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci* 12, 623–637. <https://doi.org/10.1038/nrn3111>

- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., 1996. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research* 78, 57–65. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00216-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00216-2)
- Segovia, G., del Arco, A., Mora, F., 2009. Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 1007–1016. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0214-0>
- Sikora, M., Nicolas, C., Istin, M., Jaafari, N., Thiriet, N., Solinas, M., 2018. Generalization of effects of environmental enrichment on seeking for different classes of drugs of abuse. *Behavioural Brain Research* 341, 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.027>
- Sinha, R., 2024. Stress and substance use disorders: risk, relapse, and treatment outcomes. *J Clin Invest* 134. <https://doi.org/10.1172/JCI172883>
- Solinas, M., Chauvet, C., Lafay-Chebassier, C., Jaafari, N., Thiriet, N., 2020. Environmental enrichment-inspired pharmacological tools for the treatment of addiction. *Curr Opin Pharmacol* 56, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.09.001>
- Solinas, M., Chauvet, C., Thiriet, N., El Rawas, R., Jaber, M., 2008. Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 17145–17150. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806889105>
- Solinas, M., Thiriet, N., Chauvet, C., Jaber, M., 2010. Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. *Progress in Neurobiology* 92, 572–592. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.002>
- Solinas, M., Thiriet, N., El Rawas, R., Lardeux, V., Jaber, M., 2009. Environmental enrichment during early stages of life reduces the behavioral, neurochemical, and molecular effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 34, 1102–1111. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.51>
- Sweatt, J.D., 2009. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol. Psychiatry* 65, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.002>
- Swendsen, J., Le Moal, M., 2011. Individual vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1216, 73–85. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05894.x>
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B.K., Posner, M.I., 2015. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci* 16, 213–225. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>
- Thiel, K.J., Sanabria, F., Pentkowski, N.S., Neisewander, J.L., 2009. Anti-craving effects of environmental enrichment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 1151–1156. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990472>
- Tkachuk, G.A., Martin, G.L., 1999. Exercise therapy for patients with psychiatric disorders: Research and clinical implications. *Professional Psychology: Research and Practice* 30, 275–282. <https://doi.org/10.1037/0735-7028.30.3.275>
- Veissier, I., Lesimple, C., Brunet, V., Aubé, L., Botreau, R., 2024. Review: Rethinking environmental enrichment as providing opportunities to acquire information. *animal* 18, 101251. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2024.101251>
- Zocher, S., Overall, R.W., Lesche, M., Dahl, A., Kempermann, G., 2021. Environmental enrichment preserves a young DNA methylation landscape in the aged mouse hippocampus. *Nat Commun* 12, 3892. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23993-1>