

[Lancet Psychiatrie](#). Manuscrit de l'auteur ; disponible dans PMC 2018 le 12 septembre.

Publié sous forme éditée finale comme :

[Lancet Psychiatrie](#). 2016 août ; 3(8) : 760-773.

doi: [10.1016 / S2215-0366 \(16\) 00104-8](#)

PMCID : PMC6135092

NIHMSID : NIHMS985499

PMID : [27475769](#)

Neurobiologie de l'addiction : une analyse des neurocircuits

[George F Koob](#) et [Nora D Volkow](#)

[Informations sur l'Informations les auteur sur droits d'auteur et la licence Avis de non-responsabilité](#)

La version finale éditée par l'éditeur de cet article est disponible sur [Lancet Psychiatry](#)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135092/>

Résumé

La toxicomanie représente un dérèglement dramatique des circuits de motivation qui est causé par une combinaison d'incitation et de formation d'habitudes exagérées, de déficits de récompense et d'excès de stress, et d'une fonction exécutive compromise en trois étapes. Les effets gratifiants des drogues d'abus, le développement d'incitations saillantes et le développement d'habitudes de recherche de drogue au stade de la frénésie/intoxication impliquent des modifications de la dopamine et des peptides opioïdes dans les noyaux gris centraux. Les augmentations des états émotionnels négatifs et des réponses dysphoriques et de type stress au stade du retrait/des effets négatifs impliquent une diminution de la fonction de la composante dopamine du système de récompense et le recrutement de neurotransmetteurs du stress cérébral, tels que le facteur de libération de la corticotrophine et la dynorphine, dans les circuits neuronaux de l'amygdale étendue. Le besoin impérieux et les déficits de la fonction exécutive au stade dit de préoccupation/anticipation impliquent le dérèglement des principales projections afférentes du cortex préfrontal et de l'insula, y compris le glutamate, vers les noyaux gris centraux et l'amygdale étendue. Des études de génétique moléculaire ont identifié des facteurs de transduction et de transcription qui agissent dans les circuits neuronaux associés au développement et au maintien de la dépendance qui pourraient médier la vulnérabilité initiale, le maintien et la rechute associés à la dépendance.

Cadre conceptuel, définitions et modèles animaux

La toxicomanie peut être définie comme un trouble chronique récurrent, caractérisé par une compulsion à rechercher et à prendre la drogue, une perte de contrôle dans la limitation de la consommation et l'émergence d'un état émotionnel négatif (p. ex., dysphorie, anxiété, irritabilité) lorsque l'accès à la drogue est empêché. D'un point de vue diagnostique, le terme dépendance est maintenant englobé par le terme troubles liés à l'utilisation de substances. En 2013, le DSM-5 ^{1a} combiné ce qui était auparavant conceptualisé comme deux troubles distincts et hiérarchiques (abus de substances et dépendance aux substances) en un seul concept, définissant les troubles liés à l'utilisation de substances sur une plage allant de légers à modérés à sévères, la gravité d'une dépendance dépendant sur le nombre de critères établis qui s'appliquent.

Bien qu'une grande partie des premières recherches avec des modèles animaux se soient concentrées sur les effets gratifiants aigus de l'abus de drogues, l'attention se déplace vers l'étude des modifications cérébrales chroniques induites par l'administration de médicaments qui diminuent le seuil de rechute, ce qui correspond plus étroitement aux études d'imagerie humaine de personnes souffrant de troubles liés à l'utilisation de substances. L'un des principaux objectifs de la recherche neurobiologique est de comprendre les changements aux niveaux moléculaire, cellulaire et neurocircuit qui interviennent dans la transition d'une consommation occasionnelle et contrôlée de substances à une perte de contrôle de la consommation de drogue et à une dépendance chronique. ² Étant donné que seuls certains toxicomanes effectuent cette transition, les facteurs neurobiologiques qui influencent les diverses différences individuelles dans les réactions à la drogue ont également suscité un intérêt croissant. Des arguments convaincants ont été avancés selon lesquels les dépendances sont similaires à d'autres troubles chroniques récurrents - avec des différences individuelles dans les réponses aux mêmes défis exogènes et une efficacité limitée du traitement - comme le diabète, l'asthme et l'hypertension. ³

L'objectif de cette Revue est double. Premièrement, nous visons à élaborer un cadre heuristique basé sur le phénotype neuropsychopharmacologique et d'imagerie cérébrale de la toxicomanie dans le contexte de trois domaines fonctionnels (la saillance incitative, les états émotionnels négatifs et la fonction exécutive) médiés par trois circuits neurobiologiques majeurs (les noyaux gris centraux, amygdale étendue et cortex préfrontal). Deuxièmement, nous visons à identifier des mini-circuits définis neurochimiquement qui peuvent médier de manière indépendante ou interactive la neuroplasticité fonctionnelle au sein des trois circuits principaux pour produire une saillance incitative et des habitudes de type compulsif, des états émotionnels négatifs de faible récompense et de stress excessif, et une fonction exécutive compromise. S'appuyant sur l'identification précédente des trois domaines généraux, cette revue fournit un cadre pour l'intégration de la complexité neuroplastique toujours croissante des systèmes de motivation impliqués dans la toxicomanie et pour l'identification de nouvelles cibles pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la toxicomanie.

La toxicomanie peut être conceptualisée comme un cycle récurrent en trois étapes – frénésie/intoxication, retrait/affect négatif et préoccupation/anticipation (craving) – qui s'aggrave avec le temps et implique des changements neuroplastiques dans les systèmes de récompense cérébrale, de stress et de fonctions exécutives. ⁴⁻⁶ Dérivées d'une confluence d'informations issues de la psychologie sociale de l'échec de l'autorégulation humaine, de la psychiatrie et de l'imagerie cérébrale, ces trois étapes fournissent un cadre heuristique pour l'étude de la neurobiologie de la

toxicomanie. ^{4, 5} Une définition de l'impulsivité est « une prédisposition à des réactions rapides et imprévues aux stimuli internes et externes sans tenir compte des conséquences négatives de ces réactions pour eux-mêmes ou pour les autres ». ⁷ Une définition de la compulsivité est la manifestation d'« actions persévérantes, répétitives, excessives et inappropriées ». ⁸ Les comportements impulsifs sont souvent accompagnés de sentiments de plaisir ou de gratification, mais les compulsions dans des troubles tels que le trouble obsessionnel-compulsif sont souvent effectuées pour réduire la tension ou l'anxiété causée par les pensées obsessionnelles. ⁸ Dans ce contexte, individus déplacent à partir de impulsivité à compulsivity, et l'entraînement pour comportement prise de médicament est parallèle par changements du positif au renforcement négatif (figure (figure). 1). Cependant, impulsivité et compulsivité peuvent coexister, et le font fréquemment aux différentes étapes du cycle de dépendance. ⁸

