

RÉSUMÉ : Différentes substances psycho-actives peuvent entraîner l'addiction. Malgré leurs cibles pharmacologiques distinctes, toutes les substances toxicomanogènes agissent sur le circuit de récompense et stimulent la libération de dopamine au niveau du *nucleus accumbens*. Cette stimulation et les effets de renforcement positif qui en résultent sont nettement plus intenses qu'avec les récompenses naturelles. Avec la répétition de leur consommation, les drogues entraînent des modifications neurobiologiques durables au sein du circuit de récompense et des régions associées. Cela aboutit à une reprogrammation des circuits neuronaux impliqués dans le plaisir et la motivation, la mémoire, le conditionnement, les fonctions exécutives, le jugement, le contrôle de soi. Une tolérance aux effets renforçants des récompenses naturelles est observée parallèlement à une sensibilisation aux effets motivationnels des drogues et des stimuli associés à leur consommation. Le comportement s'oriente de plus en plus exclusivement vers la recherche de drogue et sa consommation. L'absence de drogue s'accompagne de sensations émotionnelles négatives, de signes de manque, de «craving» (envie intense de consommer) qui sont des éléments clés de la rechute.

MOTS-CLÉS : *Addiction - Circuit de récompense - Dopamine - Nucleus accumbens - Sensibilisation*

NEUROBIOLOGY OF ADDICTION

SUMMARY : Several psychoactive drugs may induce addiction. Despite distinct pharmacological targets, all have the common property to stimulate the brain reward circuitry, which results in an increase of dopamine release in the *nucleus accumbens*. The stimulation induced by drugs of abuse is much more important in intensity and duration than the stimulation induced by natural rewards. The positive reinforcement resulting from this stimulation promotes repeated drug intake, which induces cellular and molecular adaptations in the brain reward circuit and other regions associated with this circuit. Enduring changes are more particularly observed in regions involved in pleasure, motivation, memory, conditioning, executive functions, judgement and self-control. A tolerance to the reinforcing effects of natural rewards is observed in parallel to a hypersensitivity to the motivational effects of drugs and drug-associated stimuli. Behaviour focuses more and more exclusively on drug research and drug consumption. Drug privation can induce a negative emotional state, withdrawal signs and craving which are key elements of relapse

KEYWORDS : *Addiction - Reward system - Dopamine - Nucleus accumbens - Sensitization*

INTRODUCTION

De manière simplifiée, l'addiction est définie comme un état de dépendance vis-à-vis d'une drogue. Il s'agit d'une maladie mentale chronique caractérisée 1) par un besoin intense, incontrôlable de rechercher et de consommer la drogue, 2) l'impossibilité de limiter la consommation malgré les effets négatifs qu'elle peut avoir sur le plan médical, social, familial ou professionnel, 3) des sensations de malaise psychique, et parfois physique, lors de la privation de drogue. Le sevrage est très difficile et le risque de rechute très important. Des critères de diagnostic plus précis sont repris dans le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, édité par l'Association américaine de Psychiatrie). De manière plus large, le terme addiction peut être étendu à certains comportements qui ont le même caractère répétitif, compulsif, avec perte de contrôle (ex., le jeu). Des mécanismes neurobiologiques communs sont impliqués dans les deux cas.

Différentes substances psycho-actives peuvent mener à une dépendance. Ces substances sont tout d'abord consommées à titre expérimental pour leurs effets propres qui peuvent être de type psychoanaleptique (e.g. amphétamines, cocaïne), de type psycholeptique (e.g. benzodiazépines, alcool, opiacés) ou encore de type psychodysleptique (e.g. cannabis). Une première expérience gratifiante donne envie de répéter la consommation et cette répétition peut entraîner, chez certains individus, un engagement involontaire dans le cycle de l'addiction. Ce cycle se caractérise par trois stades: 1) intoxication, 2) malaise (psychique et éventuellement physique), 3) envie irrésistible de consommer («craving»), dont le déroulement répétitif signale la perte de contrôle de la consommation. Ce cycle d'addiction se manifeste quel que soit le type de substance consommée, ce qui suggère l'existence d'une base neurobiologique commune au phénomène d'addiction.

Que se passe-t-il au niveau du cerveau lors de la prise de drogue?

Pourquoi certains consommateurs n'arrivent-ils plus à maîtriser leur consommation?

Pourquoi le risque de rechute est-il si élevé?

