

***Neurosciences : usage de
substances psychoactives
et dépendance***

Franco J. Vaccarino Ph.D

**Rédacteur principal, Rapport de l'OMS sur la neuroscience de l'usage de
substances psychoactives et de la dépendance**

**Professeur, Départements de psychologie et de psychiatrie
Université de Toronto**

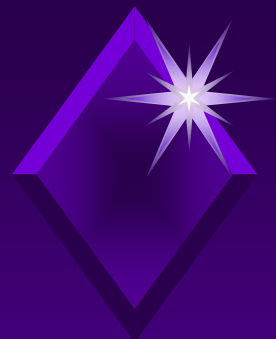
Premier vice-président, Programmes

Centre de toxicomanie et de santé mentale (CTSM)

13 octobre 2004

Rapport de l'OMS

- ◆ Lancement en mars 2004—premier rapport de ce type
- ◆ **IMPORTANT À L'ÉCHELLE MONDIALE**
- ◆ Rapport faisant autorité qui résume les dernières connaissances scientifiques sur le rôle du cerveau dans le cas d'une dépendance à certaines substances
- ◆ En vient à la conclusion que la dépendance aux substances est un trouble du cerveau dans la même mesure que tout autre trouble neurologique ou psychiatrique
- ◆ Explique que la dépendance aux substances est multifactorielle, les facteurs biologique, génétique, culturel, environnemental et psychosocial jouant tous des rôles importants
- ◆ Discute des points neurobiologiques communs dans les différentes catégories de drogues et des nouveaux développements de la recherche en neuroscience ayant un incidence sur notre compréhension et le traitement de la dépendance aux substances



Sujets traités dans le rapport

- ◆ Introduction—La charge de morbidité dans le monde/justification
- ◆ Mécanismes cérébraux
- ◆ Procédés biocomportementaux qui sous-tendent la dépendance
- ◆ La psychopharmacologie de la dépendance pour différentes catégories de drogues
- ◆ Base génétique de la dépendance
- ◆ Troubles concomitants
- ◆ Questions éthiques
- ◆ Conclusions et répercussions pour l'élaboration de politiques



La charge de morbidité dans le monde

- ◆ Environ 205 millions de personnes consomment des substances illicites
- ◆ Plus de 5 500 milliards de cigarettes sont fabriquées annuellement pour les fumeurs d'un bout à l'autre du monde (1,2 milliard).
- ◆ L'abus de substances et la dépendance aggravent les problèmes associés à la maladie mentale (c.-à-d. troubles concomitants)
- ◆ La dépendance aux substances compte au nombre des 10 principales causes d'incapacité dans le monde
- ◆ La charge de morbidité dans le monde, mesurée en AVCM, relative à la dépendance aux substances est de 8,9 %
- ◆ L'alcool à lui seul représente 4 %

Usage des substances psychoactives dans le monde : tabac

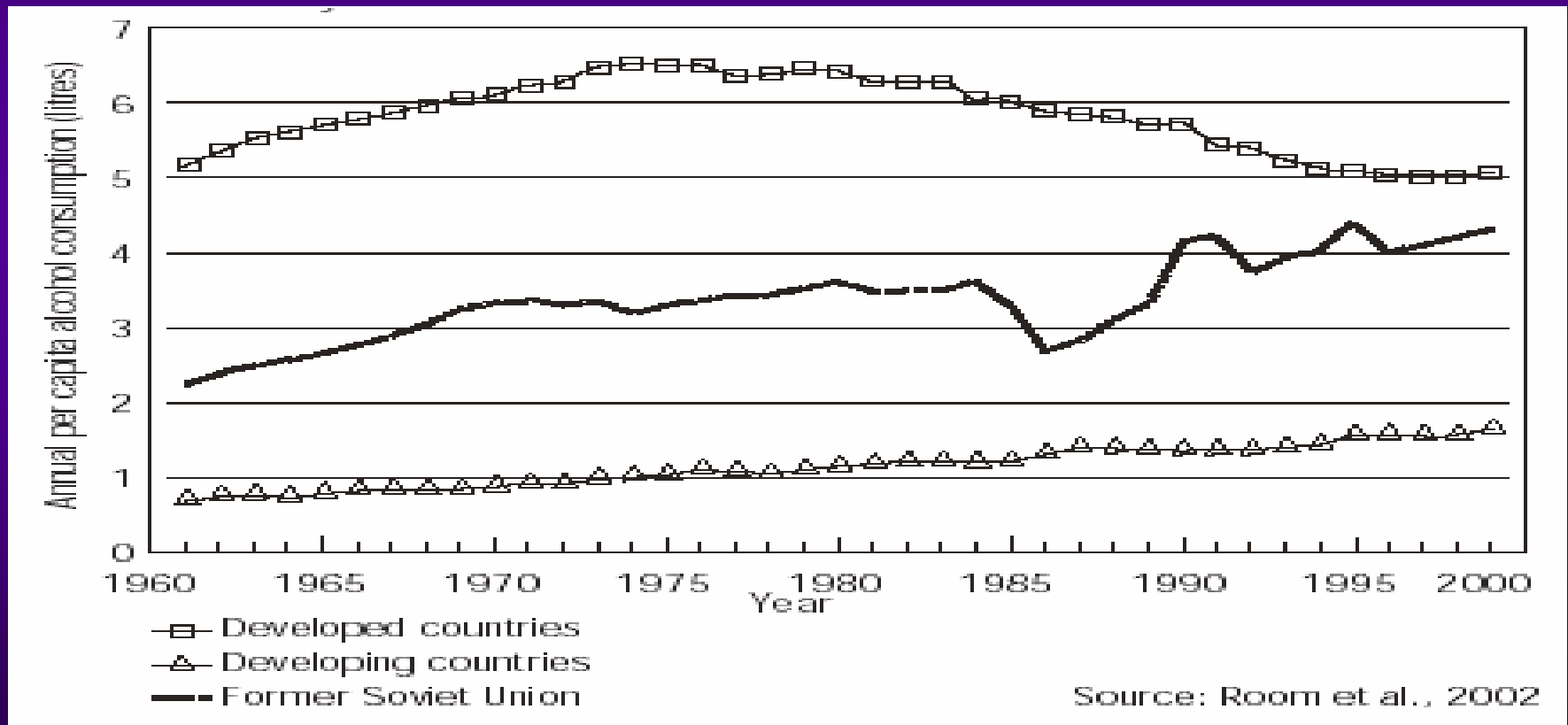
Tableau 1.1 Prévalence du tabagisme chez les adultes et les jeunes dans certains pays

