

Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance

RÉSUMÉ



Organisation mondiale de la Santé
Genève

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Neurosciences : usage de substance psychoactives et dépendance : résumé.

1. Psychoanaleptiques - pharmacologie 2. Troubles liés substance toxique -
physiopathologie 3. Psychopharmacologie 4. Encéphale - action des produits chimiques
I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 92 4 259124 6

(Classification NLM: WM 270)

© **Organisation mondiale de la Santé 2004**

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS - que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale - doivent être envoyées à l'unité Publications, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

Imprimé en Suisse

Table des matières

Avant-propos	5
Remerciements	6
Introduction	7
Usage de substances psychoactives dans le monde et charge de morbidité	8
Tabac	8
Alcool	8
Consommation de substances illicites	9
Charge de morbidité	10
Dommages induits par les substances psychoactives et mécanismes d'action	12
Aspects des neurosciences concernant l'usage de substances psychoactives et la dépendance	12
Neuro-anatomie, neurobiologie et pharmacologie	13
Mécanismes cérébraux : neurobiologie et neuro-anatomie	15
Psychopharmacologie de la dépendance suivant la famille de substances	17
Bases neurobiologiques et biocomportementales de l'apparition de la dépendance	17
Dépendance et processus d'apprentissage impliquent des régions majeures du cerveau	17
Processus biocomportementaux à l'origine de la dépendance	20
Voie dopaminergique mésolimbique	20
Motivation et incitation	21
Bases génétiques des différences individuelles de vulnérabilité à la dépendance	22
Comorbidité dépendance-maladie mentale	25
Traitement et prévention : liens avec les neurosciences et questions d'éthique	26
Types de traitement	26
Ethique et recherche en neurosciences concernant la dépendance	30
Ethique et types de recherche en neurosciences concernant la dépendance	30
Conclusions et conséquences pour les politiques de santé publique	32
Bibliographie	34

Avant-propos

L'usage de substances psychoactives et la dépendance représentent un lourd fardeau, aussi bien pour l'individu que pour la société, et cela partout dans le monde. Le *Rapport sur la santé dans le monde, 2002* a montré que 8,9 % de la charge totale de morbidité était due à l'usage de substances psychoactives : en 2000, par exemple, le rapport a établi que le tabac représentait 4,1 %, l'alcool 4 % et les drogues illicites 0,8 % de la charge de morbidité. Une grande partie de la morbidité attribuable à l'usage de substances psychoactives et à la dépendance résulte d'un large éventail de problèmes sanitaires et sociaux, dont le VIH/SIDA, favorisé dans bien des pays par la consommation de drogues par injection.

Avec ce rapport sur les neurosciences, l'OMS tente pour la première fois de dresser un bilan complet des facteurs biologiques liés à l'usage de substances psychoactives et à la dépendance en résumant la somme des connaissances acquises depuis vingt à trente ans. Le rapport récapitule ce que l'on sait des mécanismes d'action de différents types de substances psychoactives et explique comment l'usage de ces substances peut conduire à la dépendance.

Tout en insistant sur les mécanismes cérébraux, le rapport ne s'en intéresse pas moins aux facteurs sociaux et environnementaux qui influent sur l'usage de substances psychoactives et la dépendance. Il traite également des aspects des interventions touchant aux neurosciences et, en particulier, des répercussions au plan éthique des nouvelles stratégies d'intervention biologiques.

Les divers problèmes sanitaires et sociaux associés à la consommation de tabac, d'alcool et de substances illicites et à la dépendance vis-à-vis de ceux-ci exigent que les responsables de la santé publique leur portent une attention accrue et que des réponses politiques appropriées soient apportées à ces problèmes dans les différentes sociétés. Nos connaissances sur ces questions restent certes lacunaires, pourtant le rapport montre que nous en savons déjà beaucoup sur la nature des problèmes et que nous pouvons mettre à profit ce savoir pour formuler des politiques adaptées.

Il s'agit là d'un rapport important dont je recommande la lecture à un large public, qu'il s'agisse des professionnels de la santé, des décideurs, des chercheurs ou des étudiants.



LEE Jong-wook
Directeur général
Organisation mondiale de la Santé

Remerciements

Ce résumé a été établi par Franco Vaccarino et Susan Rotzinger du Centre for Addiction and Mental Health, Toronto (Canada), avec le concours d'Isidore Obot et de Maristela Monteiro. Vladimir Poznyak et Nina Rehn ont fait part de leurs avis et commentaires. Mylène Schreiber et Tess Narciso ont fourni un appui logistique pour la préparation et la publication du résumé.

L'Organisation mondiale de la Santé remercie également les personnes suivantes de leur contribution à l'ouvrage qui a servi à préparer le résumé :

Helena M. T. Barros, Lucy Carter, David Collier, Gaetano Di Chiara, Patricia Erickson, Sofia Gruskin, Wayne Hall, Jack Henningfield, Kathleen M. Kantak, Brigitte Kieffer, Harald Klingemann, Mary Jeanne Kreek, Sture Liljequist, Rafael Maldonado, Athina Markou, Gina Morato, Katherine Morley, Karen Plafker, Robin Room, Andrey Ryabinin, Allison Smith, Rachel Tyndale, Claude Uehlinger, Frank Vocci et David Walsh.

Le rapport a été rédigé dans le cadre du Programme d'action mondial pour la santé mentale du Département Santé mentale et abus de substances psychoactives, Organisation mondiale de la Santé, sous la direction de Benedetto Saraceno.

Introduction

Ce rapport fait le point des connaissances sur les aspects des neurosciences qui concernent l'usage de substances psychoactives et la dépendance.¹ L'objet d'étude des neurosciences est représenté par l'ensemble des fonctions du système nerveux, en particulier du cerveau, où les substances psychoactives ont la capacité de modifier les états de conscience, l'humeur et les pensées. Ce rapport s'appuie sur la masse des connaissances issues des neurosciences ces dernières années et qui ont transformé notre compréhension de l'action des substances psychoactives et contribué à mieux faire connaître pourquoi les substances psychoactives sont très largement consommées et pourquoi leur usage est parfois poussé par le consommateur jusqu'à la nocivité et la dépendance.

Ce rapport est apparu nécessaire en raison des progrès de la recherche en neurosciences, lesquels montrent que la dépendance vis-à-vis des substances psychoactives est chronique et récurrente, qu'elle a une base biologique et génétique, et qu'elle n'est pas simplement due à l'absence de volonté ou de désir d'arrêter. La dépendance peut être traitée efficacement par des méthodes pharmacologiques et comportementales. La stigmatisation associée à l'usage de substances psychoactives et à la dépendance peut empêcher les individus de solliciter un traitement et gêner la mise en oeuvre de politiques adéquates de prévention et de traitement. Une étude de l'OMS réalisée dans 14 pays et concernant les attitudes face à 18 incapacités a mis en évidence que la « consommation addictive de substances » arrive en premier ou dans le groupe de tête en termes de désapprobation ou de stigmatisation sociales et que l'« alcoolisme » ne vient pas beaucoup plus loin derrière dans la plupart des sociétés étudiées (1). La connaissance de la dépendance du point de vue des neurosciences est l'occasion de mettre en lumière les conceptions erronées et d'éliminer les stéréotypes inexacts et nuisibles.

On trouvera exposées dans ce rapport des données sur la charge de morbidité mondiale due à l'usage de substance psychoactive et la dépendance, y compris les chiffres mondiaux et les conséquences de l'usage aigu et chronique de ces substances pour l'individu et la société ; le rapport illustre en outre l'impact profond de la dépendance dans l'ensemble du monde. L'effet des substances psychoactives sur le cerveau et la façon dont elles favorisent l'apparition de la dépendance est examiné, ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux de prédisposition et de protection vis-à-vis de la survenue de la dépendance. Un grand nombre de traitements biologiques et psychologiques existent et sont envisagés, ainsi que les problèmes éthiques sous-jacents. Ce rapport se termine par les recommandations les plus importantes et les implications des connaissances en neurosciences pour les politiques de santé publique.

¹ L'expression « usage de substance psychoactive » est employée dans le présent document pour décrire toutes les formes d'autoadministration d'une substance psychoactive. Cette expression a été préférée à celle d'« abus de substance psychoactive » en raison de son caractère plus général qui recouvre tous les niveaux de consommation de substances, qu'elle soit occasionnelle ou durable.

Usage de substances psychoactives dans le monde et charge de morbidité

Tabac

L'usage de l'alcool, du tabac et de substances réglementées s'accroît rapidement et contribue de manière importante à la charge de morbidité mondiale. Le Tableau 1 indique la fréquence du tabagisme chez les jeunes et les adultes dans un certain nombre de pays. Le tabagisme s'étend rapidement dans les pays en développement et chez les femmes. Actuellement, 50% des hommes et 9% des femmes des pays en développement fument, contre 35% des hommes et 22% des femmes des pays développés. La Chine joue un rôle particulier dans la propagation de cette épidémie dans les pays en développement. C'est dans les régions d'Asie et d'Extrême-Orient que la consommation de cigarettes par habitant est maximale, suivie de près par les Amériques et l'Europe orientale (2).

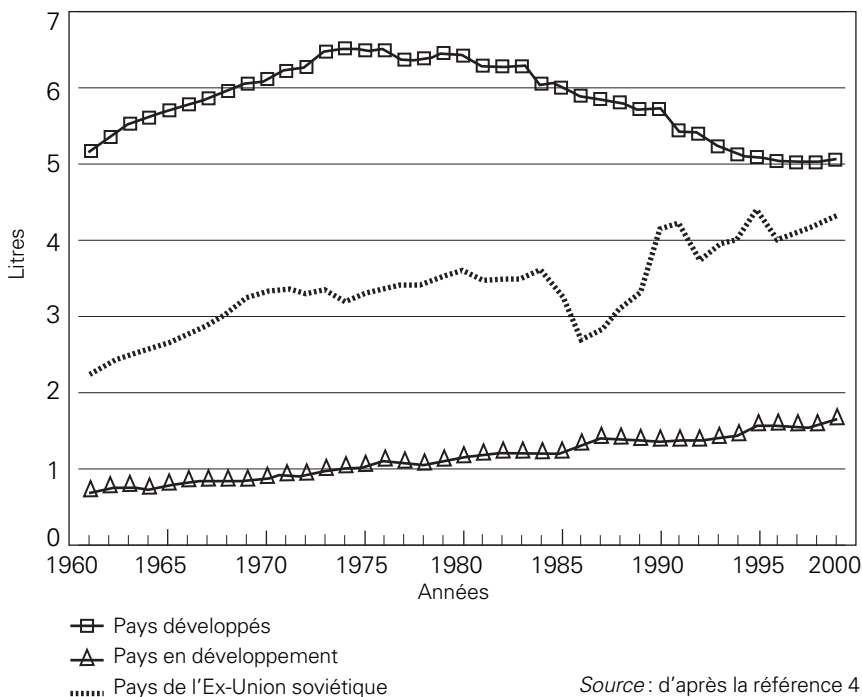
Tableau 1. Prévalence du tabagisme chez les adultes et les jeunes dans certains pays

Pays	Consommation annuelle de cigarettes par habitant	Fréquence du tabagisme (%)			
		Adultes		Jeunes	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Argentine	1 495	46,8	34,4	25,7	30,0
Bolivie	274	42,7	18,1	31,0	22,0
Chili	1 202	26,0	18,3	34,0	43,4
Chine	1 791	66,9	4,2	14,0	7,0
Etats-Unis d'Amérique	2 255	25,7	21,5	27,5	24,2
Ghana	161	28,4	3,5	16,2	17,3
Indonésie	1 742	59,0	3,7	38,0	5,3
Jordanie	1 832	48,0	10,0	27,0	13,4
Kenya	200	66,8	31,9	16,0	10,0
Malawi	123	20,0	9,0	18,0	15,0
Mexique	754	51,2	18,4	27,9	16,0
Népal	619	48,0	29,0	12,0	6,0
Pérou	1 849	41,5	15,7	22,0	15,0
Pologne	2 061	44,0	25,0	29,0	20,0
Singapour	1 230	26,9	3,1	10,5	7,5
Sri Lanka	374	25,7	1,7	13,7	5,8

Source : d'après la référence 2.