Des éléments de réponse à ces questions ont pu être fournis grâce aux recherches réalisées

(1) Chargé de Cours Adjoint, Service de Pharmacologie, Giga-Neurosciences, Université de Liège.

chez l'animal depuis une vingtaine d'années. Tout comme l'homme, l'animal est sensible aux effets de renforcement positif des drogues. Ces effets se manifestent lorsque l'administration d'une drogue augmente la probabilité d'apparition des comportements aboutissant à sa consommation. Ce processus est un déterminant essentiel du potentiel d'abus d'une substance et peut être étudié chez le rongeur ou chez le singe au moyen de différents modèles, tels que l'auto-administration de drogue ou la préférence de place conditionnée (1). Grâce à la modélisation des assuétudes, nous avons à présent une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires, génétiques et épigénétiques responsables du passage d'un usage occasionnel de drogue à un usage compulsif et à la rechute après de longues périodes d'abstinence.

Le but de cet article est de décrire les circuits neuronaux impliqués dans l'addiction et les modifications qui se produisent au sein de ces circuits lors du cycle d'addiction.

CIRCUITS NEURONAUX IMPLIQUÉS DANS LES EFFETS DE RENFORCEMENT POSITIF D'UNE PRISE AIGUË DE DROGUE

LE CIRCUIT DE RÉCOMPENSE

Le rôle du circuit de récompense dans les effets de renforcement positif des drogues a été suggéré il y a plus de 30 ans. Ce circuit, décrit par Olds et Milner en 1954 (2), a pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le *Medial Forebrain Bundle* (MFB), faisceau de fibres reliant l'ATV au striatum ventral, plus particulièrement au *nucleus accumbens*. La stimulation électrique de ce faisceau entraîne un comportement d'autostimulation intracrânienne, considéré comme une «récompense» pour l'animal. Des études ultérieures ont montré que diverses substances toxicomanogènes avaient la capacité de réduire le seuil électrique pour cette autostimulation intracrânienne, suggérant que leur potentiel d'abus pouvait s'expliquer par une sensibilisation de ce circuit de récompense (3).

Les recherches subséquentes (chez l'animal, mais aussi chez l'homme) ont confirmé la place centrale du système dopaminergique mésolimbique dans la motivation comportementale et dans les effets de renforcement positif des drogues; ils ont aussi mis l'accent sur la complexité et la diversité des mécanismes impliqués selon le type de substance consommée (4).

Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont un élément essentiel du circuit de récompense. Des études réalisées chez le singe ont permis de mieux préciser le rôle fonctionnel de ces neurones en montrant qu'ils émettent de brèves bouffées de potentiels d'action (2 à 6 potentiels séparés par des intervalles de ~ 50 ms) suite à la présentation d'une récompense inattendue ou, plus précisément, d'un stimulus conditionnel associé à la présentation de la récompense. Cette décharge en bouffées s'accompagne d'une libération accrue de dopamine (DA) au niveau des terminaisons nerveuses. Si les neurones augmentent leur activité lors de la présentation du stimulus conditionnel, ils ne modifient cependant pas leur activité lors de la présentation de la récompense annoncée. En revanche, si la récompense annoncée par le stimulus n'est pas présentée, l'activité électrique est réduite. L'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV est donc liée à l'erreur de prédiction de récompense; ils signalent des changements (positifs ou négatifs) dans la prédiction de récompenses futures (5). Plus récemment, des études approfondies de l'ATV ont mis en évidence l'existence de sous-populations neuronales se distinguant par leur position au sein de l'ATV, leurs connections nerveuses, leurs propriétés électrophysiologiques et leur rôle fonctionnel. Ces études confirment que les neurones dopaminergiques innervant le *nucleus accumbens (lateral shell)* sont principalement impliqués dans le signalement d'une récompense tandis que les neurones dopaminergiques innervant le cortex préfrontal sont principalement activés par des stimuli aversifs. Ces études indiquent l'existence de circuits distincts capables de générer du renforcement positif et du renforcement négatif, permettant d'attribuer aux neurones dopaminergiques un rôle très large dans le contrôle de la motivation comportementale (6) et, plus largement de la réponse d'un individu à des événements «salients» (c'est-à-dire significatifs pour lui par rapport à son vécu).