Country	Annual per capita consumption of cigarettes	Prevalence of smoking (%)			
		Adults		Youths	
		Males	Females	Males	Females
Argentina	1495	46.8	34.4	25.7	30.0
Bolivia	274	42.7	18.1	31.0	22.0
Chile	1202	26.0	18.3	34.0	43.4
China	1791	66.9	4.2	14.0	7.0
Ghana	161	28.4	3.5	16.2	17.3
Indonesia	1742	59.0	3.7	38.0	5.3
Jordan	1832	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
Mexico	754	51.2	18.4	27.9	16.0
Nepal	619	48.0	29.0	12.0	6.0
Peru	1849	41.5	15.7	22.0	15.0
Poland	2061	44.0	25.0	29.0	20.0
Singapore	1230	26.9	3.1	10.5	7.5
Sri Lanka	374	25.7	1.7	13.7	5.8
USA	2255	25.7	21.5	27.5	24.2

Source: Mackay & Eriksen, 2002.

Usage des substances psychoactives dans le monde : alcool

Figure 1.1 Consommation d'alcool annuelle par habitant chez les adultes âgés de 15 ans et plus.



Rapport sur la neuroscience de la dépendance aux substances : Pourquoi et pourquoi maintenant?

- ◆ Choix du moment – il est reconnu que les altérations neurobiologiques causées par l'abus de drogues sont en fait d'importants facteurs déterminants et constants de la dépendance
- ◆ Choix du moment – Les progrès scientifiques constatés au cours des 30 dernières années et les changements philosophiques survenues au cours du dernier siècle (p. ex., déterminisme biologique) ont permis une compréhension fondée sur la neuroscience de la dépendance
- ◆ Il existe maintenant une masse critique d'écrits scientifiques pour appuyer un rapport généralisé sur la neuroscience de la dépendance aux drogues

Rapport sur la neuroscience de la dépendance aux substances : Pourquoi et pourquoi maintenant?

- ◆ La « biologisation » de la dépendance aux drogues aide à appliquer la dépendance au domaine de la santé
- ◆ *Les stigmates sont encore un problème important et les connaissances en neuroscience peuvent aider (comme dans le cas de la santé mentale) à les supprimer*
- ◆ Cependant, de nombreuses régions dans le monde perçoivent encore la dépendance aux drogues d'un point de vue non lié à la santé
- ◆ Le présent rapport de l'OMS : un catalyseur à l'échelle internationale de l'élaboration de politiques fondées sur la santé visant à traiter de la dépendance aux drogues



Défis posés à la rédaction du rapport

- ◆ Même s'il existe de nombreux écrits précliniques concernant la neurobiologie de la dépendance, peu d'écrits s'appliquent directement à la dépendance humaine aux substances.
- ◆ À ce titre, relativement à d'autres domaines de la santé, les cadres en matière de dépendance applicables au traitement et fondés sur la biologie en sont à leurs premières étapes de développement
- ◆ À titre de rapport mondial, le rapport est axé sur des écrits bien élaborés, et on en est arrivé à un cadre qui reflète les points de vue largement appuyés des écrits bien élaborés
- ◆ Par ailleurs, ceci devait être équilibré avec le besoin d'inclure les nouveaux développements importants et les répercussions futures – p. ex., les études portant sur la TEP



Processus du rapport

- ◆ Produit de 3 années d'efforts déployés par des experts de partout dans le monde (vraiment mondial)
- ◆ Le projet a commencé en 2000 avec une consultation en Nouvelle-Orléans dans le cadre du congrès des neurosciences
- ◆ L'OMS a convoqué des réunions auxquelles ont participé des sociétés et certains experts d'un bout à l'autre du monde
- ◆ 25 examens commandés, terminés et présentés formaient la base du rapport
- ◆ Des réunions ont été tenues à Genève et à Mexico dans le but de discuter de la structure, du contenu et des documents d'information du rapport

Qu'est-ce qui fait que la dépendance aux substances est une préoccupation pour la santé publique?

- ◆ Conséquences pour la santé généralisées
- ◆ La dépendance aux drogues est considérée comme un trouble de motivation du SNC
- ◆ Peut être comprise compte tenu des principes de santé publique suivants : étiologie, cours, épidémiologie et réponses axées sur la population

La dépendance aux substances : un problème de santé généralisé

- ◆ Le fardeau pour la santé qui résulte d'une utilisation excessive de substances toxicomanogènes est énorme (c.-à-d. cancer, troubles cardiaques, respiratoires, VIH, etc.)
- ◆ Les conséquences de modifications au style de vie et les facteurs du marché associés à la dépendance aux substances contribuent davantage à ce fardeau