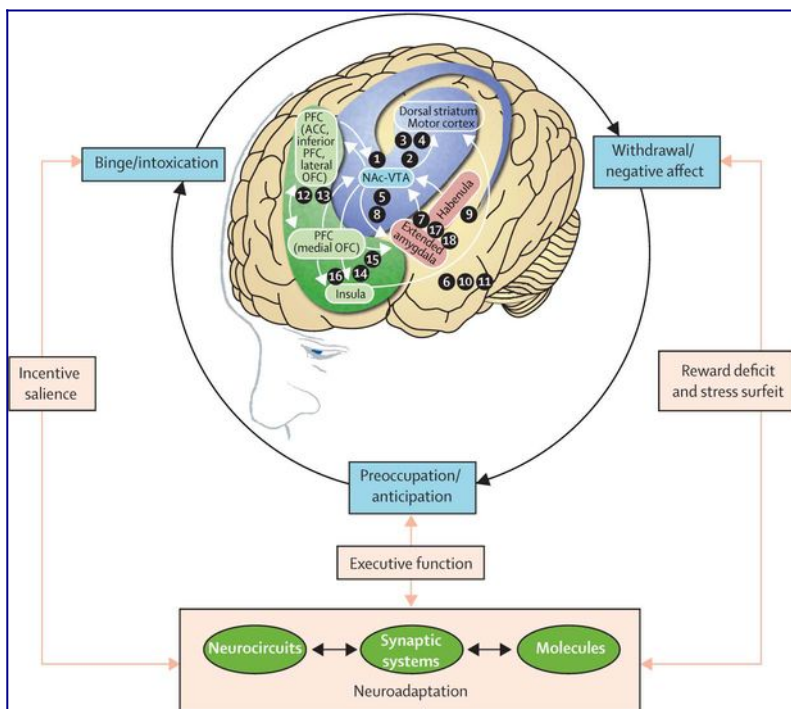


Figure 1:

Modèle de circuits interactifs dans lesquels les perturbations contribuent à des comportements de type compulsif sous-jacents à la toxicomanie

Les domaines globaux des neurocircuits correspondent à trois domaines fonctionnels : frénésie/intoxication (récompense et incitation : ganglions de la base [bleu]), retrait/affect négatif (états émotionnels négatifs et stress : amygdale étendue et habenula [rouge]) et préoccupation/anticipation (craving, impulsivité et fonction exécutive : PFC, insula et allocortex [vert]). Les flèches représentent les principales connexions de circuits entre les domaines, et les chiffres font référence aux voies neurochimiques et spécifiques aux neurocircuits connues pour soutenir les changements cérébraux qui contribuent à l'état allostatique de dépendance. PFC=cortex préfrontal. ACC = cortex cingulaire antérieur. OFC = cortex orbitofrontal. NAc-VTA=noyau accumbens-aire tegmentale ventrale. Modifié de Koob et Volkow (2010) ⁹ avec la permission de Nature Publishing Group.

La compréhension de la neurobiologie de la toxicomanie a progressé grâce à l'étude de modèles animaux ¹⁰ et, plus récemment, grâce à des études d'imagerie cérébrale chez des personnes toxicomanes. Bien qu'aucun modèle animal d'addiction n'émule pleinement la condition humaine, ils permettent d'étudier des signes ou des symptômes spécifiques associés à l'état psychopathologique. Si le modèle imite de manière adéquate la phénoménologie observée chez les humains lors de leur transition de l'expérimentation à la toxicomanie, il est alors plus susceptible d'avoir une validité constructive ou prédictive. ¹¹ Les phénomènes à l'étude peuvent être des modèles de différents systèmes (génétique, épigénétique, transcriptionnel, cellulaire et réseau), des constructions psychologiques (renforcement positif et négatif), des symptômes décrits par la nosologie psychiatrique (craving, hypohédonie et dysphorie) et des stades de le cycle de la dépendance. ⁴ Les modèles animaux récemment développés tirent parti de la diversité des individus et des souches dans les réponses aux médicaments, incorporent des environnements complexes avec accès et choix de renforçateurs alternatifs, et testent les effets des stimuli stressants, permettant l'investigation des processus neurobiologiques qui sous-tendent le risque de dépendance et facteurs environnementaux qui assurent la résilience face à la vulnérabilité. Des modèles animaux ont également commencé à explorer l'influence du stade de développement et du sexe dans la réponse à la drogue afin de mieux comprendre la plus grande vulnérabilité aux troubles liés à l'utilisation de substances lorsque la consommation de drogue est initiée à l'adolescence, et les trajectoires distinctes de consommation de drogue observées chez les hommes et les femmes. Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les étapes du cycle de la toxicomanie peuvent être conceptualisés sous forme de domaines, en mettant l'accent sur des circuits cérébraux spécifiques, les changements moléculaires et neurochimiques de ces circuits au cours de la transition de la prise de drogue à la toxicomanie, et la façon dont ces changements persistent. dans la vulnérabilité à la rechute. ¹² Tout aussi convaincants, les modèles animaux des étapes spécifiques du cycle de dépendance peuvent être mis en parallèle avec des modèles de laboratoire humains ¹³ et étudiés avec la neuroimagerie. ¹⁴

Mécanismes neurobiologiques du stade de frénésie/intoxication

Récompense médicamenteuse

Les drogues d'abus activent les systèmes de récompense du cerveau, et la recherche sur la toxicomanie a en grande partie défini le neurocircuit de la récompense. Cette piste d'investigation est fondamentale car les changements dans la façon dont le système de récompense induit par la drogue est activé sont essentiels à la compréhension du développement de la dépendance. ⁴ La récompense est définie ici comme tout événement qui augmente la probabilité d'une réponse avec une composante hédonique positive. Un objet principal de recherche sur la neurobiologie des effets gratifiants des drogues victimes mauvais traitements a été l'origine et zones terminales des ascendantes systèmes de dopamine mesocortico-striatal qui ont un rôle clé dans les propriétés gratifiantes de presque tous médicaments d'abus (tableau (tableau 1 1)). ³⁴ Chez homme, études de tomographie par émission de positons ont montré que enivrante doses d'alcool et drogues dopamine libération et peptides opioïdes dans le ventral striatum, ^{16, 35} et rapide et forte libération de dopamine est associée à la sensation subjective de la soi-disant haut. ³⁶ en effet augmentation rapide

la dopamine et abrupts Activate dopamine nité faible affi D₁, qui sont nécessaires pour les effets gratifiants des médicaments ³⁷ et pour déclencher des réponses conditionnées. ³⁸ En revanche, la stimulation par la dopamine des récepteurs de dopamine D de haute affinité ₂ n'est pas suffisante pour la récompense médicamenteuse, ³⁹, ⁴⁰ et ces récepteurs pourraient même limiter la récompense médicamenteuse. ⁴¹ À cet égard, les médicaments émulent les augmentations de dopamine déclenchées par la décharge de dopamine phasique, qui sont les fréquences de décharge des neurones dopaminergiques associées à des stimuli gratifiants. ⁴²

