



emcdda.europa.eu

# Objectif drogues

Briefing de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

ISSN 1681-634X

## La recherche neurobiologique appliquée aux drogues: implications éthiques et politiques

La toxicomanie est un comportement qui se caractérise par une perte de contrôle en matière de consommation de drogues. Bien que les toxicomanes aient souvent la volonté d'arrêter leur consommation, ils échouent malgré les inconvénients souvent délétères que cette consommation entraîne. Les progrès de la neurobiologie nous aident à comprendre les processus qui interviennent. Cette discipline suggère aussi, à partir de solides arguments scientifiques, que la toxicomanie pourrait être considérée comme un trouble psychiatrique, généralement dénommé «maladie mentale chronique caractérisée par des rechutes».

La majeure partie des recherches neurobiologiques concernant

la toxicomanie a porté sur le rôle joué par un neurotransmetteur libéré par la drogue, la dopamine, sur l'activation répétée du système de récompense, à savoir un ensemble complexe de structures cérébrales qui agit comme un baromètre pour indiquer l'état physique et psychique de l'individu. En s'appuyant sur les évolutions technologiques récentes qui se multiplient dans ce domaine, les chercheurs ont mis au point de nouveaux modèles tenant compte de l'implication d'autres neurotransmetteurs dans ce processus et explorant par ailleurs le rôle de la génétique pour expliquer les variations entre les individus. En permettant de mieux comprendre la manière dont se développe l'addiction, ces études ouvriront

peut-être la voie à des stratégies de prévention innovantes et à de nouveaux traitements psychothérapeutiques et pharmacologiques. À ce jour, les découvertes sont encourageantes, mais leurs implications peuvent facilement donner lieu à des surinterprétations ou à des incompréhensions, outre le fait qu'elles soulèvent nombre d'importantes questions éthiques, qui doivent être examinées avec prudence. La présente publication résume les principales découvertes dans ce domaine et insiste sur le fait que toute éventuelle nouvelle approche doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse en matière d'innocuité et d'efficacité avant d'être introduite dans la pratique quotidienne.

### Définitions

**Neurotransmetteur:** substance chimique produite et libérée par les neurones. Certaines de ces molécules (GABA, acide glutamique) participent à la communication entre les neurones; d'autres (dopamine, noradrénaline, sérotonine) modulent (en l'amplifiant ou en l'atténuant) la transmission des informations.

**Système de récompense:** ce circuit cérébral renforce les comportements à l'origine de son activation. Certaines données indiquent que les drogues génèrent une sensation de plaisir car elles activent ce système.

### Tour d'horizon des problèmes clés

1. La neurobiologie tente de comprendre comment les drogues addictives entraînent des changements neurochimiques au niveau du système de récompense du cerveau rendant leur usage attrayant et conduisant à une consommation récurrente.
2. Des études de plus en plus nombreuses suggèrent que la consommation chronique de drogues peut entraîner des perturbations à long terme de la modulation des circuits neurocognitifs impliqués dans la motivation et l'attention, la prise de décision et la capacité à inhiber des pulsions.
3. La neuro-imagerie et la génétique peuvent contribuer à définir avec plus de précision les mécanismes intimes de l'addiction et à identifier les personnes les plus vulnérables, ce qui permettrait de mieux cibler les actions pour viser les individus présentant le plus grand risque de développer une addiction.
4. Les nouvelles pharmacothérapies ciblant des neurotransmetteurs spécifiques, des implants pharmacologiques, des vaccins ou des traitements neurologiques sont susceptibles d'améliorer les comportements addictifs.
5. Les neurosciences et la recherche génétique sont prometteuses et devraient nous apporter une explication causale détaillée des processus cérébraux. Cependant, les modèles d'addiction causaux ou les modèles simplifiés à l'extrême risquent par ailleurs de générer des politiques plus coercitives envers les toxicomanes, de conduire à négliger des politiques sociales indispensables ou de porter atteinte aux actuelles approches thérapeutiques éprouvées.
6. La nécessité d'explorer les implications éthiques et politiques des neurosciences appliquées à la toxicomanie se fait de plus en plus pressante afin de garantir que les progrès débouchent sur une prise en charge préservant à la fois les droits de l'homme et les notions éthiques de consentement, de liberté, d'égalité et de respect de la vie privée.