La dépendance aux substances : un trouble de motivation du SNC

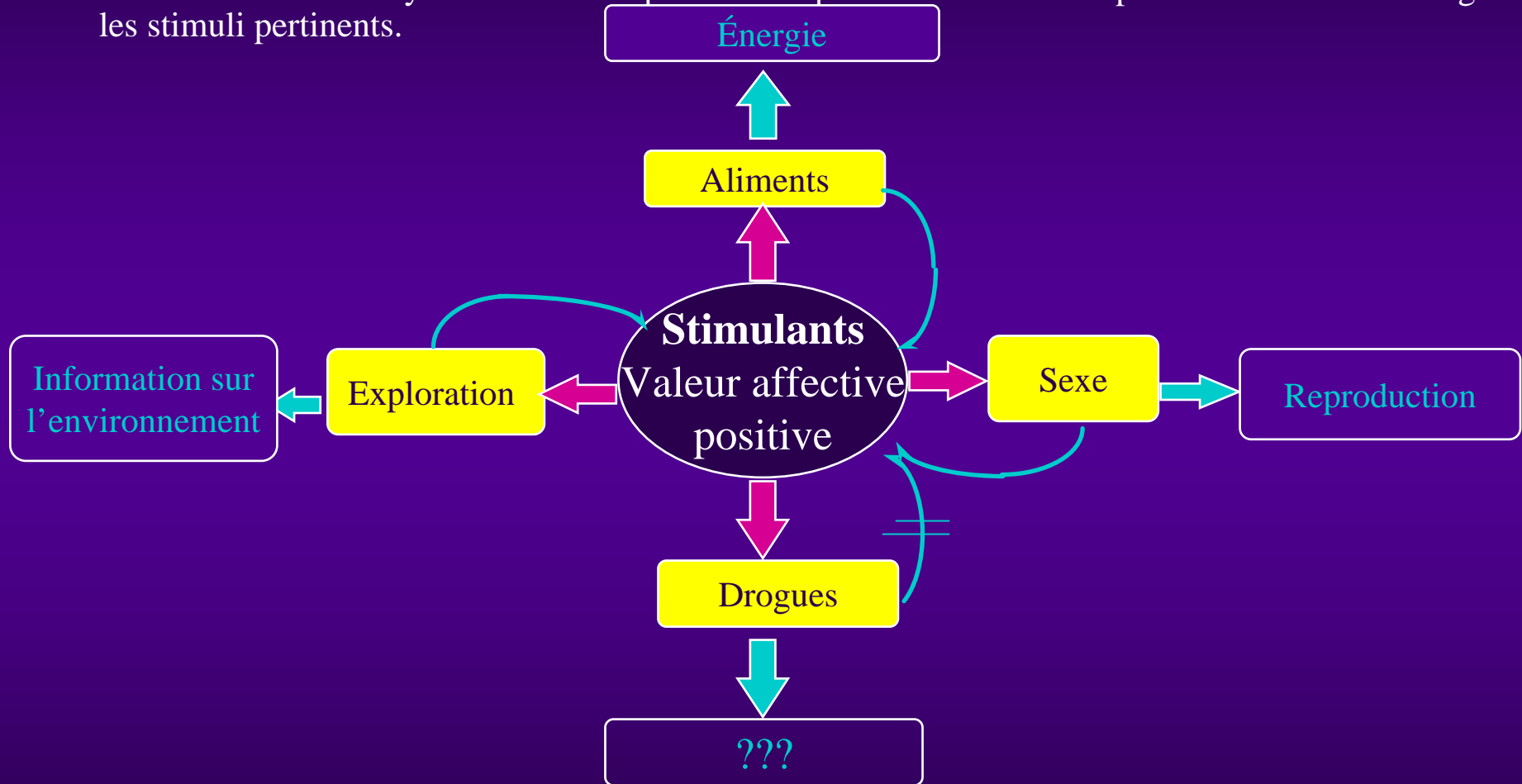
- ◆ Outre le fait que la dépendance aux substances a des « effets secondaires » négatifs pour la santé, elle représente un trouble de comportement (motivation)
- ◆ La dépendance aux substances est caractérisée par un dérèglement des processus de motivation
- ◆ Les systèmes de motivation dans le cerveau sont perturbés à la suite d'une exposition à court et à long termes aux drogues utilisées par les toxicomanes.

La dépendance aux substances : un trouble de motivation du SNC (suite)

- ◆ Les altérations aux systèmes de motivation du cerveau responsables du déclenchement et/ou de la perturbation de la dépendance aux substances sont associées à ce qui suit :
 - ◆ *consommation de drogues (récompense, conditionnement, sensibilisation, tolérance)*
 - ◆ *facteurs psychosociaux et environnementaux (p. ex., stress, stigmates, contexte social, mesures de contrôle des drogues, accessibilité, pauvreté, mondialisation)*
 - ◆ *conditions neurobiologiques inhérentes à la personne (p. ex., maladie mentale)*

Les drogues à titre de substituts des agents renforçateurs conventionnels

- ◆ Les stimuli ayant une valeur affective positive augmentent l'activité du système de récompense.
- ◆ L'activité accrue du système de récompense est exprimée à titre de comportement intensifié dirigé vers les stimuli pertinents.