Table 1:

Neurotransmitter systems involved in the neurocircuitry of addiction stages and functional domains

	Response
inge/intoxication	
Dopamine ¹⁵	Increase
Opioid peptides ¹⁶	Increase
Serotonin ¹⁷	Increase
γ-aminobutyric acid ¹⁸	Increase
Acetylcholine ¹⁹	Increase
Withdrawal/negative affect	
Corticotropin-releasing factor ²⁰	Increase
Dynorphin ²¹	Increase
Norépinéphrine ²²	Augmenter
Hypocrétine (orexine) ²³	Augmenter
Substance P ²⁴	Augmenter
Dopamine ²⁵	Diminuer
Sérotonine ¹⁷	Diminuer
Récepteurs peptidiques opioïdes ²⁶	Diminuer
Neuropeptide Y ²⁷	Diminuer
Nociceptine ²⁸	Diminuer
Endocannabinoïdes ²⁹	Diminuer
Ocytocine ³⁰	Diminuer
Preoccupation/anticipation	
Dopamine ³¹	Augmenter
Glutamate ³²	Augmenter
Hypocrétine (orexine) ²³	Augmenter
Sérotonine ¹⁷	Augmenter
Facteur de libération de corticotropine ³³	Augmenter

Les circuits spécifiques associés à la récompense médicamenteuse ont été élargis pour inclure de nombreuses entrées et sorties neuronales qui interagissent avec le prosencéphale basal. Au fur et à

mesure que la compréhension des circuits pertinents a évolué, la compréhension des neurotransmetteurs et neuromodulateurs pertinents, qui incluent non seulement la dopamine et les peptides opioïdes, mais aussi l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le glutamate, la sérotonine, l'acétylcholine et les systèmes endocannabinoïdes qui agissent au niveau soit la zone ventrale tegmentale ou noyau accumbens (figure (figure1; 1; tables tableaux1, 1, 2 2. pour systèmes de neurotransmetteurs et neurocircuits spécifiques impliqués) circuits équilibrés aboutir à contrôle inhibiteur approprié et prise de décision et le fonctionnement normal des circuits de récompense, de motivation, de stress et de mémoire. Ces circuits interagissent également avec les circuits impliqués dans la régulation de l'humeur, y compris la réactivité au stress (qui implique l'amygdale, l'hypothalamus et l'hypothalamus) et l'interoception (qui implique l'insula et la partie antérieure cortex cingulaire et contribue à la prise de conscience des états émotionnels négatifs). circuits vationnels et circuits de stress via plusieurs circuits de neuroplasticité spécifiques aux neurotransmetteurs (tableaux (tableaux1, 1, 2). 2). Neurotransmetteurs clés qui sont impliquées dans ces neuroadaptations comprennent dopamine, encéphalines, glutamate, acide γ -aminobutyrique, norépinéphrine, facteur de libération corticotrophine (CRF), dynorphine, neuropeptide Y, et endocannabinoïdes (tables (tableaux1, 1, 2 2) .

Table 2:

Les neurocircuits moléculaires comme points focaux pour la neuroplasticité dans la toxicomanie

	Neurotransmetteur
Binge/intoxication	
Aire tegmentale ventrale (circuit 1) 43	Glutamate
Aire tegmentale ventrale (circuit 2) 44	acide γ -aminobutyrique
Strie dorsale (circuit 3) 45	Dopamine
Strie dorsale (circuit 4) 46	Glutamate
Retrait/affect négatif	
Aire tegmentale ventrale (circuit 5) 47	Facteur de libération de corticotropine
Noyau central de l'amygdale (circuit 6) 20	Facteur de libération de corticotropine
BNST (circuit 7) 22	Norépinéphrine
Nucleus accumbens shell (circuit 8) 21	Dynorphine
Habenula (circuit 9) 48	Acétylcholine
Noyau central de l'amygdale (circuit 10) 49	Neuropeptide Y
Noyau central de l'amygdale (circuit 11) 29	Endocannabinoïdes
Preoccupation/anticipation	
Cortex préfrontal (circuit 12) 32	Glutamate
Cortex préfrontal (circuit 13) 50	acide γ -aminobutyrique
Hippocampe (circuit 14) 51	Glutamate
Amygdale basolatérale (circuit 15) 52	Glutamate
BNST (circuit 16) 53	Facteur de libération de corticotropine
BNST (circuit 17) 53	Norépinéphrine
Isule (circuit 18) 54	Facteur de libération de corticotropine
BNST = noyau de lit de la strie terminale.	

saillance incitative

Les drogues d'abus ont un effet profond sur la réponse à des stimuli auparavant neutres auxquels les drogues s'apparient. Ce phénomène, appelé renforcement conditionné, peut être défini comme lorsqu'un stimulus auparavant neutre renforce ou renforce les comportements par son association avec un renforçateur primaire et devient un renforçateur à part entière. De tels indices peuvent être contextuels et prédictifs, et le processus de renforcement conditionné implique non seulement une approche des indices saillants, mais également une réponse instrumentale pour activer les indices, compte tenu de leurs propres propriétés gratifiantes (renforcement conditionné). En tant que tel, le renforcement conditionné en tant que construction a précédé et jeté les bases de la saillance incitative. ⁵⁵ La saillance incitative peut être définie comme une motivation pour des récompenses dérivées à la fois de l'état physiologique et des associations précédemment apprises sur un signal de récompense qui est médié par le système dopaminergique mésocorticolimbique. ⁵⁶ Le renforcement conditionné et la saillance incitative fournissent des concepts pour ce qui sous-tend la recherche de drogue induite par des signaux, les comportements d'auto-administration et, de manière concevable, la transition vers la recherche compulsive de drogue semblable à une habitude.

