

Modélisation des expériences de préférence de place conditionnée

David TSEITLINE¹, Nadia BENTURQUIA² & Emmanuel CURIS^{3,4}

1. ENSAI, Rennes
2. UMR-S 1144, faculté de pharmacie de Paris, université Paris Cité, Paris
3. UR 7537 BioSTM, faculté de pharmacie de Paris, université Paris Cité, Paris
4. Laboratoire d'hématologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris

Parmi les protocoles expérimentaux permettant d'évaluer le pouvoir addictogène d'une substance et le risque de rechute après un sevrage, la préférence de place conditionnée joue un rôle important. Son principe repose sur un dispositif à au moins deux compartiments : dans l'un, l'animal cobaye (le plus souvent, une souris ou un rat) a reçu le produit étudié, alors que dans l'autre il reçoit un placebo, délivré dans les mêmes conditions (« phase de conditionnement »). L'idée est alors de quantifier la préférence que développe l'animal pour le compartiment dans lequel il reçoit la substance (compartiment « conditionnant ») ; cette préférence est évaluée par le temps qu'il y passe le jour du test après la phase de conditionnement. Le plan expérimental comporte aussi, le plus souvent, une première partie pendant laquelle les deux compartiments sont explorés sans substance ni placebo, afin d'évaluer la préférence naturelle de l'animal pour l'un ou l'autre des compartiments (« pré-test »).

Si ce principe est simple, la mise en pratique est délicate et de nombreuses variantes existent : nombre de compartiments (deux ou trois, avec un compartiment « neutre »), structure des compartiments et des repères que peut avoir l'animal pour les distinguer, temps total de suivi de l'animal ; façon de choisir quel compartiment contiendra la substance ; façon de tenir compte de la préférence naturelle de l'animal. Outre ces choix expérimentaux, il existe aussi une très grande variété de méthodes d'analyse des résultats, dont une bonne part porte sur la façon de prendre en compte le fait 1) que les temps passés dans chaque compartiment sont liés, puisque leur somme vaut nécessairement le temps total de suivi, imposé et 2) qu'il est nécessaire de comparer les temps après le conditionnement (test) aux temps lors du pré-test. Plusieurs formules sont utilisées dans la littérature pour cela : différence des temps ; différence des temps rapportés au temps passé dans le compartiment neutre (lorsqu'il existe)... et le débat fait toujours rage, avec de nouvelles propositions [1]. Cette variété de méthodes d'analyses, la plupart sur des bases empiriques, rend délicate la comparaison des résultats de la littérature.

Afin d'y remédier, nous proposons un modèle de simulation de données de préférence de place conditionné. Cette simulation génère les temps passés dans chaque compartiment, en respectant la contrainte du temps total. Pour cela, le modèle est exprimé en fraction de temps total passé dans chaque compartiment et un modèle inspiré des modèles de régression logistique multinomiale est proposé : si t_i est le temps passé dans le i -ème compartiment, et si le premier compartiment sert de référence, alors $\ln \frac{t_i}{t_1} = f_i(\theta)$, où θ représente l'ensemble des paramètres du modèle (décrivant, par exemple, le sexe de l'animal, sa préférence spontanée pour le compartiment i , l'effet de la substance étudiée...). En pratique, le modèle proposé est linéaire : $f_i(\theta) = \mathbf{X}_i \theta + \epsilon$, avec ϵ une variable aléatoire centrée, gaussienne. Le cas échéant, certains termes du vecteur θ peuvent être aléatoires (conduisant à un modèle à effets mixtes).

Ce modèle permet de reproduire raisonnablement correctement les données expérimentales, dans le cas d'une expérience réalisée sur quelques centaines de rats, avec de la cocaïne [2]. Il permet aussi d'étudier l'influence du choix de la méthode d'analyse et du plan expérimental sur les conclusions tirées de l'expérience. Nous présenterons les principaux résultats, en termes de risque de première espèce (de voir à tort un effet addictogène de la substance, par exemple) mais aussi en termes de puissance et de biais.

Références bibliographiques

- [1] J. R. YATES, « Quantifying conditioned place preference: a review of current analyses and a proposal for a novel approach », *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, août 2023, 17:1256764.
- [2] L. A. ATEHORTUA MARTINEZ et coll., « Individual differences in cocaine-induced conditioned place preference in male rats: Behavioral and transcriptomic evidence », *Journal of Psychopharmacology*, octobre 2022, n° 36 vol. 10, p. 1161.