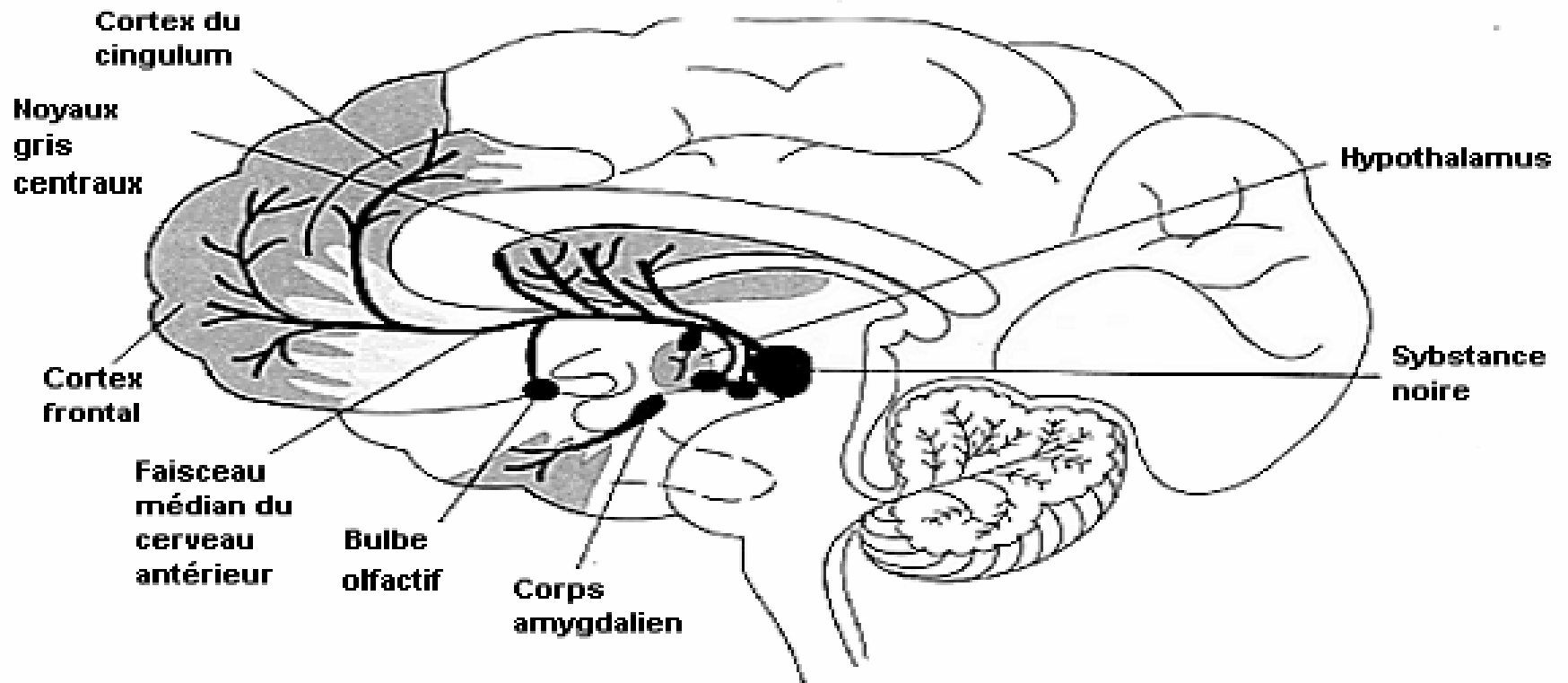




Le rôle de la dopamine

- ◆ La dopamine est importante au développement d'une dépendance à toutes les catégories de substance psychoactives en raison de son rôle essentiel dans l'apprentissage du renforcement de la réponse.
- ◆ Presque toutes les substances psychoactives ayant des propriétés de renforcement activent la dopamine mésolimbique, que ce soit directement ou indirectement.
- ◆ La dopamine est libérée en réponse aux récompenses, renforçant ainsi les comportements qui ont mené à la venue de la récompense.

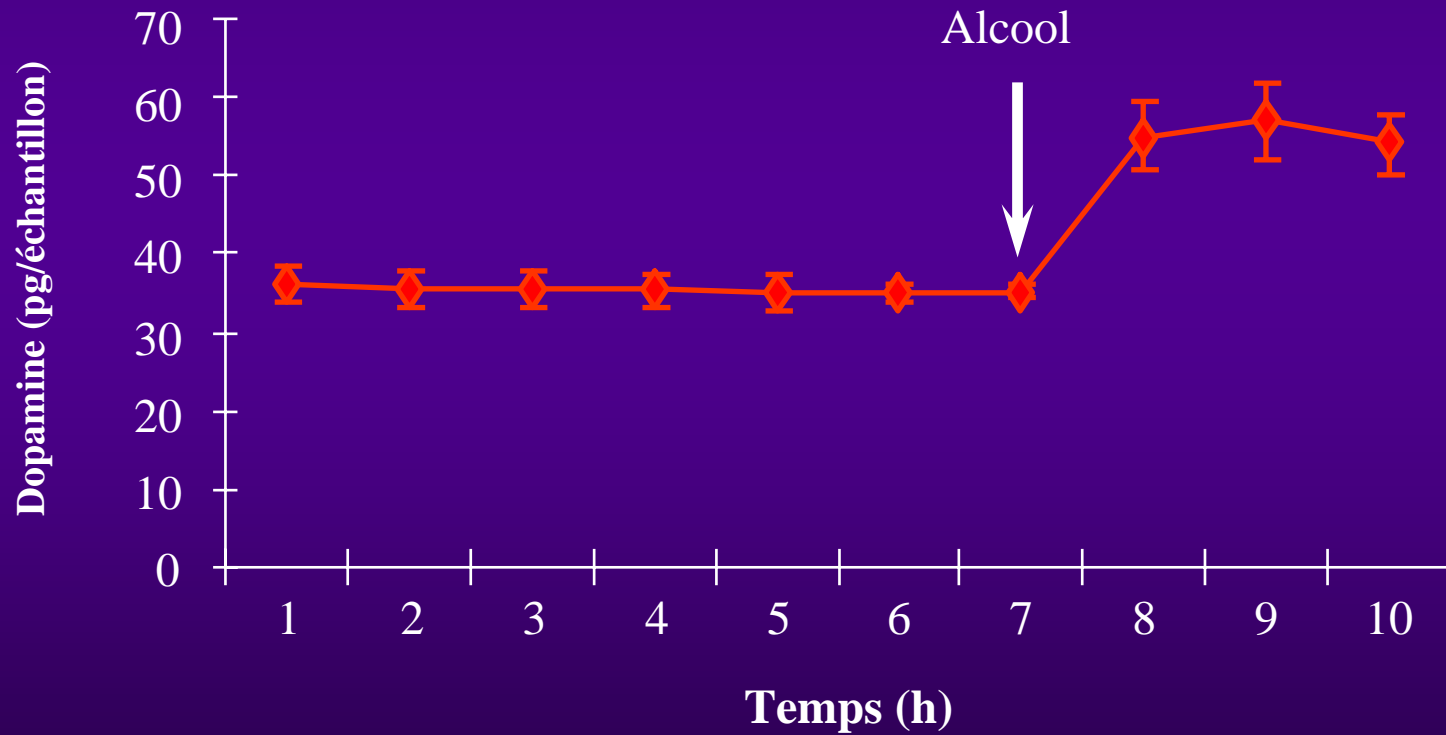
Voies d'accès de la dopamine



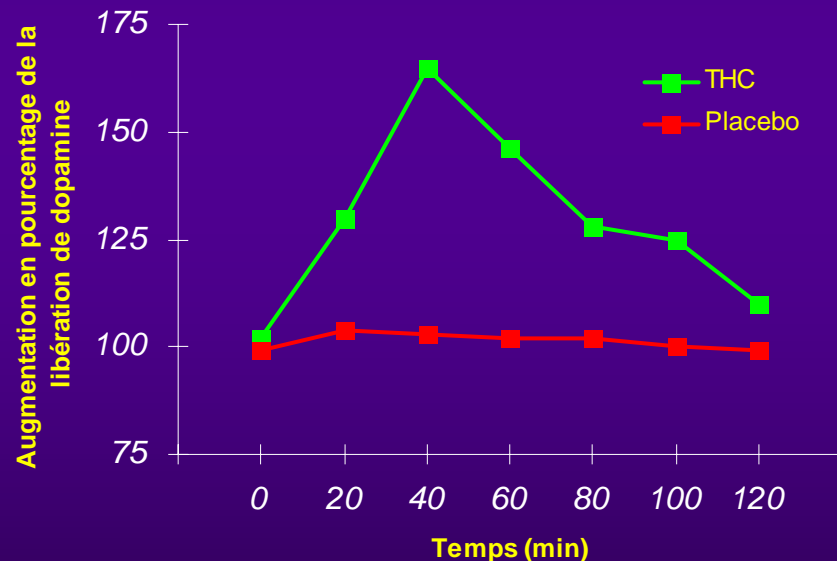
Mécanismes neurobiologiques de la dépendance aux substances

