

Drogues, tabac, alcool : l'addiction à ces substances pose un problème de santé publique majeur. En fait de vice ou de manque de volonté, on sait à présent que la dépendance est une maladie du cerveau. Les neurobiologistes qui la traquent sont tout près d'en percer les mécanismes. À l'occasion de la Semaine du cerveau, organisée du 12 au 18 mars par la Société des neurosciences, et de la Campagne nationale du neurodon, pour financer la recherche sur les maladies neurologiques, *CNRS Le journal* révèle les toutes dernières avancées pour comprendre et vaincre cette affection.

UNE ENQUÊTE DE CHARLINE ZEITOUN



# Quand le cerveau est accro

Le difficile diagnostic de l'addiction **21** |  
Cinq pistes pour comprendre la dépendance **22** |  
Entretien avec Catherine Le Moine :  
« La recherche a réalisé beaucoup de progrès » **26** |

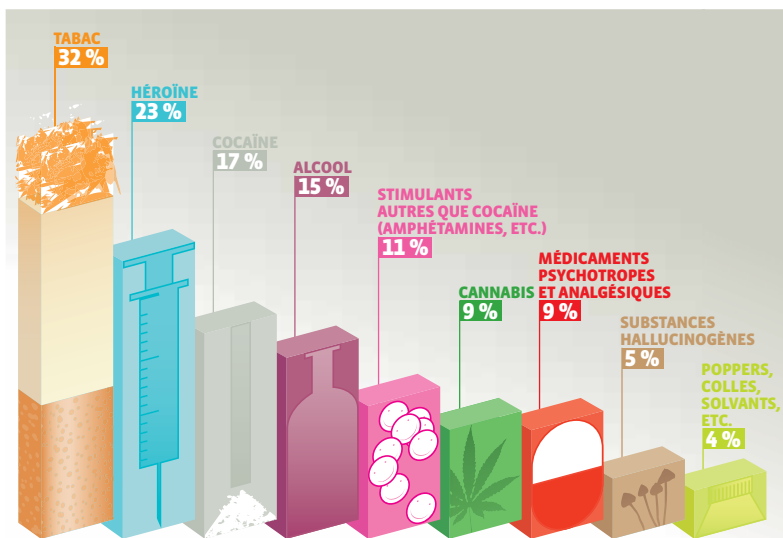
# Le difficile diagnostic de l'addiction

**P**lus de 2 millions de personnes en France fument leur première cigarette de la journée dans les cinq minutes qui suivent leur réveil<sup>1</sup>. Cinq petites minutes seulement avant de tirer une bouffée... devenue indispensable? « *La brièveté de ce laps de temps est en effet un indicateur de la dépendance au tabac* », commente François Beck, sociologue au Centre de recherche, médecine, sciences, santé, santé mentale, société<sup>2</sup>, à Villejuif. Quant à savoir si ces fumeurs matinaux souffrent véritablement d'addiction, la question est complexe. « *Il faut bien comprendre qu'il n'existe aujourd'hui aucun critère objectif, biologique ou autre, permettant de diagnostiquer les addictions* », révèle Serge Ahmed, neurobiologiste à l'Institut des maladies neurodégénératives<sup>3</sup>, à Bordeaux. Pour l'heure, on ne dispose que de critères comportementaux liés à la notion de perte de contrôle à l'égard d'une **substance psychoactive**. De plus, les personnes dépendantes sont souvent les seules susceptibles de pouvoir décrire ces critères!

## SEPT CRITÈRES DÉTERMINANTS

Difficulté à s'abstenir ou à limiter sa consommation, symptôme de manque en cas de sevrage, consommation plus importante que prévue ou voulue, usage persistant malgré la connaissance de conséquences gravement délétères sur sa santé ou sur sa vie sociale... Il existe ainsi sept critères d'addiction définis par la quatrième révision du **DSM**. « *La manifestation d'au moins trois de ces critères est la seule façon de distinguer, au cas par cas, de manière clinique, les consommations non pathologiques des addictions en tant que désordre psychiatrique* », complète Serge Ahmed.

Côté statistiques, l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) se fonde sur les seules sources disponibles : le nombre de personnes



→ Pourcentage d'usagers développant une addiction à la substance qu'ils consomment.