Outre l'innervation par les neurones dopaminergiques de l'ATV, le *nucleus accumbens* reçoit des informations en provenance du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe, régions faisant partie du système limbique impliqué dans les émotions. Les neurones du *nucleus accumbens* (essentiellement de nature GABAergique) envoient, quant à eux, des projections vers la substance noire et le pallidum ventral, lui-même en connexion avec le thalamus, le cortex préfrontal et le stri-

tum dorsal, régions impliquées dans la prise de décision concernant le choix des actions à initier et effectuer (7). Le *nucleus accumbens* occupe donc une position stratégique dans le cerveau pour convertir les signaux émotionnels en actions motivées. L'action de certaines drogues sur d'autres régions cérébrales connectées à la voie ATV - *nucleus accumbens* peut également intervenir dans leurs effets de renforcement positif.

Comme mentionné précédemment, différentes drogues existent, ayant des cibles pharmacologiques distinctes. Ainsi, la cocaïne est un inhibiteur de la recapture des monoamines (DA, noradrénaline et sérotonine) et prolonge, de ce fait, la durée de vie de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique; les amphétamines stimulent la libération des monoamines en empêchant leur stockage vésiculaire et en inversant leur transport au niveau présynaptique; les opiacés sont des agonistes des récepteurs mu; l'alcool est (notamment) un modulateur allostérique positif du récepteur GABA_A et le tétrahydrocannabinol (THC) est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes. Par quels mécanismes ces différentes drogues stimulent-elles le circuit de récompense ? Par leur effet direct sur la recapture de DA ou sur sa libération, les psychostimulants, comme la cocaïne ou les amphétamines, stimulent directement la transmission dopaminergique au niveau du *nucleus accumbens* et exercent des effets de renforcement positif puissants chez l'animal. Ce dernier apprend facilement à s'auto-administrer ces psychostimulants dans le *nucleus accumbens*, mais une lésion du système méso- limbique supprime cette auto-administration. En revanche, d'autres drogues comme les opiacés, l'alcool ou le cannabis n'ont pas un effet direct sur la transmission dopaminergique, mais désinhibent les neurones dopaminergiques de l'ATV par inhibition d'inter-neurones GABAergiques présents dans cette région (fig. 1). Cette désinhibition s'accompagne également d'une augmentation de la libération de DA dans le *nucleus accumbens* et d'un effet de renforcement positif. L'animal s'auto-administre ces drogues lorsque la canule est implantée au niveau de l'ATV (et non au niveau du *nucleus accumbens*).

ADAPTATIONS CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES INDUITES PAR L'ADMINISTRATION RÉPÉTÉE DES DROGUES

L'administration répétée des drogues entraîne des modifications cellulaires et moléculaires au

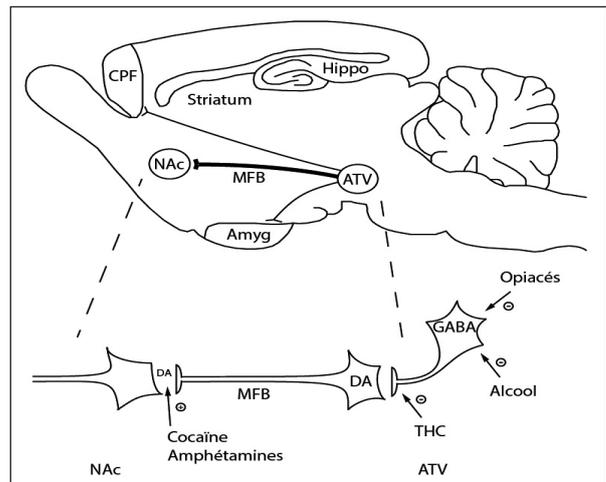


Figure 1. Représentation simplifiée d'une coupe sagittale de cerveau de rat montrant les éléments essentiels du système méso-cortico-limbique et les sites d'action de diverses drogues sur le circuit de récompense (en gras), comprenant le faisceau MFB reliant ATV et NAc. La cocaïne, en bloquant la recapture de DA, et les amphétamines en augmentant la libération de DA, stimulent directement la transmission dopaminergique au niveau du *nucleus accumbens*. Les animaux s'auto-administrent ces drogues si elles sont présentes dans des canules placées au niveau du *nucleus accumbens*. Les opiacés, le THC et probablement l'éthanol désinhibent les neurones dopaminergiques de l'ATV en réduisant la libération du GABA par des inter-neurones inhibiteurs présents dans l'ATV. Les animaux s'auto-administrent ces drogues si elles sont présentes dans des canules placées au niveau de l'ATV. D'autres sites d'action existent également pour ces différentes drogues.