- ◆ *La même trajectoire ou non?*
- ◆ neurotransmetteurs, mécanismes intracellulaires
- ◆ neuroimagerie et anatomie du fonctionnement neurochimique

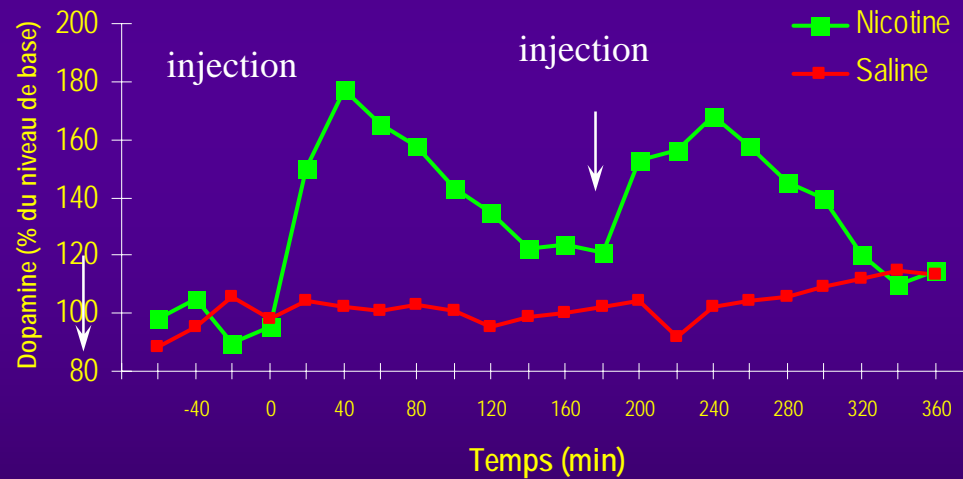
Autres drogues autoadministrées et dopamine : alcool



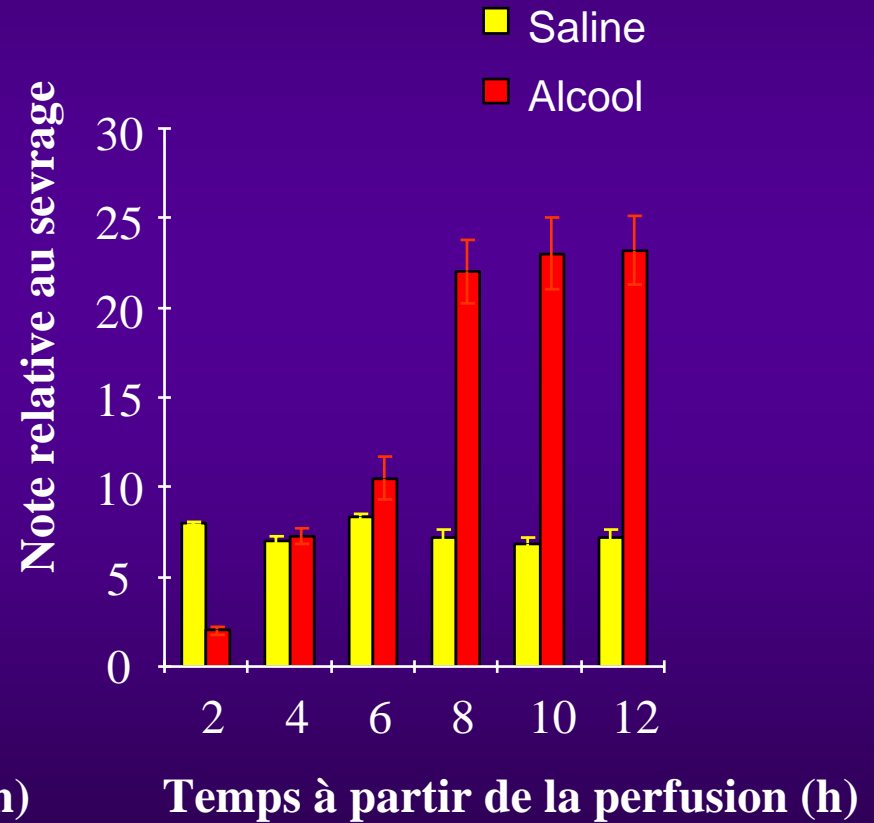
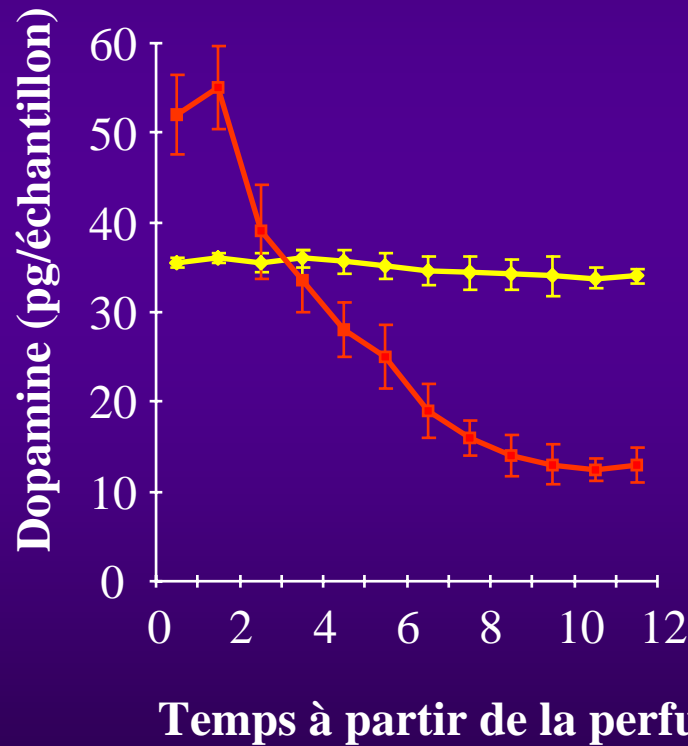
Libération de dopamine dans le noyau accumbens causée par des injections de THC



Libération de dopamine dans le noyau accumbens causée par des injections de nicotine