## 1. La recherche neurobiologique appliquée à l'addiction

Presque toutes les drogues connues pour entraîner un abus ou une addiction chez l'homme favorisent la libération d'un neurotransmetteur appelé «dopamine» dans une région sous-corticale, le noyau accumbens. Les corps cellulaires des neurones qui libèrent la dopamine se situent dans l'aire tegmentale ventrale et dans la substance noire (voir schéma). Ces neurones dopaminergiques constituent le circuit méso-cortico-limbique. Ils stimulent différentes structures cérébrales, tels le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe, qui font toutes partie du «système de récompense».

La plupart des modèles neurobiologiques d'addiction se fondent sur le fait que, puisque les drogues libèrent de la dopamine et activent le système de récompense, l'addiction serait due à une modification de la cinétique et de l'amplitude de la libération de dopamine. Ce dérèglement correspondrait ainsi soit à une réactivité accrue des neurones dopaminergiques à des stimuli spécifiques liés au plaisir procuré par le produit consommé, soit à une régulation à la baisse des signaux dopaminergiques et à une diminution de l'activité au niveau du système de récompense. Dans des conditions naturelles, la dopamine est libérée lorsque le sujet vit une situation de récompense nouvelle, meilleure que prévu ou inattendue. Cet afflux de dopamine aide l'individu à mémoriser les signaux annonciateurs de la récompense. Il s'ensuit que, lorsque le système dopaminergique est saturé par l'abus de drogues, la recherche de la répétition de ces effets peut dominer d'autres activités importantes de la vie quotidienne.

## 2. De nouveaux modèles neurobiologiques de l'addiction

Des études récentes suggèrent que, malgré le rôle essentiel et incontestable joué par la dopamine dans le système de récompense, les drogues n'induisent pas nécessairement une addiction par un effet direct sur les neurones dopaminergiques. Il a été prouvé que la dopamine réagit en réponse à l'activité de deux autres neuromodulateurs, la noradrénaline et la sérotonine, respectivement responsables de la vigilance et du contrôle de l'impulsivité. Les études menées chez l'animal indiquent que les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques sont couplés (c'est-à-dire qu'ils limitent réciproquement leur activité)

et qu'une exposition répétée aux drogues perturbe cette régulation. Au fil du temps, les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques deviennent autonomes et hyperréactifs aux stimuli externes, ce qui suggère qu'à long terme, le découplage induit par les drogues puisse être à l'origine de troubles de la motivation et de la capacité à contrôler les pulsions.

Des études menées chez l'animal et d'autres données font état d'une grande variabilité dans la vulnérabilité à l'addiction. Grâce aux nouvelles technologies, la recherche neurobiologique peut commencer à identifier les différences neuropsychologiques et génétiques entre les individus qui pourraient influencer leur risque de développer une addiction s'ils consomment des drogues.

## 3. Les nouvelles technologies dans les recherches sur l'addiction

Les progrès de la biologie génomique et moléculaire, notamment la capacité à cloner et à séquencer des sous-types de récepteurs, des transporteurs et des agonistes endogènes, ont permis aux scientifiques d'identifier et de cibler de manière spécifique les récepteurs ou les transporteurs avec des médicaments qui en bloquent (antagonistes) ou en accroissent (agonistes ou agonistes partiels) l'activité. En outre, des techniques de manipulation génétique ont été mises en œuvre chez des modèles animaux pour augmenter (surexpression) ou bloquer (inactivation transgénique des mutations dominantes négatives) l'activité d'une molécule spécifique faisant l'objet des recherches.

Chez l'homme, des études génétiques ont tenté d'identifier les gènes spécifiques de la vulnérabilité à l'addiction. Des études de liaison et d'association menées sur une grande échelle ont identifié plusieurs gènes candidats prometteurs qui confèrent la vulnérabilité à l'addiction, mais, à ce jour, seul un faible nombre de ces allèles ont été répliqués de façon uniforme, et la plupart des associations sont limitées.

La neuro-imagerie, qui fait appel à des technologies telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP), la tomographie par émission de photons uniques (SPECT), la magnétoencéphalographie (MEG) et l'électroencéphalographie (EEG), a permis d'explorer la manière dont les modifications induites par les drogues dans le cerveau peuvent produire le type de déficits cognitifs

**«Les progrès des neurosciences transforment notre compréhension du mécanisme de l'addiction et ouvrent de vastes perspectives en termes de découverte de nouvelles approches thérapeutiques. Nous devons cependant faire en sorte que ces nouvelles méthodes soient rigoureusement évaluées avant leur mise en œuvre, afin de garantir succès et rentabilité financière.»**

**Wolfgang Götz,  
directeur de l'OEDT**

constatés chez les toxicomanes. Ces techniques non invasives peuvent faciliter l'identification de déficits neuropsychologiques pouvant constituer le principal facteur de l'incapacité d'un individu à arrêter la consommation de drogues.