Alcool

Par plusieurs aspects, l'alcool et le tabac sont comparables : ces deux substances sont légales, toutes deux sont largement disponibles presque partout dans le monde, et leur commercialisation par des sociétés transnationales s'appuie sur des campagnes de publicité et de promotion agressives qui ciblent les jeunes. D'après le *Global status report on alcohol* de l'OMS (3) et comme l'indique la Figure 1 ci-dessous, la consommation d'alcool a diminué au cours des vingt dernières années dans les pays développés, tandis qu'elle est en augmentation dans les pays en développement,

Figure 1. Consommation d'alcool par adulte de plus de 15 ans, suivant l'état de développement du pays

notamment dans la Région du Pacifique occidental où la consommation annuelle par habitant adulte atteint 5 à 9 litres d'alcool pur, ainsi que dans les pays de l'ex-Union soviétique (3). La consommation d'alcool dans les pays en développement est en grande partie tirée vers le haut par la consommation dans les pays asiatiques. La consommation d'alcool est beaucoup plus faible dans les Régions Afrique, Méditerranée orientale et Asie du Sud-Est.

Consommation de substances illicites

Les données de l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) mettent en évidence des saisies importantes de cocaïne, d'héroïne, de cannabis et de stimulants de type amphétamines dans différentes régions du monde. La disponibilité de la cocaïne, de l'héroïne et du cannabis dépend du volume cultivé dans les pays sources et de la réussite ou de l'échec des organisations qui opèrent les trafics. Cependant, même quand la loi est mieux appliquée, il semble que la quantité disponible pour les utilisateurs soit toujours suffisante.

D'après les estimations de l'ONUDC (5), 200 millions de personnes environ utilisent un type de substance illicite ou un autre. Le Tableau 2 indique que le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée, suivie des amphétamines, de la cocaïne et des opioïdes. L'usage de substances illicites est une

Tableau 2. Prévalence annuelle estimée de l'usage de substances illicites dans le monde, 2000-2001

	Toutes substances illicites confondues	Cannabis	Stimulants de type amphétamine		Cocaïne	Tous opioïdes confondus	Héroïne
			Amphé-tamines	Ecstasy			
Nombre d'utilisateurs (millions)	200	162,8	34,3	7,7	14,1	14,9	9,5
Pourcentage de l'ensemble de la population (%)	3,4	2,7	0,6	0,1	0,2	0,3	0,16
Pourcentage de la population des 15 ans et plus (%)	4,7	3,9	0,8	0,2	0,3	0,4	0,22

Source : d'après la référence 5.

activité essentiellement masculine, plus encore que le tabagisme à la cigarette et la consommation d'alcool. L'usage de substances psychoactives est également plus fréquent chez les jeunes que dans les classes d'âge plus âgées. Les données du Tableau 2 indiquent que 2,7% de la population mondiale totale et 3,9% des 15 ans et plus ont consommé du cannabis au moins une fois entre 2000 et 2001. Dans de nombreux pays développés, au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique et dans les pays européens par exemple, plus de 2% des jeunes ont déclaré avoir utilisé de l'héroïne et presque 5% ont déclaré avoir fumé de la cocaïne au cours de leur vie. C'est en fait 8% des jeunes d'Europe occidentale et plus de 20% de ceux des Etats-Unis d'Amérique qui déclarent avoir utilisé au moins un type de substance illicite autre que le cannabis. Il semble que l'utilisation des stimulants type amphétamine soit en augmentation rapide parmi les adolescents d'Asie et d'Europe. L'usage de drogues injectables est aussi en augmentation, avec des conséquences sur la propagation de l'infection à VIH dans un nombre croissant de pays (Encadré 1).

Charge de morbidité

Il est maintenant courant d'estimer la contribution de l'usage de l'alcool, du tabac et des substances illicites dans la charge mondiale de morbidité. La première tentative importante dans ce sens figure dans le projet de l'OMS concernant la charge mondiale due aux maladies et aux traumatismes (6). En s'appuyant sur une unité de mesure standardisée connue sous le nom d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY), la charge imposée à la société en raison des décès prématurés et des années de vie passées en incapacité a été estimée. Le projet a montré que le tabac et l'alcool sont des causes majeures de mortalité et d'incapacité dans les pays développés, une augmentation de l'impact du tabac étant attendue dans d'autres régions du monde.

Le Tableau 3 montre nettement que l'importance des problèmes de santé résultant de l'usage de substances psychoactives est dans l'ensemble important : 8,9% en DALY. Toutefois, l'analyse de la charge mondiale de morbidité souligne une fois encore que l'essentiel des problèmes de santé dans le monde est dû aux substances licites plutôt qu'aux substances illicites.

Encadré 1.**Usage de drogues injectables et VIH/SIDA**

Dans le monde, le pourcentage de personnes vivant avec le VIH/SIDA et qui utilisent des substances psychoactives par injection est de 5 %, soit 2,1 millions de personnes dans plus de 100 pays.

Dans le monde, la proportion d'adultes vivant avec le VIH/SIDA qui ont contracté l'infection par injection de substances psychoactives est de 5 % ; le chiffre est toutefois variable avec les régions. Il atteint 50-90 % en Europe orientale, en Asie centrale, en Asie orientale et dans les régions du Pacifique, et 25-50 % en Amérique du Nord et en Europe occidentale.

Le traitement et la prévention de l'usage de substances psychoactives injectables peuvent contribuer à limiter la propagation de l'infection à VIH.

La prévention et le traitement du VIH/SIDA doivent être intégrés dans le traitement de la dépendance.

Tableau 3. Pourcentage de la mortalité mondiale totale et des DALY attribuables au tabac, à l'alcool et aux substances illicites

Facteur de risque	Pays en développement à forte mortalité		Pays en développement à faible mortalité		Pays développés		Ensemble du monde
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	
Mortalité							
Tabac	7,5	1,5	12,2	2,9	26,3	9,3	8,8
Alcool	2,6	0,6	8,5	1,6	8,0	-0,3	3,2
Drogues illicites	0,5	0,1	0,6	0,1	0,6	0,3	0,4
DALY							
Tabac	3,4	0,6	6,2	1,3	17,1	6,2	4,1
Alcool	2,6	0,5	9,8	2,0	14,0	3,3	4,0
Drogues illicites	0,8	0,2	1,2	0,3	2,3	1,2	0,8

Source : d'après la référence 7.

En termes de charge de morbidité évitable, pour l'année 2000, le tabac arrive en quatrième position et l'alcool en cinquième position parmi les dix facteurs de risque majeurs, et ces substances restent aux premières places dans les projections pour les années 2010 et 2020. Le tabac et l'alcool représentent respectivement 4,1 % et 4,0 % de la charge de mauvaise santé en 2000, tandis que les substances illicites correspondent à 0,8 %. La charge attribuable au tabac et à l'alcool est considérable chez les hommes des pays développés (surtout Europe et Amérique du Nord), les hommes de ces pays étant fortement et depuis longtemps attachés à l'usage du tabac et de l'alcool et les populations ayant une vie suffisamment longue pour que les problèmes de santé associés aux substances psychoactives aient le temps d'apparaître.

Dommages induits par les substances psychoactives et mécanismes d'action

La raison pour laquelle les substances psychoactives sont utilisées est essentiellement que les personnes en attendent un avantage, soit un plaisir, soit l'évitement d'une douleur, y compris dans leurs usages sociaux. Mais l'usage des substances psychoactives implique également une nocivité potentielle, à court et à long terme.

Les principaux effets nocifs de l'usage de substances psychoactives peuvent être répartis en quatre catégories (voir Figure 2). Les affections chroniques viennent en premier. Concernant l'alcoolisme, ce sont la cirrhose hépatique et une foule d'autres maladies chroniques ; concernant le tabagisme à la cigarette, ce sont le cancer du poumon, l'emphysème et diverses affections chroniques. L'usage de l'héroïne par injection, en raison de l'utilisation d'une même aiguille par plusieurs usagers, est dans de nombreux pays un vecteur important de transmission d'agents infectieux comme le VIH (voir Encadré 1) et les virus des hépatites B et C. Viennent ensuite les effets biologiques aigus ou à court terme de la substance. C'est notamment le cas de la surdose avec les opioïdes et l'alcool.

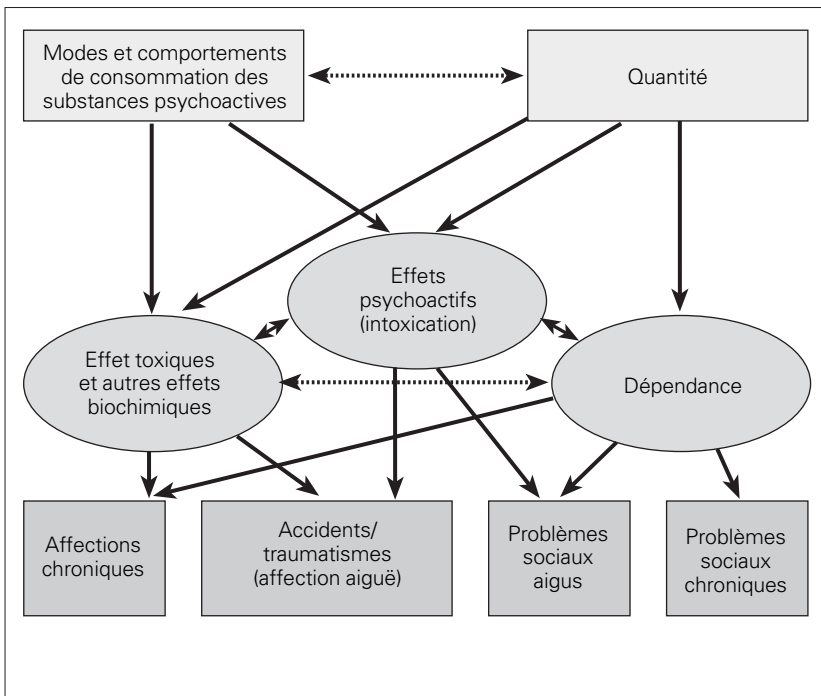
Dans cette catégorie, on classe également les accidents dus aux effets de la substance sur la coordination physique, la concentration et le jugement, lorsque leur altération est potentiellement dangereuse. Les accidents occasionnés par la conduite d'un véhicule après consommation d'alcool ou d'autres drogues sont prépondérants dans cette catégorie, mais d'autres accidents, le suicide et (tout au moins pour l'alcool) les coups et blessures y figurent également. La troisième et la quatrième catégorie d'effets nocifs induits sont les dommages sociaux dus à l'usage des substances psychoactives : difficultés sociales aiguës, telles que l'interruption brutale d'une relation ou l'arrestation, et difficultés sociales chroniques, telles que l'incapacité de remplir les obligations professionnelles ou familiales.