Sevrage et dopamine



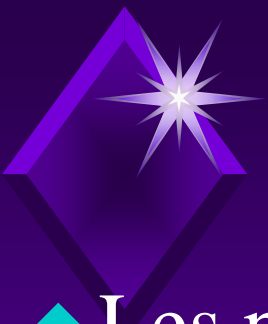
La dépendance est bien plus qu'une récompense

Récompense

- ◆ Comportement à l'égard de l'approche
- ◆ Réactivité hédonique
- ◆ Attribution d'une valeur positive aux stimuli
- ◆ Conditionnement et sensibilisation

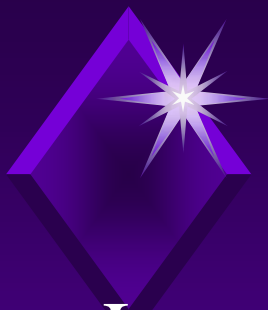
Dépendance aux drogues

- ◆ Fonctionnement mésadapté lié à la récompense
- ◆ Activation anticipée
- ◆ Rechute/état de manque
- ◆ Sensibilité aux signes relatifs aux drogues
- ◆ Généralisation des signes relatifs aux drogues
- ◆ Préoccupation mentale exagérée
- ◆ Tolérance
- ◆ Sevrage



La dépendance aux drogues en tant que réponse à la motivation d'encouragement

- ◆ Les propriétés profitables des drogues sont nécessaires à leurs effets de production de dépendance pour au moins 2 raisons :
 - ◆ La récompense en matière de drogues, en faisant la promotion de l'autoadministration de drogues, est nécessaire pour une exposition répétée aux drogues
 - ◆ Les propriétés profitables des drogues sont nécessaires pour attribuer, par l'intermédiaire d'un mécanisme d'apprentissage associatif, une valeur de motivation positive aux stimuli qui prédisent la disponibilité des drogues et qui agissent à titre d'incitations puissantes du syndrome de sevrage.



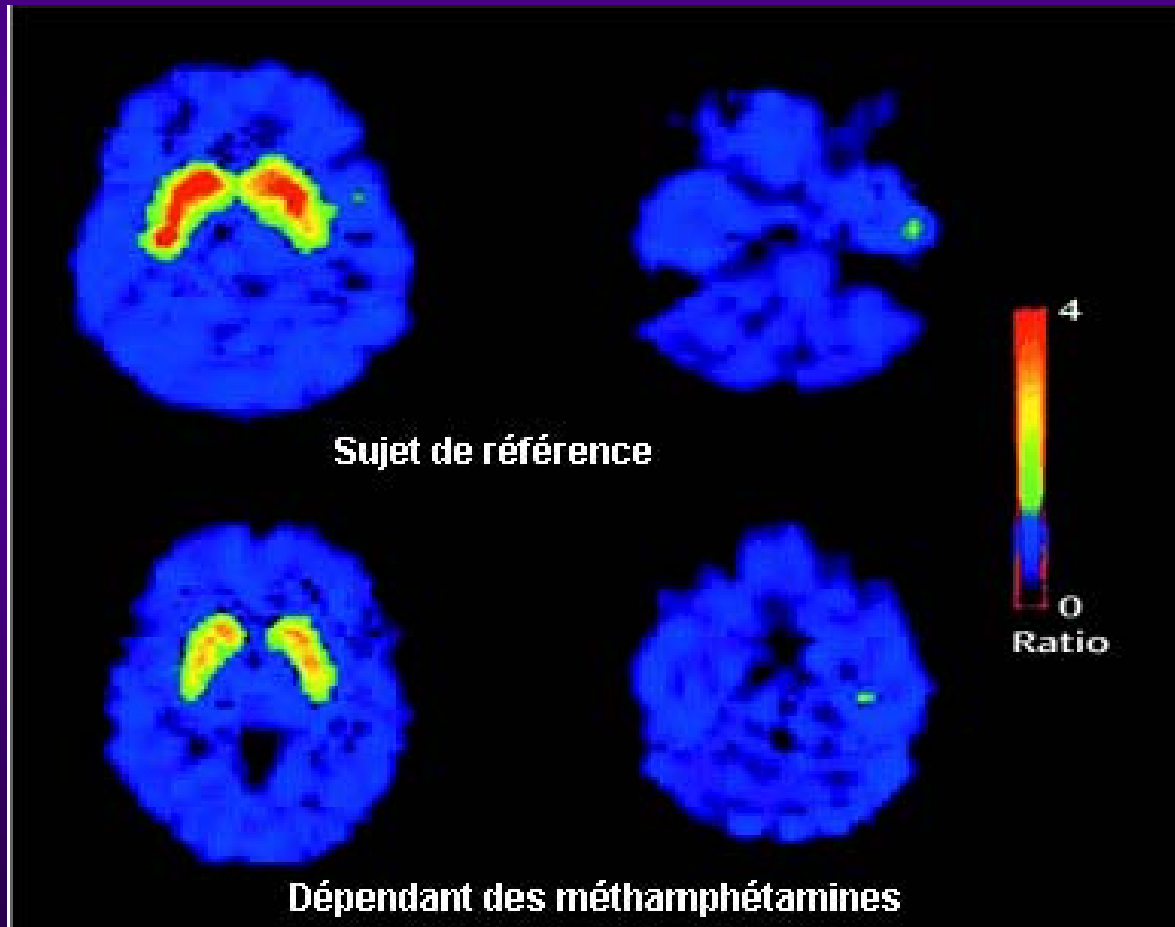
La dépendance aux drogues en tant que réponse au sevrage de drogues

- ◆ Les premières théories sur la dépendance aux drogues mettaient principalement l'accent sur les effets physiques du sevrage à titre de facteur de la dépendance aux drogues (Himmelsbach, 1943). À cet égard, les conséquences physiques négatives du sevrage des effets d'une drogue sont perçues comme un déterminant stimulant important de la consommation soutenue d'une drogue en raison de mécanismes de renforcement négatifs.

Changements au SNC liés à la dépendance : Données probantes tirées des études sur la neurobiologie humaine ayant recours à la TEP

Figure 1. Ratio du volume de distribution du [^{11}C]raclopride dans le néostriatum normalisé par rapport au volume de distribution dans le cervelet d'un sujet de référence n'abusant pas de drogues et d'un sujet abusant de méthamphétamines Nora D. Volkow et Joanna S. Fowler.