## QUEL RISQUE DE DEVENIR ACCRO?

La probabilité de développer une addiction est très variable selon les substances consommées. « *Les plus addictives, autant sur le plan physique – qui implique un phénomène de sevrage – que sur le plan psychologique – qui implique une envie irrépressible – sont de loin le tabac et l'héroïne* », informe le sociologue François Beck. Comme le montre ce graphique, près d'un fumeur sur trois développerait une addiction au tabac.

SOURCE : EXP. CLIN. PSYCHOPHARMACOL. 1994 / © INFOGRAPHIE - CNRS

**SUBSTANCE PSYCHOACTIVE**  
Substance qui agit sur le cerveau : alcool, tabac, cannabis, héroïne, cocaïne, etc.

**DSM**  
Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux publié par l'Association américaine de psychiatrie.

qui suivent un traitement pour décrocher d'un produit et les données des autorités répressives vis-à-vis des substances illicites. L'ensemble est soumis à une marge d'extrapolation pour tenir compte du caractère caché de certains cas, telles les personnes qui ne cherchent en aucune façon à cesser leur consommation...

Il y aurait aujourd'hui dans notre pays entre 200 000 et 250 000 usagers problématiques de drogues, à savoir les usagers de drogues injectées et les consommateurs réguliers d'opiacés (morphine, héroïne, etc.), de cocaïne ou d'amphétamines. Cette catégorie s'applique donc uniquement aux consommateurs de drogues qualifiées de dures. « *Repérer les situations problématiques va au-delà de la notion de dépendance, fait par ailleurs remarquer François Beck. Cela concerne aussi la désocialisation des personnes, les usages à risque ponctuel important, les usages réguliers à risque de survenue de maladie chronique à moyen terme ou à long terme, etc.* » Enfin, ajoute le chercheur, « *l'usage problématique de drogues concerne surtout des personnes jeunes, et on dénombre quatre fois plus d'hommes que de femmes* ».

Quant au tabac et à l'alcool, drogues parfaitement licites, ce sont les plus consommées. « *Selon notre dernière enquête<sup>1</sup>, il y a en France environ 13,4 millions de fumeurs quotidiens. Dès ce niveau d'usage, certains tabacologues les considèrent comme addicts*, signale François Beck. *Et il y a 5 millions de consommateurs quotidiens d'alcool dont on ne sait dire avec précision combien parmi eux sont dépendants.* » Ce sont ces deux substances qui ont les conséquences sanitaires les plus lourdes avec des risques plus accrus de cancers et de pathologies cardiovasculaires.

## UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Au total, la consommation de substances psychoactives est responsable par an, en France, de plus de 100 000 décès par accident et par maladie, dont près de 40 000 par cancer, selon le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Les conduites addictives interviennent ainsi dans environ 30 % des décès dits prématurés, soit avant 65 ans. Le problème de santé publique posé par les addictions est donc majeur.

Qu'en est-il pour le sexe, les jeux d'argent, le sport, Internet, etc., que l'on accuse aujourd'hui de provoquer de

© PLAINPICTURE  
01

01 Le sucre est-il additif? C'est une question que pose aujourd'hui le neurobiologiste Serge Ahmed.  
02 Quant au jeu pathologique, il pourrait bientôt être reconnu comme une addiction.

© K. BLEIER/APP

nouvelles addictions? « On observe en effet des cas cliniques de comportements qui ressemblent à des addictions en l'absence de substance psychoactive, mais les études sont trop peu nombreuses pour bien les décrire, indique François Beck. De plus, même si elles peuvent avoir de graves conséquences sociales, elles ne sont pas associées à une surmortalité... » Seul le jeu pathologique, étudié grâce à l'IRM fonctionnelle du cerveau, semble provoquer les mêmes modifications biologiques que la dépendance aux drogues, d'où « sa probable entrée dans la prochaine révision du DSM », annonce Serge Ahmed.

« On peut aussi s'interroger sur le sucre : de nombreux consommateurs évoquent une perte de contrôle à son égard, et il pourrait être la substance addictive la plus répandue au monde, poursuit le neurobiologiste, qui vient de publier un article à ce sujet<sup>4</sup>. Nous avons d'ailleurs

montré que la surconsommation chronique de sucre pouvait conduire chez le rat à un état comparable à la dépendance aux drogues. Enfin, songez au parallèle avec le tabac : l'addiction existait bien avant la découverte des dangers qui y sont liés, mais la société n'en a pris conscience que tardivement, lorsque des millions de fumeurs ont cherché à s'abstenir, avec les difficultés que l'on sait... »

1. « Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010 », *Tendances*, n° 76, OFDT, juin 2011.
2. Unité CNRS/Inserm/Université Paris-Descartes/EHESS.
3. Unité CNRS/Université Bordeaux-Segalen.
4. « Sucres, addictions et obésité », *Obésité*, paru en ligne le 3 février 2012.