La neurobiologie qui sous-tend ces processus a suscité beaucoup d'intérêt dans la recherche. Une série d'études particulièrement influentes sur des primates non humains a indiqué que les cellules dopaminergiques du mésencéphale se déclenchaient initialement en réponse à une nouvelle récompense. Après une exposition répétée, les neurones ont cessé de s'activer pendant la délivrance prévisible de la récompense et se sont plutôt déclenchés lorsqu'ils étaient exposés à des stimuli prédictifs de la récompense. ⁵⁷ Une nouvelle récompense et suite les indices associés à la mise feu de cellules de dopamine phasique déclenché récompense et activation de dopamine D₁ récepteurs, qui sont nécessaires pour conditionnement de produit (tableau (Table2 2, circuits 1-4). ⁵⁸ Cette Le processus permet à des stimuli auparavant neutres de se doter d'une saillance incitative et renforce l'association apprise avec une exposition répétée aux signaux, ce qui crée une forte motivation à rechercher une récompense.

La signalisation phasique de la dopamine induite par l'administration de médicaments peut également déclencher des neuroadaptations dans les circuits des noyaux gris centraux. Ici, la libération phasique de dopamine induite par le médicament déclenche la capacité des signaux associés aux médicaments à augmenter les niveaux de dopamine. activation des conducteurs de striatum ventral au recrutement de striatal-globus pallidalthalamocortical boucles qui viennent prise le striatum dorsal, entraînant la formation d'habitude ⁴⁵ et déclenchement ce qui est hypothèse à base compulsif répondant aux médicaments (tableau (Tableau 2, 2, circuits 3 et 4) . ⁵⁹ modifications synaptiques clés comprennent récepteurs glutamate à modulation N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acide (AMPA) des projections glutamatergiques du cortex préfrontal et amygdale à la zone ventrale tegmentale et noyau accumbens (tableau (tableau 2, 2, circuit 4). ^{32, 43, 46}

La capacité des signaux conditionnés à recruter ces circuits augmente la progression dans le cycle de dépendance et aide à expliquer le désir intense pour la drogue (c. . Les signaux conditionnés au sein du processus de saillance incitatif semblent conduire la signalisation de la dopamine à maintenir la motivation à prendre le médicament, même lorsque ses effets pharmacologiques diminuent. ^{57, 60, 61} En revanche, des déficiences parallèles de la fonction exécutive qui sont

médiées par le cortex préfrontal pourraient être liées à des changements dans la décharge des cellules toniques de la dopamine qui entraînent des niveaux de dopamine plus faibles mais plus stables dans les projections de dopamine vers le cortex préfrontal. [62](#), [63](#) Ce mécanisme implique des récepteurs D faible affinité $D_{1\text{de}}$, qui stimulent la signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), comme étant impliqués à la fois dans la récompense et le conditionnement aigus du médicament, car les deux induisent des pics de libération de dopamine. En revanche, $D_{\text{Les } 2}$ récepteurs, qui inhibent la signalisation de l'AMPC, sont stimulés à la fois par la dopamine phasique et tonique et ne sont pas jugés nécessaires pour la récompense médicamenteuse. [40](#), [64](#) Les D_3 récepteurs, qui sont des récepteurs de la dopamine de haute affinité et colocalisés dans le noyau accumbens avec les D_1 récepteurs, sont également associés au comportement de recherche de drogue. [65](#)

Mécanismes neurobiologiques du stade de sevrage/affect négatif

Le stade de retrait/affect négatif comprend des éléments de motivation clés, tels que l'irritabilité chronique, la douleur émotionnelle, le malaise, la dysphorie, l'alexithymie, les états de stress et la perte de motivation pour les récompenses naturelles. Dans toutes les principales drogues d'abus, cette étape est caractérisée chez les animaux de laboratoire par des élévations des seuils de récompense (c'est-à-dire une diminution de la récompense) pendant le sevrage. Dans les modèles animaux de la transition vers la dépendance, des élévations des seuils de récompense cérébrale se produisent qui précèdent temporellement et sont fortement corrélées à l'escalade de la consommation de drogue. [20](#) cours courte durée et retrait prolongé d'administration chronique de tous médicaments d'abus, augmentation du stress et anxiété comme réponses également se produire qui contribuent grandement au malaise de abstinence et abstinence prolongée (tableau [tableau 1 1](#)). [66](#) études d'imagerie du cerveau humain ont baisses signalées dans la sensibilité des circuits de récompense du cerveau à stimulation par récompenses naturelles lors du retrait / affects négatifs étape. [67](#)

Les changements neurochimiques induits par l'exposition chronique au médicament dans les systèmes impliqués dans la récompense aiguë du médicament sont appelés neuroadaptations intra-systémiques. Les neuroadaptations intra-systémiques peuvent être définies comme celles dans lesquelles « le principal élément de réponse cellulaire au médicament... s'adapte pour neutraliser les effets du médicament ; la persistance des effets opposés après la disparition du médicament... produit la réponse de sevrage. [68](#) Ces changements comprennent des diminutions de la transmission dopaminergique et sérotoninergique dans le noyau accumbens pendant le sevrage du médicament, mesurées par microdialyse in vivo chez le rat [69](#) et des études d'imagerie cérébrale chez l'homme, dans lesquelles les réponses de la dopamine striatale induites par l'amphétamine ou le méthylphénidate sont 50 % plus faibles chez les toxicomanes désintoxiqués et 80 % inférieurs chez les toxicomanes actifs, et accompagné d'auto-évaluations plus faibles des effets gratifiants de la drogue par rapport aux témoins non toxicomanes. [25](#), [35](#), [61](#), [70](#) D'autres changements observés incluent des augmentations de la réactivité des récepteurs opioïdes μ pendant le sevrage des opioïdes, [71](#), [72](#) et des diminutions de GABAergique et des augmentations de la transmission

glutamatergique NMDA dans le noyau accumbens. ^{73, 74} Des changements régionaux différentiels dans la fonction des récepteurs nicotiniques dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale dans la nicotine, l'alcool et d'autres dépendances ont également été signalés, impliquant des sous-types de récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$. ^{19, 44} De telles diminutions de la fonction du système de récompense pourraient persister sous la forme de changements biochimiques à long terme qui contribuent au syndrome clinique de sevrage aigu et d'abstinence prolongée et pourraient également expliquer la perte d'intérêt pour les récompenses normales non médicamenteuses (c. rétrécissement du répertoire comportemental vers médicaments et stimuli liés aux drogues; tables [tableaux1, 1, 2, 2](#), circuit 5).