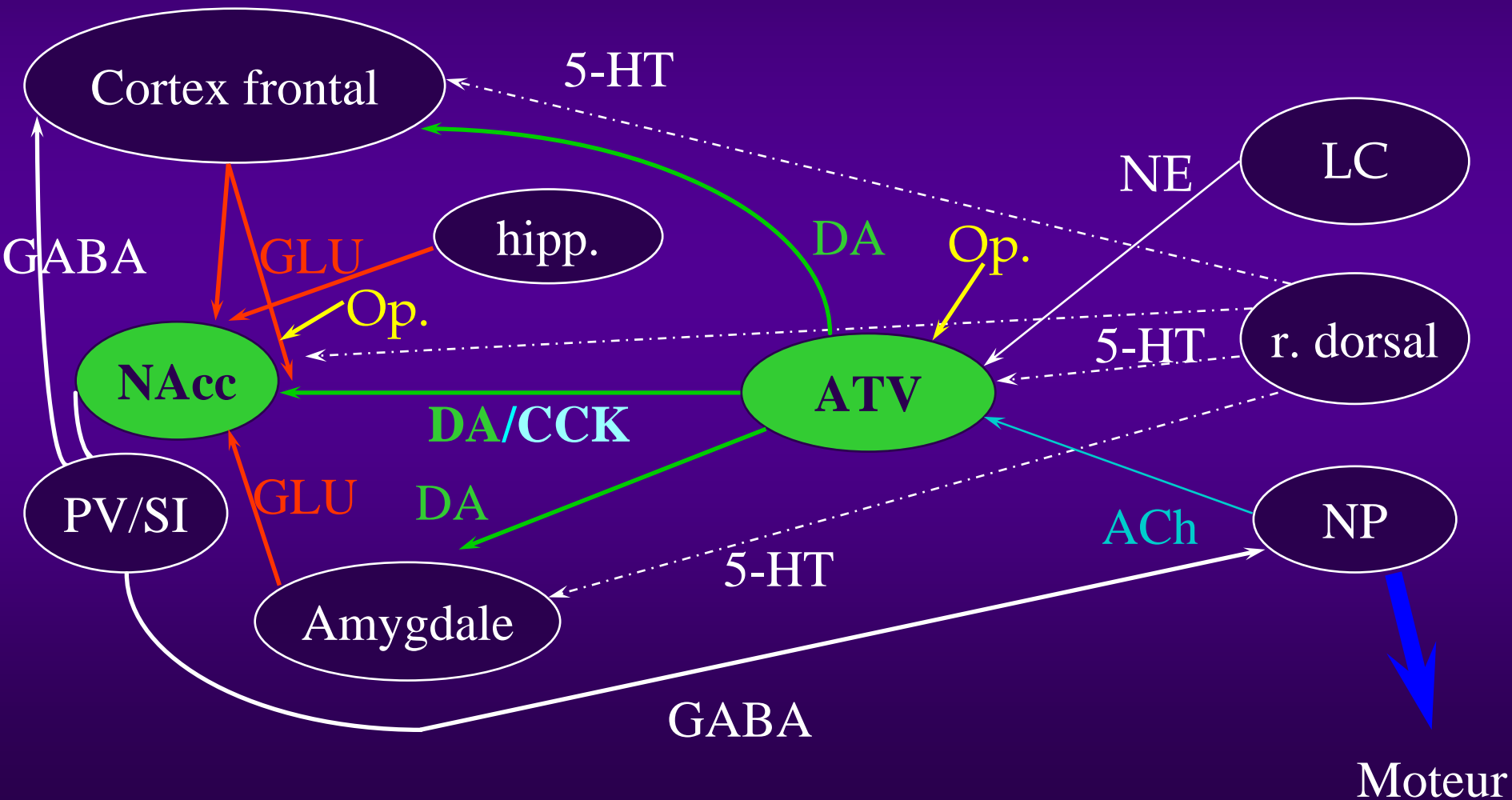
Cerebral Cortex, vol. 10, n° 3, 318-325, mars 2000



AU-DELÀ DE LA DOPAMINE

- ◆ Même si la DA est importante pour les processus de récompense, de nombreux autres transmetteurs sont essentiels aux processus « applicables à la récompense », notamment, état de manque, conditionnement et sensibilisation
- ◆ Exemple : les neuropeptides coexistent avec les monoamines dans de nombreuses voies pertinentes sur le plan de la motivation, et on commence à peine à comprendre leur rôle

Anatomie neurochimique des comportements liés aux toxicomanies et à la récompense



Enjeux cliniques

- ◆ problèmes de diagnostic
- ◆ troubles concomitants
- ◆ traitements

Critères de la CIM relatifs à la dépendance *(au moins 3 des critères ci-dessous)*

1. désir marqué de consommer la substance ou sentiment de compulsion à l'égard de la consommation
2. difficultés à contrôler la consommation de substances (c.-à-d. début, fin ou niveaux de consommation) \
3. état de sevrage physiologique
4. preuves de tolérance
5. délaissement progressif d'autres plaisirs ou intérêts en raison de la consommation de substances psychoactives, du temps considérable nécessaire pour obtenir ou consommer la substance ou pour se rétablir de ses effets
6. consommation persistante malgré les preuves évidentes de conséquences néfastes ouvertement communiquées

Critères de la CIM correspondant aux processus applicables à la neuroscience

- ◆ **préoccupation exagérée relative aux drogues**
- ◆ **sensibilisation suivie de la tolérance**
- ◆ **états de manque**
- ◆ **être attiré par un milieu lié aux drogues**
- ◆ **symptômes de sevrage**
- ◆ **relier les progrès au besoin (récompense à la dépendance)**

Approches de traitement et de prévention

- ◆ approches pharmacobiologiques générales du traitement
- ◆ approches non pharmacologiques
- ◆ nouveaux progrès (p. ex., vaccins)
- ◆ mettre à profit les connaissances tirées de la psychobiologie afin d'orienter les stratégies de prévention (communications de masse/marketing, prévention dans les écoles, approches auprès des pairs)

Thérapies fondées sur la biologie


- ◆ Approches pharmaco-agonistes (p. ex., buprénorphine, timbre à la nicotine)
- ◆ Antagonistes (p. ex., naltrexone)
- ◆ Antidépresseurs
- ◆ Acamprosate (ligands NMDA)
- ◆ Approches éventuelles
 - ◆ Immunothérapies
 - ◆ Anti-sensibilisation
 - ◆ Anti-mémoire (c.-à-d. rechute provoquée par les signes)



- ◆ Une des principales constatations a été que la consommation de substances psychoactives usurpe sur les mécanismes physiologiques normaux qui servent d'intermédiaires entre la récompense, l'apprentissage et la mémoire, et qu'elle résulte tôt ou tard en une nouvelle modélisation des voies et des contacts neuronaux, produisant des changements de longue durée et presque permanents.