Abréviations: AMYG : amygdale, ATV : aire tegmentale ventrale, CPF : cortex préfrontal, DA : dopamine, HIPPO : hippocampe, MFB : Médial Forebrain Bundle, NAc : *nucleus accumbens*, THC : tétrahydrocannabinol

sein du circuit de récompense, mais aussi dans diverses régions du cerveau, associées ou non à ce circuit.

ADAPTATIONS AU NIVEAU DU CIRCUIT DE RÉCOMPENSE

Dans des conditions physiologiques normales, le circuit de récompense fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés à la survie, comme la recherche de nourriture, la reproduction, le contact social. La stimulation par les substances toxicomanogènes est cependant nettement plus intense et plus durable que la stimulation induite par les récompenses naturelles, ce qui aura pour résultat de focaliser l'attention et la motivation sur la drogue au détriment des stimuli naturels. Avec la répétition de la consommation, cette activation anormalement intense et durable peut générer, chez des individus susceptibles ou dans des circonstances particulières, des modifications synaptiques durables au sein du circuit de récompense et des régions associées et entraîner des modifications psychologiques et comportementales qui peuvent aboutir à la dépendance. On peut dire que les

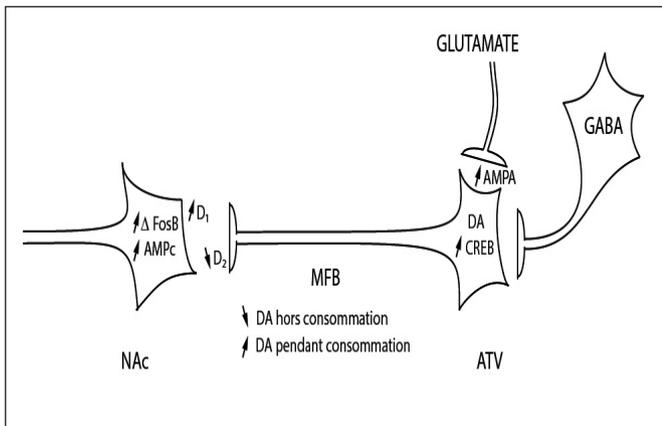


Figure 2. L'administration répétée des drogues entraîne des adaptations cellulaires et moléculaires au niveau du circuit de récompense et des régions associées à ce circuit. Ce schéma illustre certaines de ces adaptations au niveau du circuit de récompense: augmentation de la sensibilité des récepteurs D1, diminution de la sensibilité des autorécepteurs D2, expression accrue de CREB et de récepteurs AMPA au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV, expression accrue de Δ FosB et augmentation de l'AMPc au niveau du *nucleus accumbens*. De manière générale la transmission dopaminergique basale est réduite en l'absence de drogue (phénomène de tolérance), mais est augmentée lors de la consommation de drogue (phénomène de sensibilisation). Abréviations: ATV: aire tegmentale ventrale, DA : dopamine, MFB: Medial Forebrain Bundle, NAc: *nucleus accumbens*. CREB: cAMP Response Element Binding protein.

drogues usurpent le circuit de récompense et le détournent de son rôle physiologique normal.

De nombreuses études ont été réalisées chez l'animal et chez l'homme pour tenter de mieux comprendre les modifications neurobiologiques entraînées par la prise chronique des drogues. Ces études ont été réalisées avec des substances diverses et des procédures expérimentales variées et les résultats obtenus ont permis une meilleure compréhension du processus d'addiction, même si ces résultats ne sont pas toujours concordants (4, 8, 9, 10).

Etant donné que les substances toxicomanogènes ont la propriété commune de stimuler le circuit de récompense lors de leur administration aiguë, il n'est pas étonnant qu'elles induisent des modifications communes au sein de ce circuit lors de leur administration répétée (fig. 2), même si certaines différences existent selon le type de drogue. De manière générale, le cerveau répond de manière homéostatique à l'exposition chronique aux drogues par une diminution compensatoire du fonctionnement du système dopaminergique; il s'agit du phénomène de tolérance. Les taux de DA cérébrale sont réduits et la réponse aux récompenses naturelles est réduite. Ceci pourrait expliquer les sensations émotionnelles négatives ressenties entre les périodes de consommation de drogue et lors de l'abstinence.