La dérégulation émotionnelle associée au stade de retrait/affect négatif implique également une neuroadaptation entre les systèmes, dans laquelle des systèmes neurochimiques autres que ceux impliqués dans les effets gratifiants positifs des drogues d'abus sont recrutés ou dérégulés par l'activation chronique de la récompense. système. ⁶⁸ L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système de stress cérébral médié par le CRF sont dérégulés par l'administration chronique de tous les principaux médicaments présentant un potentiel de dépendance ou d'abus, avec une réponse commune d'hormone adrénocorticotrope, de corticostérone et de CRF amygdale pendant le sevrage aigu. ^{20, 75} que tolérance et retrait développement, systèmes de stress du cerveau, comme CRF, norépinéphrine et dynorphine, sont recrutés dans l'amygdale étendue et contribuer au développement des états émotionnels négatifs dans retrait et abstinence prolongée (tables [\(tableaux1, 1, , 2, 2](#), circuits 6-8). ^{20, 22} en conséquence, le concept de anti-récompense a été mis point, ² basé sur la proposition que processus qui sont l'adversaire une caractéristique générale des systèmes biologiques agissent aussi récompense limite. ⁴ Multiple circuits are likely to contribute to the hypothesised opponent-like processes. During acute withdrawal from all drugs of abuse, CRF increases in the extended amygdala (tables [\(tables1,1, ,2,2](#), circuit 6). Importantly, CRF receptor antagonists block both the anxiety-like, stress-like effects of drug withdrawal and excessive drug taking during compulsive drug seeking in animals. Equally compelling, κ opioid receptor antagonists, when injected into the nucleus accumbens shell, can block the development of compulsive drug seeking (tables [\(tables1,1, ,2,2](#), circuit 8). ⁷⁶⁻⁷⁸ Decreases in the release of dopamine in the nucleus accumbens can also be driven by increases in the activity of the dynorphin- κ opioid receptor system in the ventral striatum and possibly increases in the activity of CRF in the ventral tegmental area, which contributes to the negative emotional state associated with withdrawal and protracted abstinence. ^{20,21}

L'habenula latérale joue un rôle clé dans la médiation et l'encodage des états aversifs. ⁷⁹ De nombreuses études indiquent que l'habenula est l'une des régions qui contrôlent les diminutions de la décharge des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale qui sont associées à l'échec à recevoir une récompense attendue. ^{80, 81} Cette hypothèse est également accord avec la conclusion selon laquelle $\alpha 5$ récepteurs nicotiniques de acétylcholine dans le habenula semblent moduler réponses aversifs à fortes doses de nicotine ⁴⁸ et, en même temps que récepteurs habénulaires $\alpha 2$, sevrage nicotine (tables [\(tableaux1, 1, , 2, 2](#), circuit 9) ⁸²

Les circuits anti-récompense sont engagés en tant que neuroadaptations au cours du développement de la dépendance, produisant des états aversifs ou de type stress. Ces états aversifs se manifestent lorsque le médicament est retiré lors d'un sevrage aigu mais aussi lors d'une abstinence prolongée. ² Ainsi, les construits intra-système et inter-système pourraient être également valables pour l'étape de préoccupation/anticipation. La combinaison d'une diminution de la fonction de récompense et d'une augmentation de la fonction de stress dans les circuits de motivation du striatum ventral, de l'amygdale étendue et de l'habenula est un puissant déclencheur de renforcement négatif qui contribue au comportement compulsif de recherche de drogue et à la dépendance. La diminution de la récompense peut être due à une suractivation de l'habenula ou à une suractivation du système dynorphine dans le striatum ventral, qui peuvent toutes deux diminuer la décharge des neurones dopaminergiques. L'augmentation des états de type stress et une réactivité accrue aux facteurs de stress pourraient être provoquées par le recrutement de CRF dans l'amygdale et d'autres systèmes de stress extrahypothalamique.

Des habitudes de type compulsif pourraient également dériver du soi-disant côté obscur du stade de retrait/affect négatif. Dans une étude sur des patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif, les patients ont montré des habitudes d'évitement améliorées par rapport aux témoins après un surentraînement sur une tâche d'évitement de choc, fournissant un support pour un compte d'habitude de trouble obsessionnel-compulsif. ^{83, 11} reste à déterminer si un processus inhibiteur déficient dans les régions préfrontales ou des actions dirigées vers un objectif hyperactives et des processus d'habitude dans les noyaux gris centraux médient cet effet, mais l'amélioration des habitudes d'évitement fournit une autre base pour la contribution de l'activation de l'axe de stress à compulsif. -comme répondre.

Les systèmes anti-stress endogènes semblent également amortir les systèmes de stress cérébral et influencer la vulnérabilité au développement et à la perpétuation de la dépendance. Neurotransmetteurs clés qui agissent en opposition aux systèmes de stress du cerveau comprennent neuropeptide Y, nociceptine et endocannabinoïdes (tables (tableaux1, 1, 2, 2, circuits 10 et 11). ^{20, 28, 29, 49, 84} En particulier, avec une exposition chronique aux drogues, des neuro-adaptations dans le système endocannabinoïde, qui module la réponse du cerveau au stress, ⁸⁵ pourraient contribuer à l'augmentation de la réactivité au stress dans la dépendance. En effet, des études d'imagerie du cerveau humain ont rapporté des réductions des récepteurs cannabinoïdes CB₁ dans le cannabis agresseurs et alcooliques. ^{86, 87} Ainsi, le développement des durables états émotionnels aversif, ⁸⁸ médiation par suractivation des contraintes et systèmes anti-récompense ou underactivation des systèmes anti-stress, pourraient contribuer au problème crucial de toxicomanie de rechute chronique, dans laquelle les personnes toxicomanes recommencent à prendre des drogues de façon compulsive longtemps après un sevrage aigu. ²

Mécanismes neurobiologiques du stade de préoccupation/anticipation

L'étape de préoccupation/anticipation a longtemps été supposée être un élément clé de la rechute chez l'homme, et définit la dépendance comme un trouble récurrent chronique. Bien que cette étape ait souvent été liée à la construction du craving, le craving en lui-même a été difficile à mesurer dans les études cliniques humaines et n'est pas toujours corrélé avec la rechute. ⁸⁹ Néanmoins, le

stade où l'individu réintègre un comportement de recherche de drogue après l'abstinence reste un axe pour l'identification des mécanismes neurobiologiques de la rechute et le développement de médicaments pour le traitement.