**CONTACTS :**  
François Beck  
> francois.beck@gmail.com  
Serge Ahmed  
> saahmed@u-bordeaux2.fr

# Cinq pistes

**C**e n'est ni un vice ni un manque de volonté. L'addiction est bel est bien une maladie du cerveau reconnue par l'Organisation mondiale de la santé et qui dépasse un problème comportemental. Reste à comprendre le principal : pourquoi certains individus qui consomment des drogues deviennent-ils dépendants et d'autres pas? Et quels effets cela provoque-t-il dans la neurocircuiterie que nous avons sous le crâne?

Cette pathologie, pour laquelle les aspects psychologiques et sociaux sont également essentiels, offre un vaste terrain d'exploration aux neurobiologistes. Leurs études, notamment d'imagerie, ont depuis longtemps permis d'observer que, dans les cerveaux de sujets dépendants, humains comme animaux, quantité de zones subissent une foule de

## 1. REVOIR LES MODÈLES D'ÉTUDE

**SENSIBILISÉ**  
État évalué d'après la mesure de signes psychomoteurs (activité accrue, etc.) liés à la consommation d'une substance psychoactive.

Environ 80% des rats préfèrent de l'eau au goût sucré (avec de l'édulcorant) plutôt que de la cocaïne, même s'ils ont été sensibilisés à cette drogue durant des semaines en se l'auto-administrant à coup de levier ou de bouton-poussoir! Une découverte fracassante<sup>1</sup> due aux chercheurs de l'équipe de Serge Ahmed, de l'Institut des maladies neurodégénératives, qui remet en cause certains modèles utilisés jusqu'à présent pour étudier la dépendance. Les scientifiques ont affiné leurs expériences et publié, l'été dernier<sup>2</sup>, une bible des modèles animaux mimant l'addiction. Dans l'une de ces expériences, l'édulcorant a été remplacé par du vrai sucre, c'est-à-dire par un élément cette fois nourrissant. Objectif : découvrir si les 15 à 20% de rats restés mordus de cocaïne persistaient dans leur choix. « Ce fut effectivement le cas, même lorsque les rats n'avaient accès à aucune autre nourriture que le sucre et qu'ils devaient faire de plus en plus d'efforts pour obtenir la drogue, attitudes représentatives de la notion de perte de contrôle citée dans le DSM » (lire p. 21), commente le neurobiologiste. D'où l'hypothèse actuelle : une grande partie des rats sensibilisés à la drogue ne sont pas dépendants, seuls ces fameux 15 à 20% le sont. Il s'agit justement de la même proportion d'humains qui, après exposition à la cocaïne,



# pour comprendre la dépendance

modifications. Mais cela n'avait conduit à aucune théorie satisfaisante ni à aucun traitement pharmacologique, en dehors des traitements de substitution qui correspondent plutôt à un encadrement de la prise de drogue. Pis : il semble qu'une partie de ces observations ne concerne pas des sujets réellement dépendants, car certains modèles animaux utilisés en recherche fondamentale seraient inadéquats. Des experts sur le point de percer les mécanismes de cette maladie aux conséquences délétères nous dévoilent ici cinq pistes de recherche capitales.

03 04 En poussant le bouton, ce rat s'auto-injecte de la cocaïne via un cathéter posé sur son dos. Un logiciel permet de suivre les étapes de cette auto-administration.