Aspects des neurosciences concernant l'usage de substances psychoactives et la dépendance

Dans la CIM-10, la définition de la dépendance repose sur six critères (voir encadré 2) ; un diagnostic de « dépendance » peut être porté en présence d'au moins trois de ces critères. Les critères de l'American Psychiatric Association sont comparables.

Comme on le voit dans l'Encadré 2, les deux critères les plus faciles à mesurer biologiquement sont le troisième et le quatrième : existence d'un syndrome de sevrage – survenue de symptômes physiques et psychologiques désagréables lorsque l'usage de la substance est diminué ou interrompu, et existence d'une tolérance – la substance doit être prise en quantité de plus en plus grande pour obtenir le même effet ou la même quantité de substance produit moins d'effet. Les quatre autres critères de dépendance sont du domaine de la cognition, et sont donc moins accessibles à la mesure biologique, mais deviennent mesurables avec l'amélioration des techniques d'imagerie. Il importe de ne pas oublier que les critères de dépendance incluent les dommages sanitaires et sociaux.

Figure 2. Mécanismes de la relation entre l'usage de substances psychoactives et les problèmes sanitaires et sociaux



Source : d'après la référence 8.

Neuro-anatomie, neurobiologie et pharmacologie

La dépendance correspond à une perturbation du fonctionnement cérébral suscitée par l'utilisation de substances psychoactives. Ces substances modifient les processus cérébraux normaux de la perception, des émotions et des motivations. Cependant, comme pour tout dysfonctionnement spécifique d'un organe ou d'un appareil, il faut d'abord connaître son fonctionnement normal pour apprécier son dysfonctionnement. Dans la mesure où le fonctionnement du cerveau se traduit par des comportements et des pensées, les dysfonctionnements du cerveau peuvent être à l'origine de symptômes comportementaux hautement complexes. Une grande variété de maladies et de traumatismes peuvent affecter le cerveau, depuis les affections neurologiques telles que les accidents cérébrovasculaires et l'épilepsie jusqu'aux affections neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et celle d'Alzheimer, sans oublier les atteintes infectieuses ou traumatiques du cerveau. Dans tous les cas, le comportement qui en résulte est reconnu comme partie intégrante de l'affection.

De même, concernant la dépendance, l'entité comportementale résultante est complexe, mais essentiellement liée aux effets à court terme et à long terme des substances sur le cerveau. Les tremblements de la maladie de Parkinson, les

Encadré 2.**Critères de diagnostic de la dépendance selon la CIM-10**

Présence de trois ou plus des manifestations cidessous, à un moment quelconque de l'année précédente :

1. Désir impératif ou sensation de compulsion pour la prise de substance ;
2. Difficulté à contrôler le comportement de prise de la substance en termes de début, de fin, ou de quantité utilisée ;
3. Présence d'un état de sevrage physiologique en cas d'arrêt ou de diminution de la prise, mis en évidence par les signes suivants : syndrome de sevrage caractéristique de la substance, prise de cette même substance (ou d'une substance étroitement apparentée) dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
4. Signes de tolérance, comme par exemple augmentation nécessaire de la dose de substance psychoactive pour obtenir les effets produits initialement par des doses plus faibles ;
5. Perte progressive d'intérêt pour d'autres plaisirs ou activités en raison de l'usage de substance psychoactive, temps de plus en plus important passé à se procurer ou à consommer la substance, ou à récupérer de ses effets ;
6. Poursuite de l'usage de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives, telles que lésions hépatiques dues à l'abus d'alcool, état dépressif résultant d'une utilisation massive ou atteinte des fonctions cognitives associée à la substance. On essaiera de déterminer si l'utilisateur était réellement ou pouvait être conscient de la nature et de l'étendue des dommages.

Source : d'après référence 9.

convulsions de l'épilepsie, et même la mélancolie de la dépression sont largement reconnus et acceptés comme des symptômes d'une pathologie cérébrale sous-jacente. Autrefois, la dépendance n'était pas considérée comme un dysfonctionnement cérébral et il en était de même pour les affections psychiatriques et mentales. Cependant, avec les progrès récents des neurosciences, il est clair que la dépendance est tout autant un dysfonctionnement du cerveau que n'importe quelle autre maladie neurologique ou psychiatrique. Les nouvelles technologies et la recherche permettent de visualiser et de mesurer les variations du fonctionnement cérébral, du niveau moléculaire et cellulaire jusqu'aux modifications des processus cognitifs complexes observés au cours de l'usage ponctuel ou durable de substance psychoactive.

Les plus grands progrès de la recherche en neurosciences concernant la dépendance résultent de la mise au point et de l'utilisation de techniques qui permettent la visualisation du fonctionnement et de la structure du cerveau humain vivant, connues sous le nom de techniques de neuro-imagerie. Grâce à ces techniques, on peut voir ce qui se passe tant au niveau des récepteurs qu'au niveau

du changement global du métabolisme et de la circulation dans diverses régions cérébrales. On peut observer les images après administration de substances psychoactives pour voir dans quel territoire du cerveau elles agissent, ainsi qu'après un usage de longue durée pour étudier leurs effets sur les fonctions cérébrales normales. On peut citer parmi ces techniques l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui utilise les propriétés des champs magnétiques et des ondes radio pour obtenir des images bidimensionnelles ou tridimensionnelles de qualité des structures cérébrales (10-12). Les images ainsi obtenues peuvent être extrêmement détaillées. Si l'IRM ne donne que des images statiques de l'anatomie cérébrale, l'IRM fonctionnelle (IRM) donne des informations concernant l'activité cérébrale en comparant le degré d'oxygénation du sang dans différents territoires.

Une autre technique d'imagerie, importante et utile est la tomographie par émission de positons (TEP) (10-12). Les images en TEP donnent des informations sur l'activité métabolique dans une région cérébrale donnée. Le plus souvent, la personne reçoit une injection d'un composé radioactif qui peut être suivi dans la circulation cérébrale. Les images obtenues sont en deux ou trois dimensions, avec des couleurs différentes indiquant la plus ou moins grande radioactivité (bleu et vert pour une faible activité et jaune et rouge pour les zones à haute activité). Suivant le composé utilisé, la TEP permet de visualiser la circulation du sang, le métabolisme de l'oxygène et du glucose ou la concentration de la drogue dans les tissus cérébraux vivants.

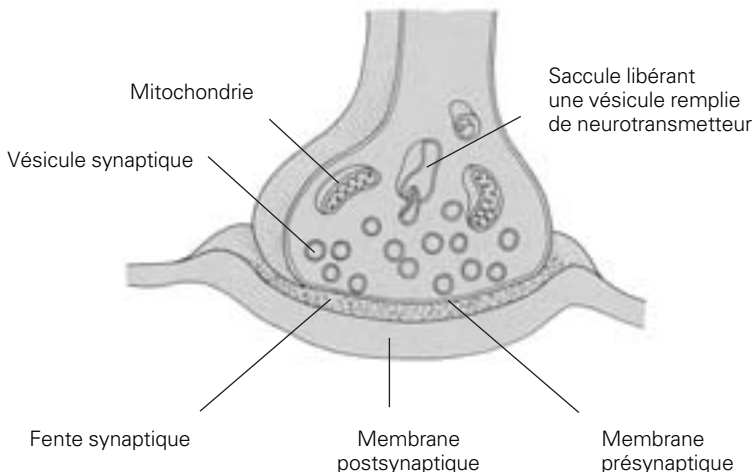
Mécanismes cérébraux : neurobiologie et neuro-anatomie

Le cerveau est un organe très fortement organisé, dont les différentes régions ont des fonctions spécialisées. La région du cerveau connue sous le nom de cerveau postérieur comporte des structures indispensables au maintien de la vie, comme les centres qui contrôlent la respiration et la vigilance. Le cerveau moyen est une région qui contient de nombreuses zones importantes concernant la dépendance aux substances psychoactives, dans la mesure où elles sont impliquées dans la motivation et l'apprentissage des stimuli environnementaux fondamentaux, ainsi que dans le renforcement des comportements générateurs de plaisir et indispensables à la vie tels que boire et manger. Le cerveau antérieur est plus complexe, et chez l'homme, le cortex cérébral du cerveau antérieur est extrêmement développé, lui permettant d'accéder à la pensée abstraite, à la prévision, et aux associations d'idées et à la mémoire. En imagerie cérébrale, certaines régions du cerveau antérieur apparaissent activées par les stimuli qui induisent un désir compulsif de la substance chez les personnes dépendantes, et d'autres régions apparaissent fonctionner anormalement en cas d'usage aigu ou chronique de substances psychoactives et de dépendance.

Les cellules du cerveau ou neurones communiquent entre elles par l'intermédiaire de messagers chimiques libérés au niveau des synapses (Fig. 3). Quand un neurone est excité, le corps cellulaire envoie un signal électrique dans un prolongement appelé axone, qui peut être court quand il est en contact avec les neurones voisins ou extrêmement long pour atteindre d'autres régions du cerveau. À l'extrémité de l'axone se trouve un bouton terminal. Pour que le message passe du bouton terminal d'un axone au neurone suivant, il faut qu'il traverse un espace appelé synapse ou fente synaptique. Les messagers chimiques sont libérés par le neurone qui envoie le message, ou neurone présynaptique, vers le neurone qui les reçoit, ou neurone postsynaptique. Ces substances chimiques, ou neurotransmet-

Figure 3. Bouton terminal et synapse

La figure indique comment se passe normalement la libération de neurotransmetteurs.



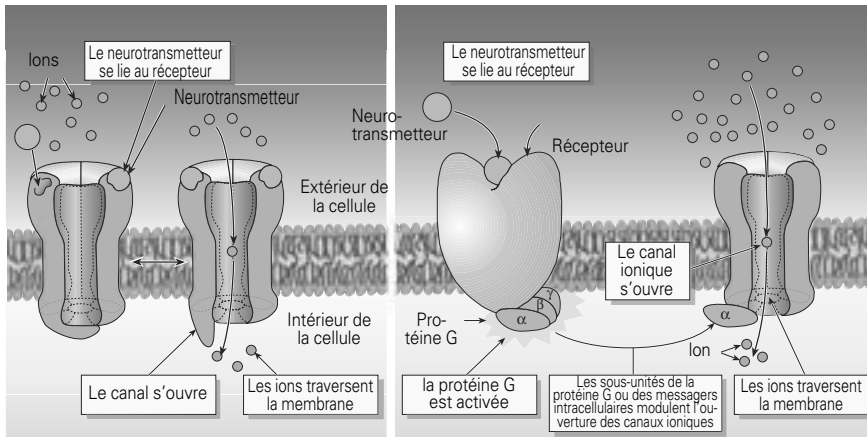
Source: d'après Pinel JPJ (1990) *Biopsychology*. Boston, MA Allyn & Bacon.
Avec l'autorisation des éditeurs.

teurs, ont des structures et des fonctions spécifiques, et la nature du neurotransmetteur libéré dépend du type de neurone. Parmi les neurotransmetteurs les mieux connus, ceux qui jouent un rôle dans le métabolisme des substances psychoactives sont la dopamine, la sérotonine, la norépinéphrine, le GABA, le glutamate et les opioïdes endogènes.