Le contrôle exécutif sur la saillance des incitations est essentiel pour maintenir un comportement orienté vers un objectif et la flexibilité des associations stimulus-réponse. Chez le rat, le cortex préfrontal (principalement le cortex prélimbique et un peu de cortex infralimbique) envoie des projections glutamatergiques directement aux neurones dopaminergiques mésocorticaux dans l'aire tegmentale ventrale, exerçant ainsi un contrôle excitateur sur la décharge des cellules dopaminergiques et la libération de dopamine dans le cortex préfrontal ⁹⁰ (pour la correspondance avec homme, voir figure [figure2](#)). Étant donné que les cellules dopaminergiques de la zone tegmentale ventrale se projettent fortement vers les noyaux gris centraux, cette projection glutamatergique du cortex frontal pourrait contribuer au développement de la saillance incitative. Projections glutamatergiques du cortex préfrontal dans le noyau caudé et striatum ventral également moduler le contrôle du système striatal-pallidum-thalamo-cortical travers deux direct (D_1 médiés récepteurs) et indirects (D_2 voies médiées les récepteurs). Ainsi, le cortex préfrontal est en bonne position pour réguler la saillance incitative et le comportement conditionné lorsqu'un signal saillant est présenté à l'individu. ^{92, 93}

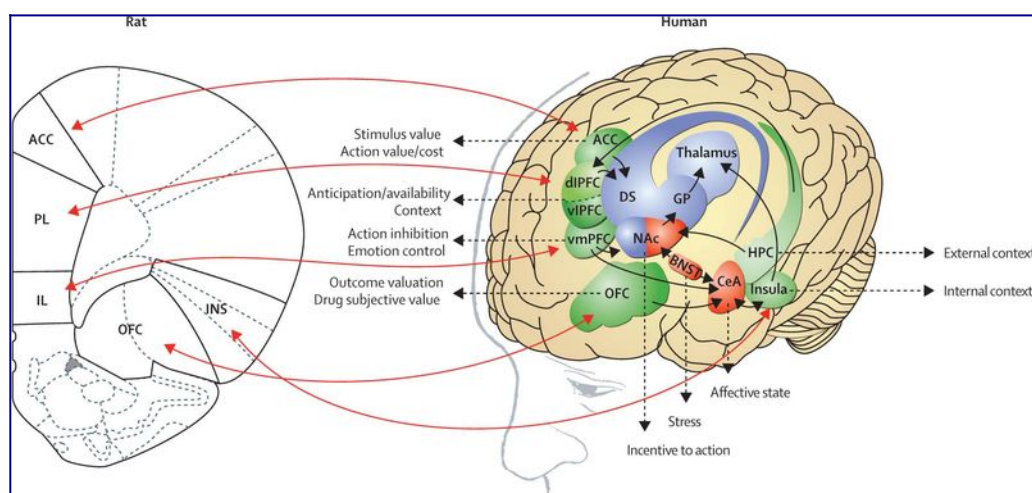


Figure 2:

Correspondance entre les régions cérébrales du rat et de l'homme pertinentes pour le processus de dépendance

Les rats sont couramment étudiés pour dévoiler les mécanismes neurobiologiques de la dépendance car ils ont un système nerveux central bien caractérisé dont les voies neurochimiques et moléculaires dans les zones sous-corticales correspondent assez bien à celles de l'homme. ACC = cortex cingulaire antérieur. PL = cortex prélimbique. IL = cortex infralimbique. OFC = cortex orbitofrontal. INS=insula. dlPFC = cortex préfrontal dorsolatéral. vlPFC = cortex préfrontal ventrolatéral. vmPFC = cortex préfrontal ventromédial. DS = striatum dorsal. GP=globus pallidus. NAc=noyau accumbens. BNST = noyau de lit de la strie terminale. CeA=noyau central de l'amygdale. HPC=hippocampe. Modifié avec la permission de George et ses collègues (2012), ⁵⁰ Koob et ses collègues (2014), ⁹¹ et de la National Academy of Sciences.

résultats d'études sur rongeurs suggèrent que réintégration induite médicament est provoquée par le circuit qui relie le cortex préfrontal prélimbique au striatum ventral ⁹⁴ (pour correspondance avec

humains, voir figure [figure2; 2](#); tables [tableaux1, 1, 2, 2](#), circuits 12 et éventuellement 13). Chez le rat, les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans la réintégration induite par le médicament impliquent une projection glutamatergique du cortex préfrontal prélimbique vers le noyau accumbens qui est modulée par l'activité de la dopamine via les D₁ et D₂ récepteurs dans le cortex frontal. Rétablissement de Cue-induite implique également une projection glutamatergique du prélimbique cortex préfrontal, amygdale basolatérale et ventral subiculum dans le noyau accumbens, et modulation de dopamine dans l'amygdale basolatérale et striatum dorsal (tables [\(tableaux1, 1, 2, 2](#), circuits 14 et 15) [.51, 52, 95](#)). En revanche, le rétablissement induit par le stress de la réponse liée au médicament dans les modèles animaux semble dépendre de l'activation à la fois du CRF et de la norépinéphrine dans les éléments de l'amygdale étendue (c'est-à-dire le noyau central de l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminale ; tableaux [tableaux1, 1, 2, 2](#), circuits 16 et 17) [22, 33, 53, 96- 98](#) et la zone ventrale tegmentale (tables [\(tableaux1, 1, 2, 2](#), circuit 9) abstinence prolongée. , largement décrit dans modèles de dépendance l'alcool, semble impliquer systèmes hyperactive glutamatergiques et CRF. [99, 100](#) Basé sur études animales utilisant rongeurs, augmentation l'activité du système préfrontal glutamatergic pourraient être émis hypothèse de susciter une forte réponse glutamatergique qui médiate envie comme réponses cours l'étape préoccupation / anticipation (tables [\(tableaux1, 1, 2, 2](#), circuits 10 et 11).

Chez l'homme, le désir induit par les signaux semble impliquer l'activation de circuits similaires, dans lesquels les signaux associés aux drogues et aux éléments de la toxicomanie non-drogue produisent l'activation du cortex préfrontal, y compris le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus cingulaire antérieur et l'orbitofrontal médial. cortex. [101 - 105](#) Des études d'imagerie ont également révélé que les signaux associés au besoin impérieux de cocaïne augmentent la libération de dopamine dans le striatum, l'amygdale et le cortex préfrontal (cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal médial) et de peptides opioïdes dans le cortex cingulaire antérieur et frontal. [9, 31, 106, 107](#) En effet, les études d'imagerie ont révélé des diminutions de base de la fonction orbitofrontale (médiale et latérale) et cingulaire antérieure (ventrale et dorsale) et de la fonction dopaminergique pendant la dépendance, mais une réactivation de la dopamine et de la fonction du système de récompense pendant les épisodes de craving aigu. [108](#)

Concomitamment à l'activation préfrontale d'un système d'avidité médiée par le glutamate, des études d'imagerie humaine ont signalé des déficits de la fonction exécutive qui se traduisent par des diminutions de l'activité du cortex frontal qui interfèrent avec la prise de décision, l'autorégulation, le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail, [109](#) et pourrait impliquer activité GABAergique perturbée dans le cortex préfrontal (tableau [\(de table2, 2](#), circuit 13). [50](#) Par exemple, alcooliques présentent déficiences dans le maintien de information spatiale, perturbation de prise de décision, et déficiences dans inhibition comportement. effet, Volkow et ses collègues [36](#) et Goldstein et Volkow [14](#) ont décrit un syndrome caractérisé par une saillance excessive aux signaux appariés aux drogues, une diminution de la réactivité aux récompenses non médicamenteuses et une diminution de la capacité à inhiber un comportement inadapté. les troubles fonctionnels dans la toxicomanie ont été liés à des déficits dans la capacité des traitements comportementaux à effectuer récupération. [110](#)