*La base génétique de la dépendance
aux substances*



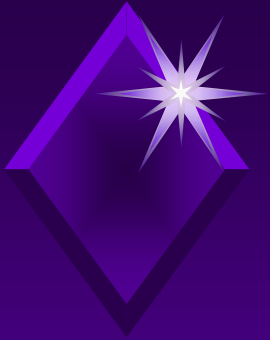
Génétique du risque combiné de dépendance au tabac, à l'alcool, aux opioïdes et à d'autres substances psychoactives

- ◆ Gènes candidats associés à la dépendance aux substances
 - ◆ Systèmes GABA
 - ◆ Système à dopamine
 - ◆ Monoamine-oxydase A
 - ◆ Catechol-O-methyltransferase
 - ◆ Tyrosine hydroxylase
 - ◆ Systèmes sérotonergiques
 - ◆ Autres systèmes – Cholecystokinine, récepteurs opioïdes, transporteur de glutamate



Éléments de confusion dans les études portant sur les gènes candidats et de liaison

- ◆ Environnement
- ◆ Hétérogénéité génétique
- ◆ Phénotype
- ◆ Comorbidité



Troubles concomitants

Troubles concomitants

Facteurs neurobiologiques



Facteurs psychologiques



Troubles psychiques



Dépendance aux drogues



Troubles concomitants

- ◆ Les personnes ayant des antécédents d'un trouble psychique sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des antécédents d'un autre trouble psychique, comparativement à ce à quoi on s'attendrait (Robins et Regier, 1991; Kessler et coll., 1994)
- ◆ Les sujets couverts dans le rapport sont les suivants :
 - ◆ la comorbidité de la schizophrénie et de la dépression associée à la dépendance aux drogues illicites, au tabagisme et à la consommation d'alcool;
 - ◆ constatations de la recherche au cours de la dernière décennie;
 - ◆ directives pour les recherches cliniques et précliniques éventuelles;
 - ◆ traitement et prévention des troubles d'usage de substances.

Dépendance aux substances : Mot de la fin

- ◆ Les données probantes sur à la neuroscience révèlent que la dépendance aux drogues est un trouble de motivation fondé sur le SNC
- ◆ Preuves de dérèglement de la motivation
- ◆ Preuves de dérèglement de la DA
- ◆ Divers autres systèmes également associés
- ◆ Les critères diagnostiques pour la dépendance aux drogues correspondent aux processus psychologiques associés aux altérations de certains systèmes neurobiologiques liés à la motivation

Mot de la fin (suite)

- les résultats génétiques suggèrent l'existence de candidats multiples pour ce qui est des contributions génétiques à la dépendance aux drogues
- de plus amples données indiquent que les influences non génétiques contribuent également à la sensibilité neurochimique aux drogues utilisées par les toxicomanes
- les troubles concomitants suggèrent un lien neurobiologique marqué entre la dépendance et les conditions psychiatriques liées à l'effet
- de nouvelles cibles en matière de traitement sont activement recherchées



Répercussions pour la politique en matière de santé publique

- ◆ Une importante partie de la charge de morbidité et d'incapacité dans le monde est attribuable à la consommation de substances psychoactives; et une importante partie du fardeau attribuable à l'usage de substances est associée aux dépendances.
- ◆ Le tabac et l'alcool sont d'importants facteurs du fardeau total, et ainsi, les mesures visant à réduire leurs méfaits constituent une importante partie de la politique en matière de santé.



Répercussions pour la politique en matière de santé publique

- ◆ Voici certaines recommandations visant à faciliter une plus grande ouverture et à aider tous les intervenants à se mobiliser pour agir :
 - ◆ La réponse en matière de santé publique à l'usage de substances devrait être proportionnelle au méfait lié à la santé causé par les substances psychoactives.
 - ◆ L'usage de substances psychoactives doit être envisagé étant donné leurs effets agréables, et en raison des pressions à l'uniformité et du contexte social entourant leur consommation.
 - ◆ Les méfaits sociaux ne sont pas seulement causés par les personnes qui ont une dépendance aux substances, mais également par les non dépendants, découlant d'une intoxication aiguë et d'une surdose.



Répercussions pour la politique en matière de santé publique

◆ Recommandations (*suite*)

- ◆ La dépendance aux substances n'est pas un manque de volonté ni une force de caractère, mais un trouble médical qui peut toucher tout le monde. La dépendance est un problème chronique et récidivant.
- ◆ On constate une comorbidité considérable de la dépendance aux substances associée à diverses autres maladies mentales; l'évaluation, le traitement et la recherche seraient plus efficaces si une approche intégrée était adoptée.
- ◆ Le traitement doit être offert à tous ceux qui en ont besoin.



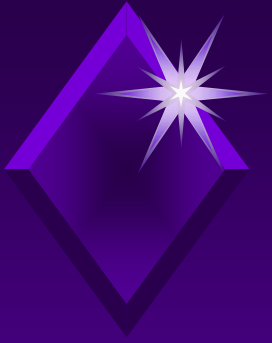
Répercussions pour la politique en matière de santé publique

◆ *Recommandations (suite)*

- ◆ Les personnes aux prises avec un problème de dépendance aux substances ont les mêmes droits en ce qui a trait à la santé, à l'éducation, aux possibilités d'emploi et à l'intégration dans la société que toute autre personne. Les stigmates et la discrimination représentent souvent des obstacles à ces droits.
- ◆ Les investissements dans la recherche sur la neuroscience doivent continuer et prendre de l'expansion de façon à inclure des investissements dans les sciences sociales, la prévention, le traitement et la recherche stratégique.



*Merci au D^{re} Susan Rotzinger pour
son importante contribution au
présent rapport et au processus de
rédaction*



1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000

1000