## 2. DÉSACTIVER UNE ZONE ASSOCIÉE À L'ADDICTION

Pleins feux sur le noyau subthalamique (NST), une zone du cerveau généralement associée à la motricité, et plus récemment à la motivation. Dans une étude à paraître, l'équipe de Christelle Baunez, de l'Institut des neurosciences de la Timone<sup>1</sup>, à Marseille, a montré qu'une lésion de ce NST chez le rat permettait d'empêcher le comportement d'escalade de consommation de cocaïne. En clair, les scientifiques ont éteint le désir effréné de cette substance chez des rongeurs auparavant prêts à faire de plus en plus d'efforts pour s'en auto-administrer et jugés dépendants selon les modèles de Serge Ahmed (*lire ci-dessous*). Il y a deux ans, ils avaient déjà prouvé que cela diminuait le désir des rats

pour la cocaïne, sans perturber leur motivation pour la nourriture? « Ce point est fondamental, analyse Christelle Baunez, car les toxicomanes souffrent justement d'une motivation pathologique pour la drogue qui les détourne des récompenses dites naturelles – nourriture, sexe, etc. – favorisées en temps normal par notre cerveau. » Le NST, zone jusqu'alors complètement négligée dans le circuit de la récompense (*voir l'infographie p. 24*) et la biologie de l'addiction, est donc devenu l'objet de la plus haute attention. « Il semble en effet pouvoir court-circuiter tout le reste des réseaux cérébraux classiquement impliqués dans les processus motivationnels », avance la chercheuse. Pour inactiver le NST, elle a, avec son équipe,

recouru à la stimulation haute fréquence. L'utilisera-t-on pour traiter la dépendance chez l'homme? « Elle est déjà employée contre la maladie de Parkinson, les troubles obsessionnels compulsifs et l'épilepsie », commente Christelle Baunez. Réversible puisqu'elle permet d'inactiver la zone sans la détruire, elle nécessite tout de même de la chirurgie. Mais, comme le précise un récent rapport de la Société des neurosciences (*lire pp. 26-27*), cet aspect invasif doit être évalué à l'aune des répercussions graves de certaines addictions.

1. Unité CNRS/Aix-Marseille Université.  
2. Travaux publiés dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, n° 3, 19 janvier 2010, pp. 1196-1200.

CONTACT :  
**Christelle Baunez**  
> christelle.baunez@univ-provence.fr



© PHOTOS : F. VIRIGNAUD/CNRS PHOTOTHÈQUE



À voir sur le journal en ligne : un **reportage** à l'Institut des maladies neurodégénératives.

sont considérés comme addicts. Interprétation? « Primo, la sensibilisation seule, encore souvent utilisée dans les études scientifiques, ne suffit pas à créer un comportement addictif », souligne Serge Ahmed. Selon lui, en l'absence d'un autre choix possible, il ne s'agit que d'un comportement par défaut, pis-aller pour obtenir un peu de satisfaction dans une situation de détention somme toute stressante, à l'instar des nombreux soldats américains devenus héroïnomanes pendant la guerre

du Vietnam. « Et dont seuls 10% ont poursuivi leur consommation à leur retour... », précise le neurobiologiste. Secundo, comme tous nos rats, sains au départ, ont été exposés à la cocaïne – situation inédite chez l'homme puisqu'on ne peut en offrir à des sujets vierges! –, nous avons apporté la preuve que la population qui persiste dans sa préférence présente une véritable vulnérabilité à cette drogue. » Ce tamis pour distinguer les individus devrait permettre de développer un meilleur modèle animal, le seul

à partir duquel il conviendrait, selon Serge Ahmed, de chercher à présent des modifications biologiques liées à l'addiction. Et les rats qui ont préféré le sucre? « Cela reste à prouver, mais une partie d'entre eux est peut-être accro à cette substance... », conclut le chercheur.

1. *Plos One*, publié en ligne le 1<sup>er</sup> août 2007.  
2. *Neuroscience*, publié en ligne le 10 août 2011.

CONTACT :  
**Serge Ahmed**  
> sahed@u-bordeaux2.fr



### CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

COMPOSÉ DE DIFFÉRENTES STRUCTURES CÉRÉBRALES (A, B, C) ET EN INTERACTION AVEC DE NOMBREUSES AUTRES, LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE RENFORCE TOUS LES COMPORTEMENTS QUI CONDUISENT À UNE GRATIFICATION. IL INCITE DONC À RÉPÉTER LES EXPÉRIENCES PLAISANTES. TOUTES LES SUBSTANCES ADDICTIVES AGISSENT SUR LUI.

#### A AIRE TEGMENTALE VENTRALE (ATV)

Elle reçoit de l'information d'autres régions (hippocampe, hypothalamus, etc.) sur le niveau de satisfaction des besoins fondamentaux (alimentation, repos, contact social, sexualité, etc.).