Mais, en même temps, l'exposition chronique aux drogues entraîne une sensibilisation des systèmes dopaminergiques qui se manifeste par une augmentation plus importante de la transmission dopaminergique lorsque la drogue est consommée. Un changement psychologique important est la sensibilisation motivationnelle ou hypersensibilité aux effets motivationnels des drogues et des stimuli associés à leur consommation. Les buts habituels de la vie

sont négligés et le comportement s'oriente de plus en plus exclusivement vers la recherche de drogue et sa consommation (11).

Le phénomène de sensibilisation comportementale peut être étudié chez l'animal, notamment au niveau locomoteur, même si le degré de pertinence de ce modèle est discuté. Il s'agit en fait d'un phénomène de tolérance inverse qui se manifeste par une augmentation des effets de la drogue lors d'une exposition répétée intermittente. L'intensité de la sensibilisation est influencée par différents facteurs tels que la dose, le mode d'administration, l'intervalle entre les administrations, le sexe et la génétique. Cette sensibilisation peut durer longtemps, jusqu'à plusieurs mois après la prise de drogue. L'environnement joue un rôle prépondérant dans l'expression de la sensibilisation comportementale (10), et cela pourrait expliquer le risque de rechute élevé en présence de stimuli précédemment associés à la consommation de drogue.

Le phénomène de sensibilisation a été décrit pour des drogues aussi diverses que la cocaïne, la morphine, l'éthanol, la nicotine ou le THC et de la sensibilisation croisée est également décrite, ce qui suggère l'existence de mécanismes communs. De manière assez générale, le processus de sensibilisation implique une augmentation de la transmission dopaminergique au sein du système méso-cortico-limbique. Des modifications de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques ont été mises en évidence: diminution de la sensibilité des autorécepteurs D2 et augmentation de la sensibilité des récepteurs D1 au niveau du *nucleus accumbens*. D'autre part, les neurones dopaminergiques de l'ATV ont une expression accrue de récepteurs AMPA présentant une perméabilité accrue au Ca^{2+} , ce qui leur confère une sensibilité accrue

au glutamate et expliquerait le phénomène de LTP («Long Term Potentiation», ou potentialisation durable de la transmission excitatrice) observé au niveau de l'ATV avec diverses drogues (9). Une expression accrue de CREB a également été rapportée; cette protéine qui fixe l'AMPC est un facteur de transcription régulant l'expression de différents gènes. Des modifications biochimiques communes ont également été observées au niveau du *nucleus accumbens*, comme l'induction du facteur de transcription Δ FosB et l'augmentation de l'AMPC. Le fait que les différentes substances toxicomanogènes entraînent des adaptations communes au sein du circuit de récompense ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de nouveaux traitements de l'addiction (8).

Si toutes les drogues entraînent des modifications communes au sein du circuit de récompense, il n'en est pas moins vrai qu'elles ont aussi des effets spécifiques qui les distinguent l'une de l'autre et sont liés à leur action sur des cibles pharmacologiques distinctes. Ces spécificités se marquent dans les effets (recherchés ou non) des drogues sur l'organisme. Ainsi, les opiacés ont des effets analgésiques liés à la stimulation des récepteurs mu situés au niveau des voies de transmission de la douleur; la cocaïne stimule le système cardio-vasculaire en bloquant la recapture des catécholamines au niveau du système ortho-sympathique; les substances psychédéliques perturbent les voies striato-thalamiques servant à filtrer les influx sensoriels arrivant au cortex. Des spécificités existent aussi dans les modifications neurobiologiques entraînées par l'administration chronique des différents types de drogues: diminution de la sensibilité des récepteurs mu pour les opiacés, diminution de la sensibilité des récepteurs GABA_A pour l'alcool, modifications de la densité des récepteurs nicotiques pour le tabac. Et, des effets spécifiques sont également décrits au niveau même du circuit de récompense. Ainsi, l'administration chronique des psychostimulants comme la cocaïne, les amphétamines et la nicotine augmente de manière durable le nombre de dendrites et la densité des boutons synaptiques au sein du *nucleus accumbens* et du cortex préfrontal alors que l'administration chronique des opiacés a un effet inverse (12). Les raisons et les implications de ces différences ne sont pas élucidées.