Le cerveau contient des douzaines de types de messagers différents. Chaque neurotransmetteur se lie à un récepteur qui lui est spécifique, comme une clé et sa serrure (Fig. 4). La liaison du neurotransmetteur à son récepteur peut entraîner diverses modifications de la membrane postsynaptique. Les récepteurs sont désignés en fonction du type de neurotransmetteurs avec lequel ils s'associent préférentiellement, par exemple récepteurs à la dopamine ou dopaminergiques et récepteurs à la sérotonine ou sérotoninergiques. Chaque type de récepteur comporte plusieurs sous-types. Les substances psychoactives ont la propriété de mimer les effets des neurotransmetteurs naturels ou endogènes ou de perturber le fonctionnement normal du cerveau en bloquant une fonction ou en altérant les processus normaux de stockage, de libération et d'élimination des neurotransmetteurs. Un mécanisme important par lequel les substances psychoactives agissent est le blocage de la recapture d'un neurotransmetteur après sa libération par la terminaison présynaptique. La recapture est un mécanisme normal par lequel le neurotransmetteur est éliminé de la fente synaptique par la membrane présynaptique. En bloquant la recapture, les effets normaux du neurotransmetteur sont exacerbés. Les substances psychoactives qui se lient aux récepteurs et renforcent leur fonction sont appelées agonistes, celles qui se lient aux récepteurs pour bloquer leur fonctionnement normal sont appelées antagonistes.

Figure 4. Deux types de synapse chimique

Le premier schéma montre la liaison à un canal ionique activé par un ligand et son ouverture. Le deuxième schéma montre comment l'activation d'un récepteur lié aux protéines G entraîne l'ouverture d'un canal ionique par l'intermédiaire d'un deuxième messager.



Source: d'après Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999) *Biological psychology*, 2^e éd. Sunderland, MA, Sinauer Associates. Avec l'autorisation des éditeurs.

Psychopharmacologie de la dépendance suivant la famille de substances

Les substances psychoactives les plus courantes peuvent être réparties en déprimeurs (alcool, sédatifs/hypnotiques, solvants volatiles), stimulants (nicotine, cocaïne, amphétamines, ecstasy) opioïdes (morphine et héroïne) et hallucinogènes (PCP, LSD, cannabis).

Les différentes substances psychoactives exercent leurs effets dans le cerveau selon des voies d'action différentes. Elles s'associent à des types différents de récepteurs et peuvent augmenter ou diminuer l'activité des neurones par des mécanismes différents. Par conséquent, toutes leurs caractéristiques sont différentes, leurs effets sur le comportement, la vitesse d'apparition de la tolérance, les symptômes de sevrage et les effets à court terme et à long terme (Tableau 4). Quoi qu'il en soit, les substances psychoactives ont des points communs dans la façon dont elles agissent sur les régions importantes du cerveau impliquées dans les processus motivationnels, une particularité importante dans les théories de l'apparition de la dépendance.

Bases neurobiologiques et biocomportementales de l'apparition de la dépendance

Dépendance et processus d'apprentissage impliquent des régions majeures du cerveau

L'apparition de la dépendance peut être considérée comme faisant partie des processus d'apprentissage, dans la mesure où des modifications durables du

Tableau 4. Effets résumés des substances psychoactives

Substance	Mécanisme primaire d'action	Tolérance et sevrage	Usage prolongé
Ethanol	Augmente les effets inhibiteurs du Gaba et diminue les effets excitateurs du glutamate. Effets renforçateurs probablement liés à une augmentation d'activité de la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît par suite d'une augmentation du métabolisme hépatique et de modifications des récepteurs cérébraux. Les symptômes de sevrage en cas d'usage chronique peuvent être : tremblements, sudation, asthénie, agitation, céphalées, nausées, vomissements, convulsions, delirium tremens.	Altération de la fonction et de la structure cérébrales, en particulier du cortex préfrontal ; déficit cognitif ; diminution du volume cérébral.
Hypnotiques et sédatifs	Facilitent l'action des neurotransmetteurs inhibiteurs endogènes.	La tolérance apparaît rapidement vis-à-vis de la plupart des effets (à l'exception de l'effet anti-convulsivant) en raison des modifications des récepteurs cérébraux. Le sevrage est caractérisé par : anxiété, excitation, agitation, insomnie, excitabilité, convulsions.	Troubles de la mémoire.
Nicotine	Active les récepteurs cholinergiques nicotinniques. Augmente la synthèse et la libération de la dopamine.	Des facteurs métaboliques ainsi que des modifications des récepteurs sont à l'origine de l'apparition de la tolérance. Sevrage caractérisé par : irritabilité, hostilité, anxiété, dysphorie, humeur dépressive, bradychardie, augmentation de l'appétit.	Les effets du tabagisme sur la santé sont bien connus ; il est difficile de dissocier les effets de la nicotine de ceux des autres constituants du tabac.
Opioides	Activent les récepteurs aux opioides appelés récepteurs mu et delta. Ces récepteurs sont abondants dans les territoires cérébraux impliqués dans les réponses aux substances psychoactives, comme la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît en raison de modifications rapides et de modifications lentes des récepteurs, ainsi que de l'adaptation des mécanismes intracellulaires de transmission des signaux. Les symptômes de sevrage peuvent être graves et se caractérisent par : larmoiement, rhinorrhée, baillements, sudation, agitation, frissons, crampes, myalgies.	Modifications à long terme des récepteurs aux opioides et aux peptides ; adaptation des systèmes de récompense, d'apprentissage et de réponse au stress.

Tableau 4. (suite)

Substance	Mécanisme primaire d'action	Tolérance et sevrage	Usage prolongé
Cannabinoïdes	Activent les récepteurs cannabinoïdes. Augmentent en outre l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique.	La tolérance vis-à-vis de la plupart des effets apparaît rapidement. Les symptômes de sevrage sont rares, peut-être en raison de la longueur de la demi-vie des cannabinoïdes.	L'exposition de longue durée au cannabis est susceptible d'entraîner un déficit cognitif durable. Il existe également un risque d'exacerbation des maladies mentales.
Cocaïne	La cocaïne bloque la recapture des transmetteurs tels que la dopamine, avec pour conséquences de prolonger ses effets.	Une tolérance aiguë peut apparaître rapidement. Il ne semble guère y avoir de symptôme de sevrage, toutefois la dépression est fréquente chez les personnes dépendantes qui cessent l'utilisation.	On a pu observer des déficits cognitifs, des anomalies de certaines régions du cortex, des troubles de la fonction motrice et une diminution du temps de réaction.
Amphétamines	Augmentent la libération de dopamine par les terminaisons nerveuses et inhibent la recapture de la dopamine et des transmetteurs apparentés.	La tolérance aux effets comportementaux et physiologiques apparaît rapidement. Le sevrage est caractérisé par : fatigue, dépression, anxiété et dépendance psychique profonde.	Troubles du sommeil, anxiété, perte d'appétit ; altérations des récepteurs cérébraux dopaminergiques, modifications métaboliques régionales et déficit moteur et cognitif (13,14).
Ecstasy	Augmentation de la libération de sérotonine et blocage de sa recapture.	La tolérance peut apparaître chez certains sujets. Les symptômes de sevrage les plus fréquents sont dépression et insomnie.	Altération des systèmes cérébraux sérotoninergiques, dommages comportementaux et physiologiques. Problèmes psychiatriques et physiques à long terme, comme par exemple troubles mnésiques, troubles de la prise de décision et de la maîtrise de soi, paranoïa, dépression et attaques de panique (15,16).
Substances volatiles	Modifient très probablement les transmetteurs inhibiteurs, comme les autres sédatifs et hypnotiques. Activation de la voie dopaminergique mésolimbique.	Apparition d'une certaine tolérance mais difficile à estimer. Augmentation de la prédisposition aux convulsions au cours du sevrage.	Modifications de la liaison aux récepteurs dopaminergiques et de leur fonction ; diminution de la fonction cognitive ; problèmes psychiatriques et neurologiques.
Hallucino-gènes	Les diverses substances de cette famille agissent sur des récepteurs cérébraux distincts : récepteurs de la sérotonine, du glutamate et de l'acétylcholine, par exemple.	La tolérance aux effets physiques et psychologiques apparaît rapidement. Rien n'indique l'existence de symptômes de sevrage.	Episodes psychotiques aigus ou chroniques, hallucinations récurrentes (« flashbacks » ou « retours d'acide »), qui sont la réapparition des effets de la substance longtemps après l'arrêt de son utilisation.

comportement résultent des interactions entre les substances psychoactives et leur environnement. Une personne prend une substance psychoactive et constate son effet, ce qui est fortement renforçateur (considéré comme une récompense) et active les circuits cérébraux qui rendront encore plus probable une répétition du comportement.

Cependant, l'effet de récompense dû aux substances ne peut à lui seul rendre compte de tous les comportements associés à la dépendance vis-à-vis de certaines substances psychoactives (Encadré 2). De même, la dépendance physique aux substances, comme le montrent les symptômes de sevrage quand l'usage est interrompu, peut favoriser l'usage et la dépendance, mais ne peut à elle seule expliquer pourquoi la dépendance apparaît et se maintient, notamment après de longues périodes d'abstinence. Qu'est-ce qui fait que des personnes perdent leur emploi et négligent leur famille pour se vouer à ces substances ? Par quel processus, chez certains individus, les comportements de consommation évoluent en comportements compulsifs de recherche et de consommation de la substance, aux dépens de la plupart des autres activités ? Qu'est-ce qui entraîne une incapacité à cesser la consommation, en d'autres termes pourquoi y a-t-il rechute ? Il semble qu'une interaction complexe entre des facteurs psychologiques, neurologiques et sociaux soit à l'origine de tous ces phénomènes.