THALAMUS

NOYAU SUBTHALAMIQUE

CORTEX

## CERVEAU HUMAIN

HIPPOCAMPE

HYPOTHALAMUS

#### B STRIATUM et NOYAU ACCUMBENS

Ils traitent les informations transmises par l'ATV. Les actions jugées intéressantes pour l'individu sont ensuite renforcées – ce qui libère notamment de la dopamine au niveau des connexions neuronales – dans le but de les voir se reproduire.

#### C CORTEX PRÉFRONTAL

Relié entre autres à l'ATV, au striatum et au noyau accumbens, il joue un rôle dans la planification de l'action, le contrôle des impulsions, les choix, la prise de décision, etc. Des fonctions qui seraient altérées dans l'addiction.

#### PHÉNOTYPE

Ensemble des caractères observables d'un individu résultant de l'expression des gènes, mais aussi des effets de l'environnement.

#### PLASTICITÉ SYNAPTIQUE

Aptitude des neurones à modifier leurs contacts synaptiques en fonction des stimulations de l'environnement.

### 3. DÉTECTER LA PRÉDISPOSITION À L'ADDICTION

« On a longtemps cru que l'addiction résultait de la prise chronique de drogue », explique Pierre Vincenzo Piazza, qui dirige le Neurocentre Magendie, à Bordeaux. Il n'en est rien. « Il existe une vulnérabilité initiale, intrinsèque à certains individus », affirme le chercheur italien, qui débroussaillait cette piste depuis plus de vingt ans. Son équipe a déjà montré l'existence de deux profils-types, ou plutôt deux **phénotypes**. Le premier, interaction entre le stress et l'effet cocktail de quantité de gènes<sup>3</sup>, prédispose uniquement à la consommation chronique.

Le second, lui, va induire un usage addictif avec perte de contrôle. En clair : des mécanismes distincts sous-tendent la vulnérabilité à l'usage de drogues et la vulnérabilité à l'addiction. C'est cette dernière que son équipe est sur le point de décrypter. Les chercheurs ont utilisé des critères inspirés du fameux DSM : des rats qui se sont notamment révélés prêts à mettre leur nez dans un trou jusqu'à 2 000 fois pour obtenir une injection de cocaïne ont été considérés comme dépendants à la fin de l'expérience. « À différentes étapes, nous avons enregistré la **plasticité synaptique** chez ces





#### 4. TENIR COMPTE DE L'ENVIRONNEMENT

« Les études épidémiologiques montrent qu'un individu négligé par sa mère à la naissance a plus de risque de développer une dépendance aux drogues », explique Valérie Dauge, du laboratoire Physiopathologie des maladies du système nerveux central<sup>1</sup>, à Paris. Il y a sept ans, une étude de son équipe rendait déjà compte de modifications du cerveau liées à cette éventuelle vulnérabilité aux drogues acquise durant l'enfance. Les sujets : des rats adultes mâles séparés de leur mère trois heures par jour pendant les deux premières semaines de leur vie. « Quatre fois plus d'entre eux ont montré un comportement de dépendance à la morphine, comparé aux animaux qui étaient restés avec leur mère », commente la chercheuse. Les observations ont aussi révélé, dans leur cerveau, au niveau du

striatum, une trop faible production d'enképhalines. Ce neurotransmetteur chargé d'inhiber la propagation des messages de la douleur fait également partie de nos principaux systèmes de récompense, telle une morphine maison fabriquée à bon escient par notre corps. Plus récemment, en voulant tester la vulnérabilité au cannabis en fonction de l'âge, Valérie Dauge a fait une autre découverte surprenante. Des rats adolescents qui ont été séparés de leur mère selon le même protocole que précédemment, mais auxquels on administre du THC (le principe actif du cannabis), ne développent aucune dépendance à la morphine. Et leur production d'enképhalines retrouve un niveau ordinaire. *A contrario*, comme lors des expériences sur les rats adultes, les rats adolescents qui ont juste été séparés

de leur mère deviennent accros. « Tout se passe comme si le THC rétablissait un déséquilibre uniquement chez les sujets vulnérabilisés dans l'enfance », analyse la chercheuse. D'où l'idée, peu orthodoxe, de sevrer les héroïnomanes ayant eu des traumatismes dans l'enfance avec le cannabis. Reste à comprendre les défaillances de la production d'enképhalines. Grâce à leurs tout derniers travaux, les chercheurs parisiens ont trouvé la cause : le gène qui code sa fabrication est modifié, "hyperméthylé" en langage scientifique. « Nous sommes en train de tester des composés agissant contre cette modification épigénétique », achève Valérie Dauge.