## 4. Traitements classiques et nouveaux traitements de l'addiction

Traditionnellement, l'addiction est prise en charge par une association de traitements pharmacologiques et de thérapies psychosociales. La pharmacopée classique inclut : i) les médicaments qui empêchent l'action des drogues (par exemple la naltrexone qui prévient les rechutes pour l'héroïnomanie) ou provoquent des effets désagréables (par exemple le disulfiram pour l'alcoolisme) ou ii) les médicaments qui servent à remplacer la drogue par un produit moins nocif (par exemple le traitement de substitution aux opioïdes par la méthadone). Le traitement substitutif à la nicotine est couramment utilisé dans le cadre du sevrage tabagique, mais n'est pas très efficace. Certains traitements peuvent également être utilisés pendant une courte période pour aider des personnes à abandonner toute consommation de drogues. Les approches psychosociales incluent les thérapies cognitivo-comportementales, les entretiens motivationnelles, le conseil ou les groupes de soutien en 12 étapes. Ces thérapies constituent un complément intéressant des traitements pharmacologiques et médicaux pour obtenir un résultat positif à long terme.

Les progrès de la recherche neurobiologique sur l'addiction ont débouché sur l'utilisation de médicaments qui ciblent le système

dopaminergique. Cependant, cette stratégie n'a pas encore apporté la preuve de son efficacité dans le traitement de l'addiction, probablement parce que le récepteur de la dopamine visé (D2) n'était pas le bon ou qu'il faut aussi s'intéresser à d'autres systèmes de neurotransmetteurs modulateurs.

De nouvelles approches susceptibles de traiter certaines formes de dépendance sont actuellement en cours de développement ou à l'étude. C'est notamment le cas des immunothérapies sous la forme de vaccins contre les effets de la nicotine, de la cocaïne et de l'héroïne, qui agissent en se liant à la drogue cible dans le sang pour l'empêcher d'atteindre le cerveau. La neurochirurgie est un traitement expérimental très invasif et définitif, qui fait l'objet de fortes réticences sur le plan éthique. Moins extrême mais également sujette à des questions d'ordre éthique, la stimulation cérébrale profonde consiste à insérer des électrodes de stimulation électrique dans les régions du cerveau impliquées dans l'addiction, telle l'insula. La stimulation magnétique transcrânienne est une approche moins invasive qui consiste à placer une petite bobine magnétique contre le crâne du sujet afin de bloquer ou d'accroître l'activité neuronale. Aucune de ces approches n'a encore fait ses preuves, mais toutes sont à la fois porteuses d'espoirs et de risques.