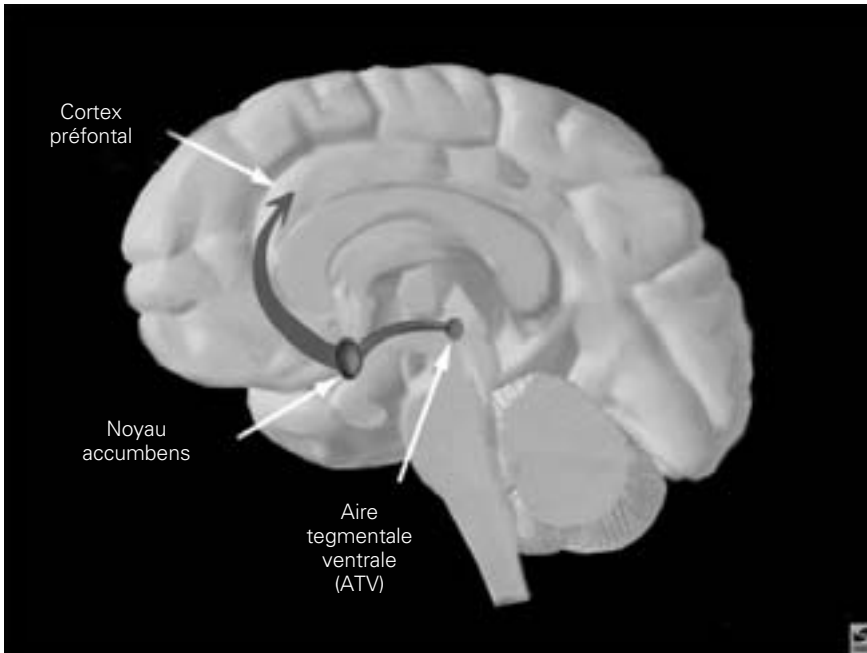
Processus biocomportementaux à l'origine de la dépendance

Le cerveau comporte des systèmes qui ont évolué de façon à guider et à orienter les comportements vers des stimuli fondamentaux pour la survie. Par exemple, les stimuli associés aux aliments, à l'eau et à la reproduction activent tous des voies cérébrales spécifiques et renforcent les comportements qui conduisent à la réalisation des objectifs correspondants. Les substances psychoactives activent artificiellement ces mêmes voies, mais de manière extrêmement forte, conduisant à un renforcement de la motivation à poursuivre ce comportement. Par conséquent, d'après cette théorie, la dépendance résulte d'une interaction complexe entre, d'une part, les effets physiologiques des substances sur les aires cérébrales associées à la motivation et à l'émotion et, d'autre part, l'« apprentissage » de la relation entre les substances et les signaux qui leur sont associés.

Voie dopaminergique mésolimbique

Si chacune des familles de substances psychoactives possède son propre mécanisme initial d'action pharmacologique (Tableau 4), un grand nombre d'entre elles activent les circuits dopaminergiques mésolimbiques (voir Fig. 5), même si le mécanisme impliqué est différent suivant la substance. Le circuit dopaminergique mésolimbique est situé dans une zone du cerveau appelée cerveau moyen, et c'est le système le plus fortement impliqué dans le risque d'apparition d'une dépendance aux substances psychoactives (17). Deux aires cérébrales sont particulièrement importantes dans la dépendance aux substances psychoactives : l'aire tegmentale ventrale (ATV), et une région avec laquelle celle-ci communique, le noyau accumbens. L'aire tegmentale ventrale est une zone riche en neurones contenant un neurotransmetteur, la dopamine. Les corps cellulaires de ces neurones envoient des projections vers des régions cérébrales impliquées dans les émotions, les pensées et la mémoire ainsi que la prévision et la réalisation des comportements. Le noyau accumbens est une zone très importante du cerveau impliquée dans la motivation,

Figure 5. Circuit dopaminergique mésolimbique



Source: D'après <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifs/slide-9.gif>.

l'apprentissage et le signalement de la valeur motivationnelle des stimuli (18, 19). Les substances psychoactives augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui serait un facteur important de renforcement.

Motivation et incitation

Les concepts de motivation et d'incitation sont importants concernant la dépendance aux substances psychoactives. On a montré que la voie dopaminergique mésolimbique du cerveau était étroitement impliquée dans les processus motivationnels : une importance particulière est donnée dans le cerveau aux stimuli considérés comme importants pour la survie. La motivation est le processus par lequel les ressources disponibles en termes d'attention et de comportement sont mobilisés par des stimuli en fonction des conséquences prévues de ces stimuli. Les incitations sont des stimuli qui suscitent une réponse correspondant à leurs conséquences prévues. Par exemple, si une personne n'a pas faim, les stimuli visuels et olfactifs associés à l'aliment (incitation) ont peu d'effet sur son comportement ou son attention (motivation). Cependant, si la personne a faim, la vue d'un aliment ou son odeur peut lui faire accorder une plus grande attention aux stimuli et la pousser à agir pour obtenir l'aliment. Dans le cas où la personne est affamée et n'a aucun moyen de se procurer l'aliment, elle peut même être amenée à voler ou à commettre un crime pour l'obtenir. C'est ce qu'on appelle les systèmes de récompense

incitation-motivation dans lesquels la réponse est construite en fonction à la fois de la valeur incitative du stimulus et de la motivation à obtenir ce stimulus.

Au cours de la dépendance, les substances psychoactives activent de manière répétée les systèmes motivationnels du cerveau qui sont normalement activés par des stimuli fondamentaux tels que les aliments, l'eau, le danger et les partenaires sexuels. Le cerveau est « trompé » par ces substances et amené à répondre comme si ces substances et les stimuli qui leur sont associés étaient biologiquement nécessaires. Avec la répétition de l'exposition, l'association se trouve chaque fois renforcée et suscite une réponse comportementale et neurochimique de plus en plus importante. C'est ce qu'on appelle le phénomène de sensibilisation à l'incitation, tandis que les substances psychoactives et les stimuli associés à leur utilisation prennent une importance motivationnelle et comportementale croissante (20). Par des processus d'apprentissage associatif, la motivation à utiliser les substances psychoactives peut être fortement activée par les stimuli (environnement, personnes, objets) associés à l'utilisation de la substance psychoactive, provoquant un désir impérieux qui peut déborder l'individu et entraîner une rechute de la consommation, même après de longues périodes d'abstinence. Ce phénomène permet aussi de mieux comprendre pourquoi les symptômes de sevrage à eux seuls n'expliquent pas tous les aspects de la dépendance, car même des personnes complètement sevrées de l'usage d'une substance donnée peuvent rechuter en réponse à diverses situations.

Au sujet de la dépendance il ne faut pas oublier que, au cours d'une vie, de nombreuses personnes se trouvent en présence de substances très diverses susceptibles d'entraîner une dépendance, mais que toutes ne deviennent pas dépendantes. Il existe également des différences individuelles de sensibilité à la dépendance qui dépendent de facteurs environnementaux et génétiques.

Bases génétiques des différences individuelles de vulnérabilité à la dépendance

Un grand nombre de facteurs individuels, culturels, biologiques, sociaux et environnementaux convergent pour augmenter ou diminuer la probabilité qu'un individu particulier consomme une certaine quantité d'une substance psychoactive donnée. Si les facteurs indiqués à l'Encadré 3 sont davantage liés à l'initialisation de la consommation de substance qu'à la dépendance, un grand nombre d'entre eux sont communs aux deux phénomènes.

L'un des aspects de la recherche en neurosciences consiste à examiner comment les substances psychoactives se comportent dans le cadre de l'héritage biologique commun à toute l'humanité. En contrepoint, la recherche génétique s'attache aux différences de modes d'action des substances observées chez des personnes différentes et susceptibles d'être attribuées à un héritage génétique différent. À côté des facteurs sociaux et culturels, la variation du matériel génétique explique une part importante des différences interindividuelles quant à la consommation et la dépendance. Cependant, il n'est pas facile d'identifier les gènes impliqués.

Si certaines affections sont provoquées par un gène unique, comme dans le cas de la chorée de Huntington, d'autres affections, dites à déterminisme complexe, semblent être provoquées par l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux. La dépendance est l'une d'elles. Par conséquent, l'exposition à des substances psychoactives pourrait avoir un effet beaucoup plus grand chez

Encadré 3. Consommation de substances psychoactives : facteurs de risque et facteurs de protection

Facteurs de risque	Facteurs de protection
<p>Environnementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • disponibilité des drogues • pauvreté • changements sociaux • influence de la culture des pairs • profession • normes et attitudes culturelles • politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool <p>Individuels</p> <ul style="list-style-type: none"> • prédisposition génétique • maltraitance pendant l'enfance • troubles de la personnalité • structure familiale perturbée et personnalité dépendante • mauvais résultats scolaires • exclusion sociale • dépression et comportement suicidaire 	<p>Environnementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • situation économique • maîtrise des situations • soutien social • intégration sociale • événements positifs de la vie <p>Individuels</p> <ul style="list-style-type: none"> • capacité à surmonter les difficultés • efficacité personnelle • perception des risques • optimisme • comportements favorables à la santé • capacité à résister à la pression sociale • comportements bons pour la santé en général
<p>Source : d'après les références 21-24.</p>	

quelqu'un qui porte des facteurs génétiques de vulnérabilité à la dépendance que chez quelqu'un qui en est dépourvu, ce qui complique encore l'étude génétique de la dépendance aux substances psychoactives, malgré les progrès considérables faits ces dernières années pour identifier les gènes qui pourraient contribuer à l'apparition de la dépendance. Des études de transmission familiale, chez des jumeaux monozygotes, des jumeaux dizygotes, ainsi que chez des sujets adoptés, peuvent indiquer dans quelle mesure les facteurs hérités jouent un rôle dans la dépendance. D'autres types d'études s'intéressent à la transmission de traits associés pour tenter d'identifier les *régions* des gènes susceptibles de jouer un rôle important. Les études sur les gènes éventuellement impliqués portent sur les gènes censés selon toute vraisemblance jouer un rôle dans la dépendance, comme les gènes des récepteurs opioïdes dans la dépendance aux opioïdes.

En ce qui concerne le tabagisme, il semble que l'héritabilité soit importante en fonction des populations, du sexe et de la classe d'âge (25, 26). Des études suggèrent

qu'un grand nombre de gènes différents seraient impliqués dans l'apparition et la persistance du tabagisme (27-29). Les gènes impliqués dans le métabolisme de la nicotine pourraient être des facteurs de risque importants de tabagisme ; une variation de ces gènes est probablement un déterminant majeur de la quantité de nicotine et de son accumulation dans le cerveau.

L'héritabilité de la dépendance alcoolique est importante, tout comme celle de la fréquence de consommation et de la quantité d'alcool consommée (30-37). Les gènes qui pourraient être importants dans cette association sont impliqués dans le métabolisme de l'alcool (38) et les récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs, GABA (38), sérotonine (39) et dopamine (38). On a aussi identifié des variations génétiques des enzymes du métabolisme de l'alcool qui pourraient jouer un certain rôle dans la variation de la consommation d'alcool (40-42). D'après certaines études, l'héritabilité de la dépendance aux opioïdes est élevée, et estimée à presque 70 % (43 par exemple), ce qui pourrait être dû à des différences héréditaires des récepteurs opioïdes et des enzymes du métabolisme des opioïdes.

La génétique intervient également dans les polyconsommations alcool-tabac, etc. et la dépendance (30, 43-48). On estime que le risque de dépendance à une substance psychoactive est multiplié par huit dans la famille des personnes dépendantes comparé aux témoins, pour un nombre de substances très varié y compris opioïdes, cannabis, sédatifs et cocaïne (49, 50).