ADAPTATIONS AU NIVEAU DES RÉGIONS CORTICALES ET DE L'HIPPOCAMPE

Les études d'imagerie cérébrale chez l'animal et chez l'homme indiquent que l'administration chronique des drogues entraîne aussi des modifications complexes au sein des régions corticales frontales. Une hypo-frontalité corticale a été mise en évidence, caractérisée par une diminution de l'activité basale au niveau des régions préfrontales, cingulaires antérieures et orbito-frontales qui contrôlent les fonctions exécutives, la mémoire de travail, l'attention et l'inhibition comportementale via leurs projections glutamatergiques vers l'ATV et le *nucleus accumbens*. Les modifications entraînées par l'administration chronique des drogues pourraient être impliquées dans l'impulsivité et la compulsion à consommer qui caractérisent le comportement addictif. La diminution de l'activité des cellules pyramidales du cortex s'accompagne d'une diminution de la sensibilité aux récompenses naturelles. Par contre, ces cellules manifestent une hypersensibilité à l'action activatrice des drogues et des stimuli associés à leur consommation (13). Une maturation incomplète des circuits impliqués dans la motivation comportementale et des circuits impliqués dans le contrôle des fonctions exécutives pourrait expliquer la vulnérabilité particulière des adolescents au développement d'une addiction (14).

Le système méso-*accumbens* et le système méso-cortical ne sont pas les seuls affectés par la prise de drogues. Les recherches réalisées au cours des dix dernières années chez les rongeurs ont mis en évidence un autre effet commun aux différentes substances toxicomanogènes. Celles-ci ont, en effet, la propriété commune de réduire la neurogenèse au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe lors de leur administration chronique. Une réduction de la neurogenèse hippocampique pourrait contribuer aux problèmes cognitifs observés chez de nombreux toxicomanes. Une réduction de la neurogenèse hippocampique est également observée dans les modèles animaux de diverses maladies mentales. Etant donné le lien étroit entre maladies mentales et toxicomanies, certains auteurs ont proposé un modèle neurogénique du double diagnostic (15).

LIEN ENTRE STRESS ET ADDICTION

De nombreuses études ont mis en évidence un lien étroit entre stress et addiction (16). Ce lien doit s'envisager dans les deux sens:

l'influence du stress sur la consommation de drogue et inversement, l'influence de la prise de drogue sur les régions cérébrales impliquées dans les réactions au stress. Le stress exerce un rôle important sur la consommation de drogue. Chez l'homme et chez l'animal, le stress facilite l'initiation de la consommation de drogue et le maintien de cette consommation. Il est à noter que l'augmentation de la transmission excitatrice au niveau de l'ATV, rapportée lors de l'administration de différentes drogues, est également induite par le stress (17) et que le stress réduit également la neurogenèse hippocampique. Le stress est, par ailleurs, un facteur de risque important de la rechute. D'autre part, l'administration aiguë et chronique de diverses drogues module de manière variable l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, entraînant des modifications de la sécrétion de CRF (facteur de libération de la corticotrophine), d'ACTH (corticotrophine) et de cortisol. De manière commune cependant, le sevrage brutal de virtuellement toutes les drogues s'accompagne d'une activation des neurones CRF de l'amygdale. L'amygdale est une région du système limbique impliquée dans la peur et l'anxiété et son activation pourrait expliquer, en partie, les symptômes émotionnels négatifs éprouvés par les toxicomanes en sevrage (18). Outre le CRF, d'autres neurotransmetteurs impliqués dans le stress sont également activés lors du sevrage. L'activation des systèmes noradrénergiques est particulièrement bien documentée dans le cas du sevrage aux opiacés et à l'alcool. Des manipulations pharmacologiques de ces systèmes (par la clonidine, plus particulièrement) ont d'ailleurs la capacité de réduire une partie des signes de manque observés chez les alcooliques et les héroïnomanes en sevrage.

SIGNES DE MANQUE, «CRAVING» ET RECHUTE

Les signes de manque psychiques et physiques jouent un rôle important dans la rechute. On parle de dépendance secondaire lorsque la consommation de drogue devient nécessaire pour éviter de ressentir les signes de manque. Le troisième stade du cycle d'addiction mentionné au début de ce chapitre, à savoir le stade du «craving», est un élément clé de la rechute qui fait de l'addiction une maladie mentale récurrente. Cette notion de «craving» est difficile à définir; elle correspond à une envie irrésistible de reconsommer la drogue après une période d'abstinence de durée variable, qui peut être de plusieurs mois ou années. Comprendre