Les envies de nourriture, de cocaïne et de nicotine sont également liées à la fonction insulaire moyenne. [111 - 113](#) Les fumeurs de tabac présentant des lésions de l'insula (mais pas les fumeurs témoins présentant des lésions non insulaires supplémentaires) ont pu arrêter de fumer facilement et

sans éprouver de fringales ou de rechute. ¹¹⁴L'insula semble avoir une fonction intéroceptive qui intègre les informations autonomes et viscérales avec l'émotion et la motivation, fournissant ainsi une prise de conscience de ces pulsions. ⁵⁴Des études sur les lésions cérébrales suggèrent que le cortex préfrontal ventromédian et l'insula sont des composants nécessaires des circuits distribués qui soutiennent à la fois la émotionnelle ¹¹⁵et morale ¹¹⁶prise de décision . accord avec cette hypothèse, études d'imagerie ont rapporté activation différentielle de l'insula pendant désir, reflète peut être indices intéroceptifs et émis hypothèse d'impliquer activation CRF (tableau (de table_2, 2, circuit 18). ^{54, 117, 118}conséquence, la réactivité de ce région du cerveau a été suggérée pour servir de biomarqueur pour aider à prédire la rechute. ¹¹⁹

La capacité d'inhiber les réponses prépondérantes est un contributeur majeur à la vulnérabilité d'un individu à la dépendance, car elle module la capacité d'éviter les comportements inappropriés. ^{120, 121}Un tel système d'inhibition conceptuel implique un circuit cortex-sous-cortical préfrontal largement distribué et plus complexe. Des études de tomographie par émission de positons ont révélé des réductions substantielles de la D₂ disponibilité des récepteurs dans le striatum chez les personnes toxicomanes qui persistent pendant des mois après une désintoxication prolongée, qui ont également été observées dans des études précliniques chez des rongeurs et des primates non humains avec une exposition répétée à la drogue. ¹²²Ces faibles niveaux de striataux D₂ récepteurs ont été associés à des diminutions du métabolisme de base du glucose (c'est-à-dire un marqueur de la fonction cérébrale) dans le cortex préfrontal (y compris le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal médial), ^{35, 123, 124}impulsivité chez méthamphétamine, ¹²⁵les consommateurs de et administration compulsive de cocaïne chez les rongeurs. ¹⁵Conformément à cette hypothèse, l'inverse est également possible. Les personnes dépendantes de la méthamphétamine avec striataux D₂ une disponibilité des récepteurs dans la plage normale ont eu de meilleurs résultats de traitement, reflétant potentiellement une plus grande capacité à acquérir de nouveaux comportements liés à la récompense et à la poursuite d'objectifs sains. ¹²⁶

Deux systèmes opposés peuvent donc être postulés : un système Go et un système Stop. Le système Go pourrait stimuler l'envie et engager des habitudes via les noyaux gris centraux. ^{105, 127}Par exemple, une remise retardée plus importante et un besoin impérieux de cocaïne dans la dépendance à la cocaïne sont associés à une connectivité accrue dans le réseau reliant le cortex préfrontal médial et le cortex cingulaire antérieur au striatum ventral et dans le réseau reliant l'insula au striatum dorsal. ¹²⁸L'activation du cingulaire antérieur dorsal est également associée au conditionnement de la peur dans le trouble de stress post-traumatique. ¹²⁹Le système Stop pourrait contrôler l'évaluation de la valeur incitative des choix et la suppression des réponses affectives aux signaux émotionnels négatifs. ¹³⁰⁻¹³²Dans ce cadre, un système Stop inhiberait le système d'envie de Go et le système de stress. Par exemple, dans le syndrome de stress post-traumatique, il existe des preuves substantielles d'hypoactivité dans le cortex préfrontal ventromédian et d'hyperactivité dans le noyau central de l'amygdale qui reflète une connexion inhibitrice entre le cortex préfrontal ventromédian et le noyau central de l'amygdale. ^{133, 134}En effet, une inhibition cognitive réussie de l'envie chez les toxicomanes de cocaïne a été associée à une inhibition dans le cortex orbitofrontal médial droit et à une activation dans le cortex frontal inférieur droit. ¹³⁵

Cibles de traitements moléculaires et génétiques dans les circuits cérébraux associés à la dépendance

Les changements neuroplastiques décrits précédemment sont déclenchés et soutenus par des adaptations moléculaires et cellulaires qui peuvent vraisemblablement également interagir avec la vulnérabilité génétique et environnementale à la dépendance. Au stade de la frénésie/intoxication, les mécanismes de transduction du signal et les changements dans la transcription des gènes ont été identifiés. Par exemple, l'exposition chronique à une grande variété de médicaments abusés régule positivement la formation d'AMPC, l'activité de la protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMPC et la phosphorylation de la protéine dépendante de la PKA dans le noyau accumbens. De nombreuses interventions qui activent toniquement la signalisation AMPC/PKA du noyau accumbens favorisent des escalades dans l'auto-administration de médicaments ou un comportement de recherche de drogue de type compulsif, et la régulation positive d'une G postsynaptique, voie de signalisation /AMPC/PKA dans le noyau accumbens pourrait constituer une neuroadaptation critique qui est essentiel à l'établissement et au maintien de l'état de toxicomanie. [136](#), [137](#)

Ces changements dans la transduction du signal peuvent déclencher des neuroadaptations moléculaires à plus long terme via des facteurs de transcription qui modifient l'expression des gènes. Un exemple bien caractérisé est que l'exposition chronique à diverses drogues augmente l'activation de la protéine de liaison à l'élément de réponse AMPC dans le noyau accumbens et la désactive dans le noyau central de l'amygdale. L'introduction de la protéine de liaison à l'élément de réponse cAMP dans le noyau accumbens diminue la valeur de renforcement des récompenses naturelles et médicamenteuses, et ce changement contribue de manière plausible aux diminutions liées au stade de sevrage/affect négatif de la fonction de la voie de récompense, qui laissent un individu abstinant aux drogues dans un état amotivationnel, dysphorique ou état dépressif. [138](#), [139](#) Ces changements liés à la substance dans la susceptibilité aux états émotionnels négatifs pourraient commencer tôt : la consommation d'alcool pendant l'adolescence pourrait entraîner des modifications épigénétiques qui altèrent l'expression des gènes amygdaliens et la densité dendritique, augmentant la susceptibilité aux comportements anxieux et à l'ingestion d'alcool à l'âge adulte. [140](#)