Ces résultats donnent une indication des possibilités que la recherche en génétique peut offrir. Les données génétiques peuvent être et ont été utilisées pour mieux comprendre l'origine de la dépendance et la variabilité du risque selon les individus. Quand les gènes qui interviennent dans la prédisposition à la dépendance auront été identifiés, il restera à comprendre comment ils interagissent avec les facteurs environnementaux sur la dépendance (51). Cette information pourra servir de base à de nouveaux outils diagnostiques et à de nouveaux traitements comportementaux et pharmacologiques.

Le dépistage génétique, d'après les résultats de la recherche, pourrait permettre de repérer des sous-groupes de population ayant un risque plus grand de dépendance ou de dommages pour une substance psychoactive particulière, ce qui, cependant, présente des problèmes éthiques nombreux, dans la mesure où l'identification est probabiliste et non certaine. En cas de dépistage positif, les mesures qui pourraient être prises pourraient inclure l'information de la personne touchée (ou de ses parents ou de son gardien dans le cas d'un enfant), et des interventions préventives de type éducation thérapeutique ou autre pour réduire la vulnérabilité à l'usage de la substance et à la dépendance. La stigmatisation, le respect de la vie privée et le consentement au traitement posent des questions d'ordre éthique évidentes.

La variabilité génétique peut intervenir dans divers aspects de l'usage de la substance, par exemple dans l'effet subjectif de plaisir. Les facteurs génétiques peuvent aussi influencer considérablement sur la toxicité de la substance, tant en ce qui concerne la surdose que les effets chroniques. Les facteurs génétiques peuvent également modifier l'intensité des effets psychoactifs d'une présentation et d'une dose données d'une substance particulière, ainsi que l'apparition de la tolérance, des symptômes de sevrage et de la dépendance psychique. En outre, la dépendance peut avoir des similitudes neurobiologiques avec différentes formes de maladie mentale, donnant à penser que des stratégies communes de traitement et de prévention pourraient améliorer les deux affections.

Comorbidité dépendance-maladie mentale

Ce type de comorbidité, c'est-à-dire la co-occurrence de la dépendance et de la maladie mentale, est plus fréquent chez les personnes atteintes de maladie mentale que chez les sujets dépourvus de troubles mentaux. Cette observation suggère soit une base neurologique commune aux deux troubles, soit une interaction des effets à un certain niveau. Les recherches concernant l'origine des maladies mentales et de la dépendance permettront de faire la lumière sur les stratégies de traitement et de prévention dans les deux cas. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer pourquoi la maladie mentale et la dépendance sont observées simultanément :

1. la base neurobiologique est comparable ;
2. l'usage de la substance peut aider à améliorer certains symptômes de la maladie mentale ou les effets secondaires de sa médication ;
3. l'usage de la substance peut accélérer la survenue de la maladie mentale ou entraîner des changements biologiques qui ont des éléments communs avec la maladie mentale.

Toutes ces hypothèses sont documentées par des observations. Il est intéressant de noter qu'un grand nombre de substances psychoactives peuvent avoir pour effet des syndromes psychiatriques. Par exemple, les amphétamines et la cocaïne sont susceptibles d'induire des symptômes de type psychotique. Les hallucinogènes peuvent provoquer des hallucinations, lesquelles sont une manifestation de certaines psychoses. En outre, les substances psychoactives modifient systématiquement l'humeur, entraînant des sensations d'euphorie et de bonheur ou induisant des symptômes dépressifs, au cours du sevrage en particulier. Les substances psychoactives peuvent entraîner une modification du fonctionnement cognitif, une caractéristique majeure de nombreuses maladies mentales. Ces éléments sont tous en faveur d'un substrat neurobiologique commun à la maladie mentale et à la dépendance.

D'après des études réalisées aux EtatsUnis d'Amérique, plus de 50% des personnes ayant un trouble mental souffrent également de dépendance, contre 6% pour la population générale ; la probabilité de manifester une dépendance est 4,5 fois plus élevée chez les personnes atteintes de trouble mental que chez les personnes qui en sont dépourvues (52). Il apparaît clairement que ces deux affections se recoupent largement.

La prévalence vie entière de la dépendance alcoolique est de 22% chez les individus atteints de trouble mental, comparé à 14% dans la population générale, et la probabilité de dépendance alcoolique quand la personne est atteinte d'un trouble mental est 2,3 fois plus élevée qu'en l'absence de trouble mental (52). Des études menées aux EtatsUnis d'Amérique au cours des vingt dernières années indiquent que le taux vie entière de troubles dépressifs majeurs est de 38-44% en cas d'alcoolodépendance, contre 7% seulement en l'absence de dépendance (35, 53-61). En outre, près de 80% des personnes alcoolodépendantes ont des symptômes dépressifs (52, 62-64). Un sujet alcoolodépendant a 3,3 fois plus de chances d'avoir également une schizophrénie tandis qu'une personne atteinte de schizophrénie a 3,8 fois plus de chances de faire une dépendance alcoolique que la population générale (52).

Parmi les personnes atteintes de maladie mentale, et notamment de schizophrénie, le pourcentage de celles qui fument est plus élevé que dans la population générale. Suivant la maladie mentale considérée, 26-88% des patients

psychiatriques fument, contre 20-30 % dans la population générale (65-67). Il existe plusieurs liens étroits entre un trouble dépressif majeur et le tabagisme. Aux Etats-Unis d'Amérique, jusqu'à 60% des gros fumeurs ont des antécédents de maladie mentale (67, 68), et l'incidence des troubles dépressifs majeurs chez les fumeurs est deux fois plus élevée que chez les non-fumeurs (65). En outre, la probabilité de réussir à arrêter de fumer est deux fois plus faible chez les fumeurs ayant des antécédents de dépression clinique que chez les fumeurs sans antécédents (14% contre 28%) (65). D'après des données épidémiologiques, le taux vie entière de troubles dépressifs majeurs était de 32% chez des utilisateurs de cocaïne et seulement de 8-13% chez des non-utilisateurs. (52, 54, 56, 58, 69).

La comorbidité schizophrénie – usage de psychostimulants est également très élevée. L'usage des psychostimulants est 2-5 fois plus fréquent en cas de schizophrénie qu'en l'absence de schizophrénie, et plus fréquent que dans les autres populations psychiatriques (70). Ainsi, il apparaît donc clairement que la dépendance a un lien étroit avec la maladie mentale. Si la comorbidité n'a été essentiellement étudiée que dans un petit nombre de pays et si la validité culturelle des données est inconnue, la recherche en neurosciences pour le traitement et la prévention d'une des deux affections devrait bénéficier à l'autre.

Traitement et prévention : liens avec les neurosciences et questions d'éthique

La recherche en neurosciences a débouché sur la mise au point d'un certain nombre d'interventions pharmacologiques et comportementales pour traiter la dépendance. Nombreuses sont celles qui ont parfaitement réussi, alors que d'autres restent controversées pour des raisons d'éthique. De nouveaux traitements sont visibles à l'horizon et, la recherche progressant, les thérapies devraient s'améliorer. L'association des thérapies pharmacologiques et comportementales semble être le moyen le plus efficace de traiter la dépendance. La question qui se pose est le critère de jugement du succès : considère-t-on que le traitement a réussi quand seule l'abstinence complète est obtenue? Ou une diminution de la quantité, de la fréquence, ou de l'usage dangereux d'une substance est-il un critère satisfaisant de succès? Les traitements pharmacologiques actuels sont présentés au Tableau 5.

Types de traitement

Il existe divers traitements pharmacologiques et comportementaux dont l'efficacité est prouvée. Concernant les interventions pharmacologiques, une des solutions est représentée par les substances ou les méthodes qui modifient d'une façon ou d'une autre l'action de la substance sur l'organisme et qui éliminent les aspects positifs (récompense) de l'usage de substance ou qui rendent leur usage déplaisant. Par exemple, la naloxone et la naltrexone, des bloquants des récepteurs opioïdes, diminuent l'effet de récompense apporté par les opioïdes et l'alcool (voir Tableau 5). Un autre exemple est le disulfirame, qui interfère avec le métabolisme de l'alcool et rend sa consommation désagréable. Cependant, ces médicaments ne sont efficaces que s'ils sont réellement pris par le patient. Compte tenu de la longue expérience dont on dispose, le principal obstacle rencontré avec ces produits est l'observance du traitement, les personnes utilisant massivement une substance étant souvent incapables de maintenir leur adhésion au traitement pharmacologique.

Tableau 5. Traitements pharmacologiques de la dépendance

Substance	Traitement	Efficacité
Alcool	L'acamprosate est une substance de synthèse dont la structure est comparable à celle d'un acide aminé naturel. Il restaure l'activité des neurones, hyperexcités par suite de l'exposition chronique à l'alcool.	Dans l'ensemble, on observe chez les patients traités par l'acamprosate une augmentation importante du nombre de traitements conduits à terme, du temps qui sépare le lever de la première prise d'alcool, du taux d'abstinence et/ou de la durée cumulée de l'abstinence, comparé aux patients sous placebo (73).
	Naltrexone : bloque les récepteurs opioïdes.	La naltrexone permet de diminuer le taux de rechute, aide à maintenir l'abstinence et à diminuer la consommation d'alcool (74).
	Le disulfirame interfère avec le métabolisme normal de l'acétaldéhyde, un des métabolites de l'alcool. Un taux élevé d'acétaldéhyde dans l'organisme entraîne une réaction désagréable dont le but est d'entraîner une aversion pour la consommation d'alcool (75).	L'efficacité du disulfirame est variable et difficile à estimer en raison de la nécessité de déterminer et d'adapter soigneusement la dose et d'obtenir une bonne observance du patient (75).
Nicotine	Traitement de substitution nicotinique au moyen d'un dispositif transdermique ou de gomme à mâcher.	Tous les substituts nicotiques ont une efficacité comparable dans l'aide à l'arrêt du tabac ; avec le développement de l'information publique dans les médias sur les dangers du tabagisme, les tentatives réussies d'arrêt du tabac ont nettement augmenté.
	Bupropion : inhibiteur faible de la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine et bloquant des récepteurs nicotiques.	Le bupropion améliore le taux de fumeurs abstinents, notamment s'il est associé à des substituts nicotiques.(76,77).
	Immunothérapie : des vaccins permettant d'empêcher la nicotine d'agir sur le cerveau ont été proposés.	Ces vaccins ne sont pas encore prêts pour les essais cliniques. Les essais chez la souris se sont montrés prometteurs.
Héroïne	Méthadone (agoniste de synthèse des opioïdes).	Le traitement substitutif d'entretien par la méthadone est sans danger et très efficace pour l'aide à l'arrêt de l'héroïne, en particulier quand il est associé aux thérapies comportementales ou au conseil et aux autres interventions d'aide.
	Buprénorphine : agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu et antagoniste faible des récepteurs kappa aux opioïdes.	Durée d'action relativement longue et bonne sécurité d'emploi.