1. Unité CNRS/Inserm/UMPC.

CONTACT :

Valérie Dauge

> valerie.dauge@snv.jussieu.fr

#### NEUROTRANSMETTEUR

Message chimique libéré par les neurones pour assurer la communication entre eux-ci.

#### ÉPIGÉNÉTIQUE

Qui modifie l'activité des gènes sans modifier les gènes eux-mêmes.

#### SYNAPSE

"BOUTON DE CONNEXION" ENTRE LES NEURONES



rats et chez ceux qui ne sont pas devenus dépendants », indique Pierre Vincenzo Piazza. Lieu de l'enregistrement : le noyau accumbens, un site-clé dans le circuit de la récompense. Résultat : cette fameuse plasticité, capacité à s'adapter, est perdue chez les rats devenus dépendants. « Tandis que chez les rats qui ont contrôlé leur consommation jusqu'à la fin de l'expérience, cette plasticité, estompée au départ, a ensuite été complètement récupérée », explique le neurobiologiste. Depuis la publication de ce résultat spectaculaire<sup>2</sup>, le chercheur et

son équipe veulent mettre la main sur la molécule qui, au niveau de ces connexions neuronales, fait basculer une personne vers la dépendance, tandis qu'une autre non. « Nous avons déjà une piste, et elle pourrait conduire à la mise au point de nouveaux traitements, confie le chercheur italien, mais c'est encore un secret... »

1. Lire « Pourquoi tant de stress », *Le Journal du CNRS*, n° 212, septembre 2007, p. 22.  
2. *Science*, vol. 328, n° 5986, 25 juin 2010, pp. 1709-1712.

CONTACT :

Pierre Vincenzo Piazza

> pier-vincenzo.piazza@inserm.fr

#### 5. ÉTABLIR LE RÔLE DES NEUROTRANSMETTEURS

« Depuis une trentaine d'années, on met en cause un seul neurotransmetteur au sujet de l'addiction : la dopamine. Mais on se trompe », affirme Jean-Pol Tassin, du laboratoire Physiopathologie des maladies du système nerveux central. Certes, ce messager chimique du plaisir est libéré en plus grande quantité par le cerveau lors de la prise de substances addictives. « Mais cela ne suffit pas à expliquer le basculement vers la dépendance, poursuit le chercheur. Pour preuve, aucun médicament bloquant les effets de la libération de la dopamine, comme les antipsychotiques, n'a d'effet curatif sur l'addiction. » Avec son équipe, Jean-Pol Tassin pointe deux autres neurotransmetteurs : la noradrénaline, donneuse d'alerte qui relaie vers le cerveau les changements extérieurs (variations de lumière, de bruit, etc.), et la sérotonine qui, en régulant la première, protège d'une réaction trop violente à ces changements. « Nous avons montré que, lors de la prise de drogues, ces deux systèmes sont activés de façon simultanée, explique le chercheur. Or, si vous mettez en phase deux systèmes de façon répétée et artificielle, le lien naturel, physiologique, qui maintient leur synchronisation disparaît. Le toxicomane en état de sevrage souffre de ce découplage, qui produit une sensation de malaise

liée à une perception dérégulée de l'environnement. Il prend de la drogue pour remettre en phase les systèmes et être soulagé le temps de son action. » L'équipe a aussi découvert que la nicotine ne provoque ce découplage que si elle est associée à d'autres produits contenus dans le tabac. Cela pourrait expliquer les résultats d'une récente étude américaine<sup>1</sup> remettant en cause l'efficacité des patches de nicotine : ne contenant que cette substance, ils ne peuvent servir efficacement de produits de substitution. Surtout, avec ses collègues, Jean-Pol Tassin est sur le point d'identifier les rouages de ce fameux découplage à l'échelle moléculaire, au niveau des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, situés sur les neurones. « Nous mesurons les quantités de neurotransmetteurs grâce à des sondes implantées dans le cerveau de souris qui ont été sensibilisées [lire définition de ce mot p. 22] par plusieurs injections de drogue », commente le chercheur. Mais sur l'homme, cette technique invasive est exclue. « Nous attendons donc beaucoup des futurs progrès en imagerie médicale », conclut-il.

