

### 3. INTRODUCTION

La Décennie du Cerveau (1990-1999), lancée par le Président des Etats-Unis le 17 juillet 1990 (proclamation 6158), avait pour but de mieux nous faire connaître et comprendre la part de l'intellect (le cerveau) dans la santé et la maladie. Elle a donné lieu à un grand nombre d'initiatives importantes, qui constituent le fondement de l'essor actuel des neurosciences, inenvisageable il y a une dizaine d'années encore. Par exemple, une publication de l'OCDE de 2002, « Understanding the Brain : Towards a New Learning Science », dit pourquoi il est indispensable de connaître le fonctionnement de l'esprit humain pour pouvoir, à l'avenir, offrir une meilleure éducation à nos enfants. La même année, la Société des Neurosciences a publié « Brain Facts: A primer on the brain and nervous system » afin d'encourager tout particulièrement la recherche en neurosciences, de promouvoir l'enseignement des neurosciences et d'informer le public sur les résultats des recherches et leurs répercussions. Cette publication a été suivie en 2004 par celle de l'Organisation Mondiale de la Santé, « Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence » qui aborde de manière directe la question des mécanismes cérébraux entrant en jeu dans la consommation de drogues licites telles que le tabac et l'alcool et de drogues illicites telles que l'héroïne et la cocaïne, ainsi que la dépendance qui peut en découler.

Ces trois publications mettent en évidence l'émergence du domaine des neurosciences, grâce auquel il est maintenant possible de s'interroger et d'espérer obtenir des réponses aux questions les plus complexes, du type : pourquoi certaines personnes qui consomment telle ou telle drogue deviennent-elles dépendantes et d'autres non ? Comment se fait-il que le cerveau des personnes dépendantes les pousse à poursuivre leur consommation malgré la survenue d'effets nocifs, à la fois pour leur santé et sur le plan social ? La compréhension des mécanismes cérébraux à l'origine de la dépendance apportera-t-elle les éléments qui permettront de mettre au point des traitements pharmacologiques et cognitifs pour réduire la dépendance vis-à-vis de toutes les drogues, et non pas uniquement des opiacés ? En d'autres termes, ces initiatives entraîneront-elles une diversification des traitements disponibles et une réduction, à long terme, des risques de rechute ? Ces questions concernent le plus souvent l'extrémité du spectre de la consommation de drogues, c'est-à-dire la dépendance ; l'accent est mis sur la définition de la « commutation moléculaire ».

En outre, le projet Génome Humain – qui touche à sa fin – nous a appris que le génome de l'être humain comporte quelque 30 000 gènes, 70 % d'entre eux étant nécessaires pour constituer le cerveau, organe de l'intellect. Cette information pourrait apporter des éléments de réponse

aux questions suivantes : pourquoi certaines personnes sont-elles particulièrement prédisposées à la toxicomanie, et pourquoi certaines personnes présentent-elles dans un premier temps une plus grande prédisposition à essayer les drogues, puis un risque plus élevé de devenir dépendantes ? Le projet Génome Humain a, en outre, fait naître l'espoir de la thérapie génique, qui ne s'est cependant pas concrétisé et ne le sera pas avant quelque temps, car il reste à comprendre comment se produit le développement avant de manipuler certains éléments fondamentaux. L'extinction de gènes (« gene silencing ») pourrait se substituer à la thérapie génique, mais elle n'en est encore qu'à ses débuts, tout comme la technique antisens (voir partie 5.3) et la thérapie par les cellules souches. Issue du projet Génome, la pharmacogénomique est, quant à elle, basée sur le concept de médecine personnalisée. Cela signifierait, par exemple, une meilleure utilisation des médicaments dans le traitement des dépendances ; en effet, les médicaments actuels ne sont pas toujours efficaces chez tous ceux qui les reçoivent, sans doute parce que les différents types de sous-récepteurs qui sont la cible de ces médicaments sont plus ou moins sensibles selon les individus, en raison de la diversité de combinaisons elle-même due à de légères différences dans les codes (polymorphismes) de production de ces récepteurs. Par exemple, il y a au moins deux types de récepteurs dopaminergiques D2 dans le « circuit cérébral de la récompense », qui présentent respectivement une forte et une faible affinité ; admettons que ces récepteurs de faible affinité soient prépondérants dans une partie de la population : la réponse à un médicament agissant spécifiquement sur ce type de récepteurs serait alors insuffisante.

En revanche, il semblerait que la question de savoir pourquoi la plupart des personnes qui ne sont pas génétiquement prédisposées essaient ces substances, intéresse principalement la psychologie sociale, ou plus généralement le domaine social. Korf et coll.(2005), dans le document d'accompagnement, étudient de manière plus approfondie cette question, qu'il vaut mieux à présent inclure dans le domaine des neurosciences, comme en témoigne la publication, cette année, de l'ouvrage « The Neuroscience of Social Interaction » de Wolpert et Frith. Ce document fait suite à la première conférence qui se soit tenue dans le domaine maintenant connu sous le nom de « neurosciences cognitives sociales » (2001). Si l'on souhaite étudier le comportement dans son ensemble, il semble être devenu indispensable de prendre en considération l'aspect social dans tout cadre théorique visant à expliquer le phénomène complexe de la toxicomanie (voir par exemple Hartnoll, 2004).

Sur le plan de la prévention de la consommation, cela devrait renforcer la base de données servant de base aux programmes axés sur la

compréhension des facteurs de risque et facteurs protecteurs de la consommation expérimentale et de la rechute.