Tableau 5. (suite)

Substance	Traitement	Efficacité
	Lévo-alpha-acétyl-méthadol (LAAM) : opioïde de synthèse.	Opioïde de synthèse à longue durée d'action qui peut être utilisé dans le traitement de la dépendance à l'héroïne, mais qui ne nécessite que trois prises par semaine, ce qui pour le patient facilite le traitement.
	La naltrexone bloque les effets de la morphine, de l'héroïne et des autres opioïdes en agissant comme antagoniste des récepteurs opioïdes.	Le traitement commence après une désintoxication sous surveillance médicale, car la naltrexone ne protège pas contre les effets du sevrage, et de fait peut provoquer des symptômes de sevrage en cas de dépendance. Avec la naltrexone il n'y a pas d'effets propres au sujet et elle ne peut pas provoquer de dépendance. La non-observance du traitement par le patient est un obstacle fréquent. Par conséquent, pour que le traitement réussisse, il faut aussi une relation thérapeutique positive, un conseil ou une thérapie efficace et une surveillance attentive de l'observance du traitement.
Cocaïne	Le GBR 12909 est un inhibiteur de la recapture de la dopamine qui antagonise les effets de la cocaïne sur les neurones dopaminergiques mésolimbiques du rat (78) et bloque l'auto-administration de cocaïne chez le rhesus (79).	Les essais cliniques avec cette substance sont en préparation.
	Immunothérapie : la cocaïne est séquestrée dans la circulation par des anticorps spécifiques anti-cocaïne qui empêchent son entrée dans le cerveau.	Essais cliniques en cours.
Sédatifs/ hypnotiques	Diminution graduelle de la dose de substance, associée à la thérapie comportementale.	Efficace.

Une autre possibilité de traitement pharmacologique consiste à utiliser des substances qui miment certains des effets des substances psychoactives sans en avoir les effets dommageables. C'est ce qui est appelé traitement de substitution ou traitement substitutif d'entretien. Cette possibilité est largement explorée et exploitée pour les opioïdes avec la codéine, la méthadone, la buprénorphine et d'autres substances substituées à l'héroïne ou à d'autres opioïdes, afin de réduire

l'usage illégal des opioïdes ainsi que la morbidité, la mortalité et la criminalité associées à la dépendance. La méthadone et la buprénorphine, les deux médicaments les plus fréquemment utilisées, sont aussi prescrites en cure courte pour désintoxiquer les personnes dépendantes aux opioïdes. Cependant, si la désintoxication est utilisée seule, un grand nombre d'utilisateurs ont ensuite recours à l'usage massif de substances. Le traitement de substitution vise à réduire ou à faire disparaître l'usage illicite des opioïdes en stabilisant les personnes aussi longtemps que nécessaire pour les aider à éviter le retour aux modes antérieurs d'usage de substance et aux risques associés, et notamment au partage du matériel d'injection. Le traitement le plus courant, le traitement d'entretien par la méthadone, s'est montré efficace dans des centaines d'études scientifiques sur la réduction des risques associés à l'usage de substance sans en avoir les conséquences négatives pour la santé. Comparées aux utilisateurs illégaux d'opioïdes, les personnes substituées par la méthadone passent moins de temps en prison et à l'hôpital, ont une meilleure intégration sociale, un taux plus faible d'infection par le VIH, une criminalité plus faible et une vie plus longue (71).

Le traitement de substitution est souvent mis en question, des arguments d'ordre éthique étant avancés. Certains font valoir que le comportement d'un Etat ou d'un professionnel de santé qui contribue au maintien de la dépendance, même au moyen d'un produit de substitution, n'est pas éthique. D'autres rétorquent que la réduction bien démontrée des dommages pour la société (activité criminelle) et l'individu (infection par le VIH) grâce aux produits de substitutions est parfaitement éthique.

Concernant les traitements qui interfèrent avec les effets psychoactifs ou qui sont de type aversif, la question principale qui se pose à l'éthique est le consentement du patient au traitement et celle du traitement sous contrainte. L'utilisation de l'immunothérapie, comme dans le cas de la dépendance à la cocaïne par exemple (voir Tableau 5), surtout dans la mesure où elle est irréversible, poserait de graves problèmes d'éthique. Les neurosciences ayant montré que l'utilisation de substances psychoactives passe par des voies cérébrales communes à d'autres activités humaines, se pose également la question de savoir quels sont les autres plaisirs ou activités qui pourraient être affectés par un traitement. La mise en oeuvre de modifications génétiques soulèverait les mêmes difficultés éthiques que des modifications potentiellement permanentes.

Le traitement des dépendances repose sur les traitements pharmacologiques et les thérapies comportementales. Il est intéressant de mettre en relation ces traitements avec les processus d'apprentissage examinés au sujet des effets des substances psychoactives sur le cerveau. Les thérapies motivationnelles et cognitives sont conçues pour s'appliquer aux mêmes processus cérébraux motivationnels que ceux qui sont touchés par les substances psychoactives. Elles tentent de remplacer la motivation à utiliser ces substances par la motivation à pratiquer d'autres comportements. On remarquera que ces traitements s'appuient sur les mêmes principes, à savoir l'apprentissage et la motivation, que ceux utilisés pour décrire l'apparition de la dépendance. Par exemple, le conditionnement opérant repose sur le principe du renforcement positif et de la punition pour contrôler le comportement. Les thérapies cognitivo-comportementales et la prévention des rechutes contribuent à aider la personne à élaborer de nouvelles associations stimulus-réponse qui n'impliquent ni l'usage de la substance ni l'appétence. Ces principes sont utilisés pour essayer de

« désapprendre » le comportement associé à la dépendance et d'apprendre d'autres réponses adaptatives. Par suite, les mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'apparition de la dépendance sont semblables aux mécanismes d'apprentissage pour vaincre la dépendance.

On trouvera dans l'Encadré 4 un résumé des types de psychothérapies et d'interventions comportementales (72).

Ethique et recherche en neurosciences concernant la dépendance

L'évolution rapide de la recherche en neurosciences soulève une vague de questions éthiques nouvelles concernant à la fois la recherche et le traitement, et qui devront être traitées. L'éthique de la recherche biomédicale est guidée par un ensemble de principes moraux importants (80, 81) qui sont : respecter l'autonomie du patient de ne pas lui nuire, agir pour son bien dans le respect de la justice (82).

C'est en vertu du respect du principe d'autonomie qu'on sollicite habituellement le consentement éclairé du patient en vue du traitement ou de sa participation à la recherche, qu'on lui demande d'exprimer sa volonté de participer à des recherches, et qu'on exige le respect de la confidentialité et du secret concernant les informations données au chercheur. Le principe consistant à ne pas nuire signifie s'abstenir de tout « mal » et exige du chercheur qu'il diminue le plus possible les risques de la participation à la recherche. Agir pour le bien du patient exige que le résultat des interventions soit un avantage. Les avantages de la recherche pour la société doivent l'emporter sur les risques pour les participants, et pour chacun des participants à la recherche, les avantages doivent l'emporter sur les risques. La notion de justice distributive signifie que les risques, comme les avantages de la participation à la recherche, doivent être équitablement répartis.

Les questions d'éthique les plus urgentes sont peut-être celles suscitées par le dépistage génétique, qui déjà s'annonce à l'horizon. Une personne identifiée par un test génétique comme vulnérable ou à risque est potentiellement désavantagée de plusieurs manières. La première conséquence peut être une diminution de l'estime de soi pour la personne. La situation de la personne ou ses intérêts financiers peuvent en être affectés si l'identification est connue de quelqu'un d'autre : une société d'assurance peut refuser de l'assurer, un employeur peut décider de ne pas l'employer, la personne qu'elle aime peut refuser de l'épouser. A l'heure actuelle, dans de nombreux pays, ces conséquences néfastes de l'identification génétique ne sont pas du tout théoriques : par exemple, des sociétés d'assurance peuvent avoir accès systématiquement aux dossiers médicaux ou exiger l'accès comme condition de l'assurance (forçant ainsi le consentement).

Ethique et types de recherche en neurosciences concernant la dépendance

Plusieurs types de recherche s'appliquent à la dépendance aux substances psychoactives et tous posent des questions éthiques, certaines communes, d'autres spécifiques, mais qui toutes devront être résolues. On peut citer par exemple l'expérimentation sur les animaux, la recherche épidémiologique, les études expérimentales chez l'homme et les essais cliniques des traitements de la dépendance.

L'objet des essais cliniques est de comparer parfois à des placebos les effets de diverses thérapies pharmacologiques ou comportementales sur l'utilisation de

Encadré 4. Types de psychothérapies et d'interventions comportementales

Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales s'appuient sur les éléments suivants :

- a) modifier les processus cognitifs qui conduisent aux comportements inadaptés des utilisateurs de substances ;
- b) intervenir dans la chaîne comportementale des événements qui conduisent à l'usage de substances ;
- c) aider les patients à surmonter les situations aiguës ou chroniques de pulsion à reprendre le produit ;
- d) favoriser et renforcer le développement des savoir-faire et des comportements sociaux compatibles avec le maintien de l'abstinence.

Les thérapies cognitivo-comportementales reposent sur le principe qu'en identifiant puis en modifiant des modes inadaptés de pensée les patients arrivent à diminuer ou à éliminer les sentiments et les comportements négatifs (usage de substance par exemple).

Prévention des rechutes

Approche du traitement dans laquelle les techniques cognitivo-comportementales sont utilisées pour essayer d'aider les patients à améliorer leur maîtrise de soi dans le but d'éviter les rechutes. Les stratégies particulières de prévention des rechutes sont notamment la discussion de l'ambivalence, l'identification des stimuli émotionnels et environnementaux de l'appétence et de l'usage de substance, la mise au point et la réévaluation des stratégies d'ajustement pour gérer les facteurs internes ou externes de stress.

Conditionnement opérant

Ce traitement comportemental utilise des conséquences positives ou négatives déterminées à l'avance pour récompenser l'abstinence ou punir (et par conséquent dissuader) les comportements associés à l'usage de substance. La récompense peut consister en bons d'échange donnés contre des échantillons d'urine sans trace de substance et échangeables contre une récompense ayant fait l'objet d'un accord mutuel (tickets de cinéma par exemple). Une autre approche est le renforcement communautaire par les membres de la famille ou les pairs qui renforcent par leur approbation les comportements qui prouvent ou facilitent l'abstinence (participation à des activités positives par exemple). Les conséquences négatives du retour à l'usage de substance peuvent inclure l'information des tribunaux, des employeurs ou des membres de la famille.

Encadré 4. (suite)**Entretien de motivation**

Ces modalités brèves de traitement sont caractérisées par une approche empathique consistant pour le thérapeute à motiver le patient par des questions sur les avantages et les inconvénients de certains comportements, par l'examen avec lui de ses objectifs et de l'ambivalence qui s'attache à leur réalisation et par les techniques de reformulation. L'entretien de motivation a montré une bonne efficacité dans le traitement des dépendances.

substance, l'état de santé, l'ajustement social et le bien-être des personnes dépendantes (80). Un aspect fondamental distingue les essais cliniques des études expérimentales : dans les essais cliniques, il existe une certaine probabilité que les participants à l'étude bénéficient de leur participation (80). Pour que l'essai clinique soit valable, il faut que l'échantillon issu de la population à risque et recruté dans ces études soit représentatif (80). Une difficulté d'ordre éthique, qui prend de l'importance étant donné la participation financière croissante des sociétés pharmaceutiques aux essais cliniques, est la confiance du public dans les résultats de ces essais (83, 84). Des règles additionnelles ont été recommandées, mais ne sont pas encore appliquées. On peut citer la surveillance indépendante du respect du protocole, notamment en ce qui concerne la déclaration des événements indésirables présentés par les participants et l'engagement des investigateurs et des promoteurs d'un essai clinique à publier les résultats dans les deux ans qui suivent la fin du recueil des données comme condition de l'approbation du protocole d'étude par un comité d'éthique (85).