## 5. Modèles causaux d'addiction

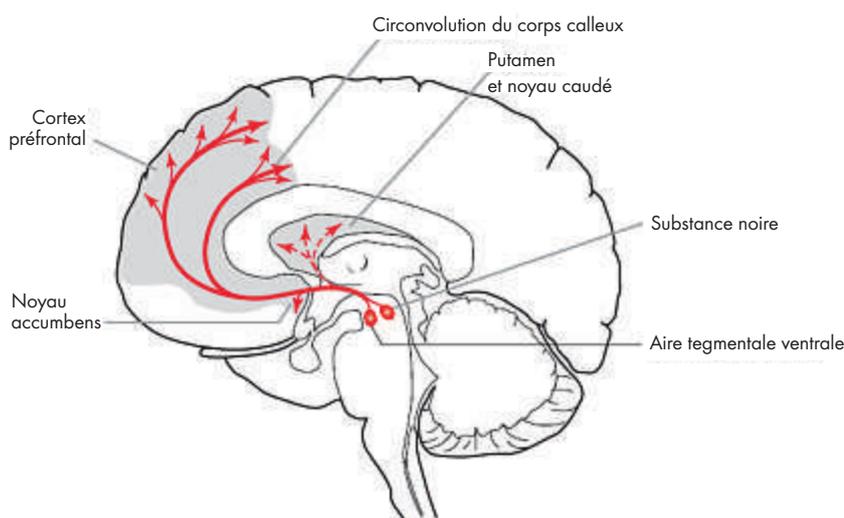
La manière dont l'addiction est perçue par la société est cruciale pour définir les réponses appropriées. La définition de l'addiction en tant que trouble dans lequel un individu perd tout ou partie de la maîtrise de sa consommation de drogues peut être remise en perspective, car, dans le passé, les consommateurs de drogues étaient considérés comme des personnes autonomes, s'engageant volontairement dans des activités illégales. Aujourd'hui encore, certains auteurs expriment des doutes quant à l'existence de l'addiction, et le degré d'autonomie des personnes dépendantes sur leurs actes reste une question d'importance cruciale. Le modèle d'addiction fondé sur la maladie mentale remet en cause l'opinion selon laquelle la consommation de drogues est toujours un choix délibéré en faisant valoir que, à long terme, l'abus de drogues entraîne des modifications durables de la structure cérébrale qui annihilent toute volonté. Bien que ces modifications cérébrales puissent expliquer pourquoi les toxicomanes continuent à consommer de la drogue (malgré l'installation d'une accoutumance et des effets secondaires graves), ce modèle peut également être utilisé pour faire valoir que les toxicomanes n'ont pas l'autonomie nécessaire

pour arrêter des choix en connaissance de cause ou agir sur ces choix. La consommation de drogues s'accompagne d'un ensemble complexe de comportements au sein desquels l'autonomie même des personnes dépendantes est variable. L'interprétation simplifiée à l'extrême des nouvelles découvertes neurobiologiques comporte un risque si elle est utilisée de manière inappropriée pour justifier des traitements sous contrainte, très invasifs, voire nocifs par des intervenants trop optimistes quant à leur capacité à soigner l'addiction, sans tenir compte des droits du patient et des considérations éthiques en général.

## 6. Implications éthiques et politiques

La recherche neurobiologique peut améliorer considérablement notre compréhension du degré d'autonomie des toxicomanes et donc le degré de responsabilité de leurs actes. La capacité des toxicomanes à faire des choix autonomes concernant leur consommation de drogues est sans nul doute altérée lorsqu'ils sont sous l'emprise de drogues ou qu'ils présentent des symptômes aigus de sevrage. Cependant, le degré d'altération varie considérablement, et le consentement éclairé, c'est-à-dire le processus par lequel les sujets acceptent le traitement en pleine connaissance des risques et des bénéfices éventuels, sans aucune contrainte, peut et doit être obtenu après stabilisation du patient. Si la recherche neurobiologique débouche sur le développement de nouvelles approches, celles-ci viendront compléter et, on peut l'espérer, enrichir les traitements existants. Les patients doivent être informés des différentes options, tandis que les avantages et les inconvénients des nouveaux traitements doivent être soigneusement évalués au regard de leur efficacité potentielle. Les traitements invasifs ou dangereux sont difficilement justifiables s'il existe des options moins risquées. D'importantes considérations éthiques verront sûrement le jour si les patients se voient refuser le droit de choisir librement un traitement. En effet, ces questions prendront vraisemblablement une importance toute particulière dans le contexte carcéral où un certain degré de coercition peut exister. Le principe éthique généralement admis consiste à dire que les soins proposés à la population pénitentiaire doivent être équivalents à ceux proposés à la population générale. Des questions d'ordre éthique surgissent si les nouveaux traitements ciblent de manière disproportionnée les détenus toxicomanes auxquels on refuserait d'autres traitements à l'efficacité éprouvée.

## Projections dopaminergiques du mésencéphale au prosencéphale



**Remarque:** Les neurones dopaminergiques méso-cortico-limbiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire se projettent dans une importante structure du système de récompense, le noyau accumbens, ainsi que dans les zones corticales essentiellement responsables de la prise de décision, notamment concernant la prise de drogues (cortex préfrontal et circonvolution du corps calleux). Les projections du mésencéphale établissent également des connexions avec le noyau caudé et le putamen.

Source: Hyman e.a., 2006.

**Objectif drogues** est une série de comptes rendus politiques publiés par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), à Lisbonne. Ces comptes rendus paraissent régulièrement, dans les 23 langues officielles de l'Union européenne, ainsi qu'en norvégien et en turc. La langue originale est l'anglais. Toute reproduction est autorisée à condition de mentionner la source.