Par conséquent, le « modèle biopsychosocial » se rapporte à un modèle global de consommation de drogues et de dépendance qui pourrait maintenant être remplacé par le cadre de référence des neurosciences cognitives sociales. Il est donc primordial de différencier les facteurs entrant en jeu dans la consommation expérimentale – facteurs qui seraient principalement sociaux – de ceux entraînant un maintien de la consommation et une dépendance. Petriatis et coll., (1995) ont proposé trois facteurs et trois niveaux de consommation expérimentale, qui peuvent être représentés dans une matrice de dimensions 3 x 3. Ces trois facteurs sont les suivants : 1. l'influence sociale et interpersonnelle, qui inclut la notion bien connue de pression du groupe ; 2. la culture, les attitudes et l'idée selon laquelle les avantages de la consommation sont supérieurs aux risques ; 3. le facteur intrapersonnel, qui inclut la conviction que l'on maîtrise sa consommation. Les niveaux, quant à eux – proximal, distal ou ultime – se rapportent à l'influence qu'exercent ces facteurs sur l'utilisation expérimentale ; le niveau proximal est celui dont l'effet est le plus direct, et le niveau ultime est à l'autre extrême. Dans une perspective neuroscientifique, en revanche, ce sont les traits de personnalité communément associés à la consommation de substances, par exemple l'impulsivité ou la recherche de la nouveauté, qui peuvent permettre de mieux comprendre pourquoi quelqu'un essaie ces drogues.

L'apparition et la poursuite de la recherche et de la consommation de drogues ont manifestement été le domaine de prédilection des neurosciences cognitives au cours des vingt dernières années : ils ont fait l'objet de millions de rapports, financés grâce aux millions de fonds affectés à ce domaine, principalement aux Etats-Unis. Toutefois, il semblerait que la meilleure description des facteurs relatifs à la dépendance soit celle en rapport avec les drogues, car ces facteurs comportent un renforcement positif, des effets subjectifs, des stimuli conditionnés et des effets aversifs (Stolerman 1992). Les facteurs indirects – socio-culturels, psychologiques et génétiques – sont considérés comme des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs.

La notion de récompense est au centre de la recherche sur la dépendance aux drogues, car les drogues semblent prendre au piège le système cérébral et son « circuit de la récompense », qui traitent les informations agissant sur la plupart de nos décisions. Dans un monde où l'hédonisme paraît diriger la plupart des choses, le fait même que les drogues semblent accentuer directement le plaisir qu'elles engendrent par stimulation de ce « circuit », chez l'animal comme chez l'homme, explique l'omniprésence des neurosciences dans les domaines ayant trait à la compréhension du comportement humain. Par ailleurs, les

troubles mentaux tels que la dépression et l'un des principaux symptômes de celle-ci – l'incapacité de ressentir du plaisir – résulteraient d'un dysfonctionnement du « circuit de la récompense » (Willner & Muscat). L'inscription de la toxicomanie ou dépendance dans la catégorie des troubles et pathologies de la CIM 10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10<sup>ème</sup> révision, Organisation Mondiale de la Santé 1992) et du DSM IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4<sup>ème</sup> édition, texte révisé, Association psychiatrique américaine, 2000) provient du fait que la dépendance est associée à une perte de contrôle, comme l'indique le modèle de pathologie de la dépendance à l'alcool avancé par Jellinek dans les années 1960.

S'il est vrai que l'on observe une utilisation accrue du DSM IV chez les chercheurs, et maintenant aussi chez les cliniciens, les statistiques de santé sont encore présentées conformément à la CIM 10. Au fil des ans, une meilleure harmonisation de ces deux systèmes de classification a été demandée ; le calendrier de révision du DSM IV à la version V pour 2010 indique que ce sera fait (Kupfer et coll., 2002). Il est impératif de disposer d'une description claire et concise du syndrome en question, à savoir la toxicomanie, et des symptômes concomitants, si l'on souhaite modéliser ce trouble pour mieux en comprendre l'étiologie et la pathophysiologie. Il est également vrai que la recherche dans ce domaine pourrait, en soi, faciliter la description des symptômes en se fondant sur une meilleure compréhension du fonctionnement cérébral.

Avant d'examiner plus en détail certains des points soulevés ci-dessus, en présentant les thèmes actuels et futurs de la recherche sur les drogues et des neurosciences, ainsi que les méthodes et techniques correspondantes, il faut ajouter que la pratique scientifique courante passe souvent par l'élaboration d'un cadre théorique sur lequel est basé un projet. En effet, il serait vain de mener une étude dans le seul but d'affirmer, par exemple, que tel ou tel médicament a un effet sur un groupe donné, sans relier cette étude au cadre conceptuel. De même, l'on peut difficilement attendre d'une expérience qu'elle comporte tous les éléments qui forment le patrimoine génétique du groupe étudié, les molécules, systèmes, régions cérébrales et le contexte social qui font de tel ou tel comportement le plus important de l'étude. Le domaine en plein essor des neurosciences, qui englobe la recherche sur les drogues, dépend donc du type de question que l'on souhaite traiter. Toutefois, les neurosciences cognitives sociales, les neurosciences du comportement et des systèmes, les neurosciences cliniques, les neurosciences moléculaires et cellulaires ainsi que les aspects génétiques de la dépendance semblent être les étapes les plus appropriées pour traiter les questions liées à la consommation et à

l'abus de drogues ainsi qu'à la dépendance dans le domaine de la recherche sur les drogues.