La recherche en neurosciences sur le traitement de la dépendance aura des résultats qui mettront au premier plan les questions d'éthique : l'une d'elle est de garantir un égal accès au traitement pour toutes les personnes susceptibles d'en avoir besoin. En matière de dépendance, il faut également considérer que c'est économiquement et socialement moins cher de traiter que de recourir à la justice (86, 87). De même, la possibilité d'utiliser un traitement pharmacologique de la dépendance ou une immunothérapie sous contrainte légale est à examiner (88-90).

Conclusions et conséquences pour les politiques de santé publique

Le présent rapport dresse un résumé des progrès des neurosciences accomplis ces dernières décennies dans la compréhension de l'usage des substances psychoactives et de la dépendance, et envisage certaines questions d'éthique qui leur sont liées. L'évolution des neurosciences a fait faire un bon en avant à nos connaissances de l'usage des substances psychoactives et de la dépendance, et leur application aux plans mondial et local rend les choix éthiques difficiles. Il est souhaitable que les acteurs administratifs et professionnels compétents jouent un rôle majeur dans la résolution de ces problèmes aux niveaux régional et mondial.

Une part importante de la charge mondiale de morbidité et d'incapacité est attribuable à l'usage de substances psychoactives. A son tour, la charge attribuable à l'usage de substances est pour une large part associée à la dépendance. Le tabac et l'alcool sont largement responsables du chiffre de la charge morbide totale. Les mesures visant à réduire les dommages dus au tabac, à l'alcool et à d'autres substances psychoactives sont par conséquent des éléments majeurs des politiques de santé.

En matière de recherche scientifique, les neurosciences sont un domaine en croissance rapide. Si les connaissances sont loin d'être complètes, une masse importante de données permettent cependant l'orientation des politiques vers la réduction de la charge de morbidité et d'incapacité associée à l'usage de substances. Les recommandations ci-dessous visent à développer l'esprit d'ouverture et à aider tous les partenaires à se mobiliser.

- Toutes les substances psychoactives peuvent être nocives pour la santé suivant le mode de consommation, la quantité consommée et la fréquence de consommation. Les dommages diffèrent avec la substance et la réponse de la santé publique à l'usage de substances devrait être proportionnée aux dommages sanitaires qu'elles provoquent.
- Il n'y a rien d'étonnant à ce que les substances psychoactives soient utilisées, vu leurs effets sur le système de récompense, la pression des pairs et le contexte social d'utilisation. La rencontre initiatique avec un produit ne conduit pas nécessairement à la dépendance, mais plus la quantité consommée et la fréquence de consommation sont grandes, plus le risque de dépendance est élevé.
- Les dommages pour la société ne sont pas dus qu'aux personnes dépendantes. Des dommages considérables sont imputables à des personnes non dépendantes, et résultent d'intoxications aiguës et de surdoses, ainsi que du mode d'administration (injections au moyen de matériel non stérile). Il existe toutefois des politiques et des programmes de santé publique efficaces qui, mis en oeuvre, entraînent une baisse importante de la charge globale liée à l'usage de substance.
- La dépendance aux substances psychoactives est une perturbation complexe, qui met en jeu des mécanismes biologiques touchant le cerveau et sa capacité à maîtriser la consommation. Les déterminants ne sont pas seulement biologiques et génétiques, des facteurs psychologiques, sociaux, culturels et environnementaux interviennent également. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucun moyen permettant d'identifier les personnes qui deviendront dépendantes - ni avant le début de la consommation de drogue, ni après.
- La dépendance aux substances psychoactives n'est pas une défaillance de la volonté ni un signe de faiblesse de caractère, mais une perturbation d'ordre médical susceptible de toucher n'importe quel être humain. La dépendance est une affection chronique et récurrente, souvent présente en même temps que d'autres affections physiques ou mentales.
- La comorbidité entre la dépendance et diverses autres maladies mentales est fréquente ; l'adoption d'une approche intégrée rendrait très efficaces l'évaluation, le traitement et la recherche. Les stratégies de traitement et de prévention concernant une substance donnée pourraient être utilement documentées par la

connaissance sur le traitement et la prévention d'autres maladies mentales ou de la dépendance à d'autres substances. La prise en compte de la comorbidité consommation de substances-autres troubles mentaux est donc nécessaire dans le cadre des bonnes pratiques de traitement et d'intervention appliquées aux maladies mentales aussi bien qu'à la dépendance aux substances psychoactives.

- Le traitement de la dépendance n'a pas seulement pour but l'arrêt de la consommation de drogue – c'est un processus thérapeutique qui implique des changements de comportement, des interventions psychosociales et, souvent, le recours aux médicaments psychotropes de substitution. La dépendance peut être prise en charge et traitée de manière rentable, en sauvant des vies, en améliorant la santé des personnes touchées et de leur famille, et en réduisant les coûts pour la société.
- Le traitement doit être accessible à tous ceux qui en ont besoin. Il existe des interventions efficaces ; elles peuvent être intégrées dans les systèmes de santé, y compris dans les soins de santé primaires. Le secteur santé a besoin de fournir les traitements qui ont le meilleur rapport coût-efficacité.
- L'un des principaux obstacles au traitement et aux soins aux personnes ayant une dépendance ou des problèmes apparentés est que ces personnes souffrent de stigmatisation et de discrimination. Quelle que soit l'importance de la consommation de substance et la nature de la substance consommée, toutes les personnes ont des droits identiques concernant la santé, l'éducation, les perspectives d'emploi et la réintégration dans la société.
- Les investissements dans la recherche en neurosciences doivent se poursuivre et se développer pour inclure les investissements dans la recherche, en matière de sciences sociales, de prévention, de traitement et de politiques de santé. Pour réduire la charge de morbidité due à l'usage de substance et aux troubles associés, on s'appuiera sur des politiques et des programmes solidement documentés par les résultats de la recherche et de ses applications.

Enfin, des questions éthiques graves se posent avec l'arrivée de technologies et de thérapies nouvelles pour la prévention et le traitement de la dépendance et des problèmes connexes. Ces questions devront être examinées prioritairement dans un cadre national et international par les scientifiques et les décideurs.

Bibliographie

1. Room R et al. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. *In: Üstün TB et al. Disability and culture: universalism and diversity.* Seattle, Washington (Etats-Unis d'Amérique), Hogrefe & Huber:247-291.
2. Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas.* Genève, Organisation mondiale de la Santé.
3. OMS (1999) *Global status report on alcohol.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Document non publié WHO/HSC/SAB/99.11
4. Room R et al. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective.* Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies.

5. ONUDC (2003) *Tendances mondiale des drogues illicites 2003*. New York, N.Y., Nations Unies, Office contre la drogue et le crime.
6. Murray CJ, Lopez AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series*. Vol. 2. Genève, Organisation mondiale de la Santé.
7. OMS (2002) *Rapport sur la santé dans le monde 2002 – Réduire les risques et promouvoir une vie saine*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2002.
8. Babor T et al. (2003) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford (Royaume-Uni), Oxford University Press.
9. OMS (1992) *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Genève, Organisation mondiale de la Santé.
10. Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, **9**:229–309.
11. Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787–2788.
12. Gatley SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97–108.
13. Volkow ND et al. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015–2021.
14. Volkow ND et al. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377–382.
15. Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917–928.
16. Montoya AG et al. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212–220.
17. Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.
18. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.
19. Cardinal RN et al. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**: 321–352.

20. Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95**(Suppl 2):S91-S117.
21. Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Protective factors]. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management]*. Munich (République fédérale d'Allemagne), Urban & Fischer Verlag:226-234.
22. Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs: Education Prevention and Policy*, **5**:217-232.
23. Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und -abhängigkeit. [Determinants of drug use and addiction.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.]* Munich (République fédérale d'Allemagne), Urban & Fischer Verlag:193-195.
24. Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Risk and protective factors: an overview.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.]* Munich (République fédérale d'Allemagne), Urban & Fischer Verlag:195-198.
25. Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427-435.
26. McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671-677.
27. Bergen AW et al. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl.1):S55-S60.
28. Straub RE et al. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129-144.
29. Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139-S144.
30. Carmelli D et al. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829-833.
31. Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144-151.

32. Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981-993.
33. Heath AC et al. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381-1396.
34. Johnson EO et al. (1998) Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1421-1429.
35. Kendler KS et al. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, **151**:707-715.
36. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34-40.
37. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136-1144.
38. Long JC et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216-221.
39. Lappalainen J et al. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989-994.
40. Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703-709.
41. Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5-12.
42. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676-682.
43. Tsuang MT et al. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267-279.
44. Daepfen JB et al. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171-175.
45. Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717-723.

46. Reed T et al. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702-710.
47. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19-31.
48. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182-190.
49. Merikangas KR et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973-979.
50. Bierut LJ et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982-988.
51. Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49-S56.
52. Regier DA et al. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511-2518.
53. Myers JK et al. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959-967.
54. Robins LN et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949-958.
55. Rounsaville BJ et al. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161-168.
56. Rounsaville BJ et al. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505-513.
57. Rounsaville BJ et al. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43-51.
58. Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY, The Free Press.
59. Miller NS et al. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111-124.
60. Schuckit MA et al. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948-957.

61. Schuckit MA et al. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289-1304.
62. Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043-1049.
63. Roy A et al. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428-432.
64. Kessler RC et al. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, **66**:17-31.
65. Glassman AH et al. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546-1549.
66. Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95-101.
67. Hughes JR et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993-997.
68. Glassman AH et al. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863-2866.
69. Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8-19.
70. Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407-427.
71. Subata E (2002) Injecting drug users, HIV/AIDS treatment and primary care in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: results of a region-wide survey. <http://www.eurasianet.org/health.security/presentations/emilis.ppt>
72. American Journal of Psychiatry (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *American Journal of Psychiatry*, **152**:1-59.
73. Mason BJ et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761-767.
74. Streeton C, Whelan G. (2001) Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544-552.

75. Kranzler H.R (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537-547.
76. Hurt RD et al. (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195-1202.
77. Jorenby DE et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685-691.
78. Baumann MH et al. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216-1222.
79. Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR 12909. *Molecular Neurobiology*, **11**:1-19.
80. Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Oxford University Press.
81. Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford (Royaume-Uni), Oxford University Press.
82. Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford (Royaume-Uni), Oxford University Press.
83. Davidoff F et al. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825-827.
84. de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89-91.
85. Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.
86. Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems*. Washington, D.C., National Academy Press.
87. National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us*. Washington, D.C., National Academy Press.
88. Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167-174.
89. Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103-120.
90. Spooner C et al. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281-294.