Pour vous abonner sans frais, contactez-nous par courrier électronique: [publications@emcdda.europa.eu](mailto:publications@emcdda.europa.eu)

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lisbonne, Portugal  
Tél. +351 218113000 • Fax +351 218131711  
[info@emcdda.europa.eu](mailto:info@emcdda.europa.eu) • <http://www.emcdda.europa.eu>

## Conclusions et considérations politiques

1. Les neurosciences ont la possibilité d'améliorer notre compréhension de l'addiction, ce qui pourrait déboucher sur de nouvelles formes de traitement. Il est nécessaire de continuer à soutenir la recherche dans ce domaine, tout en étudiant comment l'encourager et mieux l'organiser en Europe.
2. L'hypothèse selon laquelle la consommation répétée de drogues induit des modifications à long terme dans les processus de neurotransmission cérébrale constitue un argument de poids en faveur des études visant à caractériser ces modifications et à trouver comment les annuler.
3. Les nouvelles méthodologies telles que la neuro-imagerie et la génétique peuvent aider à comprendre les variations en matière de susceptibilité à l'addiction, malgré le poids non négligeable des facteurs sociaux. Cependant, il reste à déterminer dans quelle mesure ces découvertes pourront être mises en pratique.
4. L'efficacité des nouvelles approches immunologiques et neurologiques devra être examinée de près. Certaines méthodes dans ce domaine peuvent donner lieu à d'importantes controverses éthiques et sociales qui risquent de neutraliser voire de dépasser les éventuels avantages.
5. La recherche neurobiologique étaye le «modèle médical» de l'addiction. Cependant, nombreux sont les problèmes liés à la drogue qui concernent la consommation de substances illicites sans dépendance; le choix des approches appropriées visant à encourager les personnes dépendantes à se faire soigner, en particulier celles qui refusent tout traitement, est donc un enjeu stratégique.
6. Sur le plan politique, le défi majeur consistera à informer le grand public des mécanismes neurobiologiques de l'addiction, tout en admettant que les choix personnels et sociaux jouent également un rôle dans la consommation de drogues et l'addiction.

## Principales références

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D., et Piazza, P. V. (2004)**, «Evidence for addiction-like behavior in the rat», *Science*, vol. 305, n° 5686, p. 1014-1017.
- Goodman, A. (2008)**, «Neurobiology of addiction: An integrative review», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, issue 1, p. 266-322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., et Nestler, E. J. (2006)**, «Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory», *Annual Review of Neuroscience*, vol. 29, p. 565-598.
- Nutt, D., Robbins, T., et Stimson, G. (2007)**, «Drugs futures 2025», dans Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M., et Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, Londres, p. 1-6.
- OEDT (2009)**, «Addiction neurobiology: Ethical and social implications», *Monograph n° 9*, Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Lisbonne (en cours d'impression).
- Schultz, W., Dayan, P., et Montague, P. R. (1997)**, «A neural substrate of prediction and reward», *Science*, vol. 275, p. 1593-1599.
- Tassin, J.-P. (2008)**, «Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, issue 1, p. 85-97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., et Wang, G. J. (2004)**, «The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies», *Neuropharmacology*, vol. 47, supplément 1, p. 3-13.

## Références en ligne

**Assemblée générale des Nations unies (1948)**, *Déclaration universelle des droits de l'homme*, Nations unies, Helsinki  
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/frn.htm>

**Onusida (2006)**, *Le VIH/sida et les droits de l'homme – Directives internationales (version consolidée)*, Haut-Commissariat des Nations unies aux droits de l'homme et Programme commun des Nations unies sur le VIH/sida, Genève  
<http://www.ohchr.org/Documents/Publications/HIVAIDSGuidelinesfr.pdf>

**GeneWatch UK (2004)**, *Three reasons not to buy the NicoTest genetic test*  
[http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest\\_brief\\_final.pdf](http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf)



ÉDITEUR OFFICIEL: Office des publications officielles des Communautés européennes  
© Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2009  
DIRECTEUR: Wolfgang Götz  
AUTEUR: D' Jean-Pol Tassin, directeur de recherche, Inserm, Collège de France  
ÉDITRICE: Marie-Christine Ashby  
CONCEPTION GRAPHIQUE: Dutton Merryfield Ltd, Royaume-Uni  
Printed in Luxembourg