les mécanismes impliqués dans ce phénomène est un défi pour le développement de thérapies efficaces. Les modèles animaux indiquent que la recherche de drogue après sevrage peut être induite de différentes manières: par une nouvelle administration de la drogue, par un stimulus stressant, mais aussi par l'exposition à des stimuli neutres appariés précédemment avec l'administration de la drogue («indices contextuels»). Ces observations mettent l'accent sur l'influence prépondérante des facteurs environnementaux (contexte de consommation) qui, lorsqu'ils sont associés de manière répétée à la consommation de drogue, acquièrent la valeur de stimuli conditionnels, évoquant la disponibilité de la drogue et la mémoire de ses effets euphorisants. Les études chez l'animal et les études d'imagerie chez l'homme ont mis en évidence l'implication de régions corticales et limbiques dans cet apprentissage associatif ainsi que dans le «craving» et la rechute (4, 19).

FACTEURS INFLUENÇANT LE DÉVELOPPEMENT D'UNE ADDICTION

Bien que de nombreux individus consomment des substances potentiellement toxicomanogènes, la plupart d'entre eux ne deviennent pas toxicomanes. De nombreux facteurs influencent la probabilité d'une première consommation de drogue, l'évolution vers un usage problématique, puis l'évolution vers le cycle d'addiction. Ces facteurs dépendent du consommateur lui-même (âge, sexe, maladies mentales), de la nature de la drogue (type de substance, mode de consommation, quantité consommée) et de l'environnement (rôle des pairs, disponibilité de la drogue, soutien social et familial, statut économique). Des facteurs génétiques jouent également un rôle certain dans le développement du cycle d'addiction et les études de jumeaux ont permis de mettre en évidence le rôle de différents gènes impliqués dans le métabolisme des drogues, dans la fonction de récepteurs particuliers ou encore dans la réponse au stress (20).

CONCLUSION

En résumé, l'addiction implique une succession de neuroadaptations aboutissant à une reprogrammation de circuits neuronaux impliqués dans le plaisir et la motivation, la mémoire, le conditionnement, les fonctions exécutives, le jugement, le contrôle de soi et la réaction au stress. Ces neuroadaptations entraînent des modifications complexes dans les fonctions

psychologiques et dans le comportement. Des facteurs génétiques, développementaux et environnementaux influencent le décours et la sévérité du processus.

BIBLIOGRAPHIE

1. O'Brien CP, Gardner EL.— Critical assessment of how to study addiction and its treatment: Human and non-human animal models. *Pharmacol Ther*, 2005, **108**, 18-58.
2. Olds J, Milner P.— Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 1954, **47**, 419-427.
3. Kornetsky C, Esposito RU.— Euphorogenic drugs: effects on the reward pathways of the brain. *Fed Proc*, 1979, **38**, 2473-2476.
4. Koob GF, Volkow ND.— Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**, 217-238.
5. Schultz W, Dayan P, Montague PR.— A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997, **275**, 1593-1599.
6. Lammel S, Lim BK, Ran C, et al.— Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012, **491**, 212-217.
7. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O.— The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci*, 2007, **27**, 8161-8165.
8. Nestler EJ.— Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 2005, **8**, 1445-1449.
9. Kauer JA, Malenka RC.— Synaptic plasticity and addiction. *Nature*, 2007, **8**, 844-858.
10. Steketee JD, Kalivas PW.— Drug wanting : behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Rev*, 2011, **63**, 348-365.
11. Robinson TE, Berridge KC.— The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Phil Trans R Soc*, 2008, **363**, 3137-3146.
12. Badiani A, Belin D, Epstein D, et al.— Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci*, 2011, **12**, 685-700.
13. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, et al.— Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*, 2004, **9**, 557-569.
14. Gladwin TE, Figner B, Crone EA, et al.— Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Dev Cogn Neurosci*, 2011, **1**, 364-376.
15. Chambers RA.— Adult hippocampal neurogenesis in the pathogenesis of addiction and dual diagnosis disorders. *Drug Alcohol Depend*, 2013, **130**, 1-12.
16. Koob GF.— A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 2008, **59**, 11-34.
17. Saal D, Dong Y, Bonci A, et al.— Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 2003, **37**, 577-582.
18. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC.— The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev*, 2001, **53**, 209-243.
19. Weiss F.— Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, **5**, 9-19.
20. Ducci F, Goldman D.— The genetic basis of addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2012, **35**, 495-519.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Scuvée-Moreau, Service de Pharmacologie, Giga Neurosciences, CHU de Liège, Belgique.
Email : jmoreau@ulg.ac.be