1. Publiée en ligne le 10 janvier 2012 sur : <http://tobaccocontrol.bmj.com/>

CONTACT :

Jean-Pol Tassin

> jean-pol.tassin@snv.jussieu.fr

**Entretien** Catherine Le Moine, directrice de recherche au CNRS, a coordonné un rapport transmis cet automne à la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Bilan des propositions recueillies pour améliorer la recherche sur l'addiction.

# « La recherche a réalisé beaucoup de progrès »

PROPOS RECUEILLIS PAR CHARLINE ZEITOUN

**Ce rapport, réalisé par la Société des neurosciences, présente les axes de recherche à développer pour mieux comprendre l'addiction, améliorer la prévention et les traitements. Quel est le point le plus saillant en recherche fondamentale ?**

**Catherine Le Moine :** Il s'agit sans doute des progrès faits ces dernières années sur les modèles animaux, notamment les rongeurs, qui reproduisent de mieux en mieux la symptomatologie humaine, en particulier la perte de contrôle et la vulnérabilité à rechuter. Il faut bien sûr continuer à travailler avec tous les modèles – de la drosophile au primate –, qui pour certains ne miment pas l'addiction proprement dite, mais permettent l'analyse des processus cellulaires élémentaires liés aux effets des drogues. L'objectif est d'identifier les facteurs de vulnérabilité à l'addiction et de comprendre les modifications induites par les drogues dans le cerveau pour mieux traiter cette pathologie.

**À ce sujet, des gènes ont été identifiés...**

**C. L. M. :** Oui, des facteurs de susceptibilité génétique ont été identifiés pour certaines addictions, dont la dépendance à l'alcool. Mais l'addiction est une pathologie multifactorielle, les aspects psychosociaux en particulier y sont essentiels. Donc on ne peut la réduire à un dysfonctionnement génétique particulier. Pour étudier la vulnérabilité aux drogues, un autre aspect important est l'existence au cours de la vie de périodes critiques, telle l'adolescence. Il y a aussi des différences selon le sexe des individus. Ces aspects devraient donc être abordés de façon plus systématique dans les modèles animaux.

**À l'échelle des neurones, une plasticité synaptique, des modifications liées aux neurotransmetteurs, des modifications épigénétiques, etc., ont récemment été mises en évidence. Quelles autres voies développer ?**

**C. L. M. :** Le bilan réalisé dans notre rapport souligne que les recherches en imagerie fonctionnelle chez les toxicomanes ne sont pas assez développées en France, au contraire des États-Unis et d'autres pays d'Europe. Autre constat : les résultats obtenus dans les domaines que vous citez sont souvent fondés sur une seule substance. Nous savons pourtant que les changements neurobiologiques peuvent être différents en fonction du type de drogue consommée, mais aussi en fonction des voies d'administration et des fréquences de consommation.





Il faudrait par conséquent solliciter des études comparant plus systématiquement différentes substances.

### Toujours en recherche fondamentale, où en est-on des pistes thérapeutiques ?

**C. L. M. :** Actuellement, le but est surtout de prévenir la rechute. Parmi les facteurs qui la provoquent, on connaît l'importance des stimuli conditionnés – par exemple revoir le lieu où l'on achetait ou consommait la drogue –, du stress ou encore des difficultés psychologiques. Comme évoqué dans le rapport, la connaissance de ces facteurs environnementaux, ainsi que des facteurs génétiques cités précédemment, pourrait permettre à terme des interventions personnalisées. Ainsi, l'association de thérapies comportementales et pharmacologiques pourrait donner des résultats intéressants. Quant au développement de nouveaux médicaments, il est capital de les tester en administration chronique pour mieux mimer les posologies chez l'homme et aborder la possibilité d'effets secondaires négatifs.

### Un mot sur les progrès à faire en recherche clinique, trop peu développée en France ?

**C. L. M. :** Les pistes proposées par les cliniciens concernent différents axes. D'une part, le rapport mentionne la nécessité de mieux caractériser l'addiction, la limite n'étant pas toujours bien posée entre cette dernière et la consommation de grandes quantités de substance. Le texte suggère aussi une meilleure utilisation des thérapies cognitivo-comportementales, relativement sous-utilisées en France. À ce sujet, certains évoquent l'Implicit Association Test, qui fait référence à des préférences, conscientes et inconscientes, fondées sur le temps de réaction des individus face à des choix simples. D'autres méthodes analysent la capacité à recentrer l'attention et les émotions face aux stimuli de l'environnement. Ces approches pourraient aider à évaluer le niveau de désir pour la drogue et diminuer la rechute. Par ailleurs, des banques de cerveaux post-mortem de sujets toxicomanes seraient très utiles pour une analyse plus poussée des modifications

cérébrales liées à l'addiction. Cela est indispensable pour associer efficacement la recherche fondamentale chez l'animal et la recherche appliquée chez l'homme, compte tenu de l'impossibilité de pratiquer certaines mesures invasives chez ce dernier.

### L'épidémiologie souffre aussi de manques criants...

**C. L. M. :** En effet, nos collègues épidémiologistes ne disposent pas d'assez de cohortes de patients suivis au long cours, notamment dans la vie quotidienne, c'est-à-dire hors milieu hospitalier. Celles-ci permettraient de cerner au plus près les facteurs qui poussent l'individu vers la drogue. Il faudrait ainsi mieux développer en France la collecte de données en ambulatoire *via* les nouvelles technologies mobiles. La mise en place de cohortes chez les adolescents, population à risque, est également cruciale, tout comme la qualification plus précise d'autres facteurs de risque (sexe, niveau d'éducation, ressources financières, etc.), et ce à chacune des étapes du processus addictif, de l'exposition initiale jusqu'à la dépendance.

### En guise de conclusion ?

**C. L. M. :** Beaucoup de progrès ont été réalisés ces dernières années par la recherche sur l'addiction aux drogues. Nous devons aussi développer l'étude des addictions sans drogue (le jeu, Internet...) ou aux médicaments. Surtout, il faut poursuivre le dialogue des neurobiologistes avec les psychiatres et les épidémiologistes, qui ont une grande connaissance de la réalité humaine de la pathologie. Samenta (Santé mentale et addictions), l'appel d'offres lancé en 2011 par l'Agence nationale de la recherche, et qui a retenu plusieurs équipes du CNRS, devrait dynamiser la mise en œuvre de projets collaboratifs et favoriser le transfert indispensable des connaissances dans les deux sens.

#### CONTACT :

Institut de neurosciences cognitives  
et intégratives d'Aquitaine, Bordeaux  
**Catherine Le Moine**  
> [catherine.lemoine@u-bordeaux2.fr](mailto:catherine.lemoine@u-bordeaux2.fr)

## Pour en savoir +... sur le cerveau

### À LIRE |

#### Le Cerveau sur mesure

P.-M. Lledo et J.-D. Vincent, Odile Jacob, coll. « Sciences », 2012, 290 p.


#### Creuser la cervelle


Variations sur l'idée de cerveau  
E. Fournier, PUF, coll. « Science, histoire et société », 2012, 296 p.


#### Pourquoi les filles sont si bonnes en maths

Et 40 autres histoires sur le cerveau de l'homme  
L. Cohen, Odile Jacob, coll. « Sciences », 2012, 304 p.

### À VOIR |

 **Les Chemins de la mémoire**  
(2012, 7 min), réalisé par Christophe Gombert, produit par CNRS Images

 **Le Cerveau partagé**  
(2009, 6 min), réalisé par Christophe Gombert et Luc Ronat, produit par CNRS Images

 **Traces de mémoire**  
(2008, 16 min), réalisé par Marcel Dalaise, produit par CNRS Images



#### EN LIGNE

> [www.semaineducerveau.fr](http://www.semaineducerveau.fr)

### LA SEMAINE DU CERVEAU

La 13<sup>e</sup> édition de la Semaine du cerveau se déroule du 12 au 18 mars dans plus de 20 villes en France. Organisée par la Société des neurosciences, en partenariat avec la Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC) et l'Alliance européenne Dana pour le cerveau, elle offre de nombreuses animations grand public et gratuites : débats, ateliers, expositions et spectacles pour comprendre le cerveau, ses maladies et la recherche en cours. La Campagne nationale du neurodon, organisée par la FRC et destinée à recueillir des dons pour la recherche sur les maladies neurologiques, aura lieu du 5 au 10 mars.

> [www.frc.asso.fr/Le-neurodon](http://www.frc.asso.fr/Le-neurodon)