Les changements induits par la substance dans les facteurs de transcription peuvent également produire des effets concurrents sur la fonction de récompense. [141](#) Par exemple, la consommation répétée de substances active les niveaux d'accumulation de FosB, et les animaux avec une FosB élevée présentent une sensibilité exagérée aux effets gratifiants des drogues, ce qui conduit à l'hypothèse que Δ FosB pourrait être un déclencheur ou un commutateur moléculaire soutenu qui aide à initier et à maintenir un état de dépendance. [141](#), [142](#) Les méthodes de séquençage de nouvelle génération ont montré que l'exposition répétée à la cocaïne entraîne des modifications des histones qui agissent de manière combinatoire pour créer des signatures de chromatine qui modifient de manière frappante l'épissage pré-ARNm, un effet nécessaire à l'expression du lieu conditionné induit par la cocaïne. [143](#)

Le risque accru de recherche de cocaïne induite par des signaux (incubation de l'envie) qui se produit lors d'un sevrage prolongé (abstinence prolongée chez l'homme) a fourni de nouvelles informations sur la base moléculaire de la vulnérabilité à la rechute. Lors de l'incubation dans des

modèles animaux, des récepteurs du glutamate de type AMPA sont recrutés. Plus précisément, le circuit infralimbique médial du cortex préfrontal au noyau accumbens recrute des récepteurs AMPA perméables au calcium, [144](#) et le circuit central prélimbique médial du cortex préfrontal au noyau accumbens recrute des récepteurs AMPA non perméables au calcium. Le blocage des récepteurs métabotropiques du glutamate 1 dans le noyau accumbens bloque la réintégration de l'incubation induite par les signaux et la réintégration amorcée par la cocaïne ; en conséquence, ces récepteurs sont des cibles thérapeutiques potentielles. [145](#), [146](#)

La cible mammifère kinase (mécaniste) du complexe de rapamycine 1 (mTORC1) appartient à la famille des kinases apparentées à la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) (PIKK) et joue un rôle clé dans la traduction dendritique des protéines synaptiques. En tant que tel, mTORC1 joue un rôle majeur dans les mécanismes moléculaires associés à l'apprentissage et à la mémoire [147](#) et est impliqué dans plusieurs troubles cérébraux, notamment l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la toxicomanie. [148](#), [149](#) L'exposition à des signaux de drogue et d'alcool active la voie mTORC1 dans l'hippocampe, le cortex frontal, le noyau accumbens et l'amygdale. [149](#) Encore plus convaincant, le blocage de la voie mTORC1 bloquait systématiquement la reconsolidation des souvenirs cocaïne, [150](#) liés à la et le blocage de mTORC1 dans l'amygdale bloquait la reconsolidation des souvenirs liés à l'alcool ; [151](#), ces résultats suggèrent une cible moléculaire potentielle pour le traitement de la rechute.

L'héritabilité des dépendances est de 40 à 60%, dont une grande partie est causée par des variations génétiques qui affectent les mécanismes neurobiologiques sous-jacents, et est donc cohérente avec l'existence de voies communes vers différentes dépendances. [152](#) Des gènes ont été identifiés qui transmettent la vulnérabilité aux trois étapes du cycle de dépendance, et les principaux candidats sont discutés dans ce cadre conceptuel. Cependant, une analyse plus complète dépasse le cadre de cet examen. Au stade de la frénésie/intoxication, plusieurs gènes ont été identifiés chez les animaux comme étant la clé des réponses médicamenteuses, et leurs modifications affectent fortement l'auto-administration du médicament. [37](#), [153](#)– [155](#) Notamment, dans les modèles animaux, les dopamine D₁ rats knock-out pour les récepteurs de la ne s'auto-administreront pas de cocaïne [37](#) et les souris knock-out pour les récepteurs opioïdes μ ne montreront pas les effets gratifiants des opioïdes. [153](#) Chez l'homme, seuls quelques gènes spécifiques ont été identifiés avec des polymorphismes (allèles) qui prédisposent ou protègent un individu contre la toxicomanie, [156](#) mais le nombre augmente. Par exemple, des études d'association à l'échelle du génome ont impliqué deux récepteurs de l'acétylcholine, la sous-unité [157](#) du récepteur nicotinique $\alpha 4$ et la sous-unité récepteur nicotinique 5, [158](#) du dans la vulnérabilité à la dépendance à la nicotine et un polymorphisme à un seul nucléotide associé à la régulation du trafic et des propriétés de gating de l'AMPA- récepteurs sélectifs du glutamate (*CNIH3*) dans la dépendance aux opioïdes. [159](#)

Certains des polymorphismes associés à la vulnérabilité au stade de frénésie/intoxication interfèrent avec le métabolisme des médicaments. Par exemple, des allèles spécifiques pour les gènes qui codent pour l'alcool déshydrogénase (*ADH1B*) et l'acétaldéhyde déshydrogénase (*ALDH2* ; enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool) seraient protecteurs contre l'alcoolisme. [160](#) Curieusement, une voie de synthèse du GABA conservée au cours de l'évolution médiée par l'aldéhyde déshydrogénase 1a1 (*ALDH1a1*) a été identifiée dans l'aire tegmentale ventrale. [161](#) La

co-libération de GABA est modulée par des doses d'alcool de type frénésie administrées à des souris, et une diminution de l' *ALDH1a1* entraîne une consommation et une préférence accrues pour l'alcool. De même, des polymorphismes dans les gènes des cytochromes P450 2A6 et 2D6 (enzymes impliquées dans le métabolisme de la nicotine et des opioïdes, respectivement) seraient protecteurs contre la dépendance à la nicotine. [162](#)

Du point de vue du stade de sevrage/affect négatif, chez l'homme, deux CRF₁ gène du récepteur (*polymorphismes mononucléotidiques du CRHR1*) étaient associés à la consommation excessive d'alcool chez les adolescents et à la consommation excessive d'alcool chez les adultes. [163](#) De plus, l'homozygotie à l'un de ces polymorphismes mononucléotidiques (rs1876831, allèle C) était associée à une consommation excessive d'alcool en relation avec des événements de vie stressants chez les adolescents. [164](#)

Du point de vue du stade de préoccupation/anticipation, une souris knock-in génétique qui récapitule biologiquement une mutation humaine commune dans le gène de l'acide gras amide hydrolase (C385A [Pro129Thr], rs324420) a présenté une réduction de l'expression de l'acide gras amide hydrolase associée avec l'allèle variant qui améliore sélectivement la connectivité fronto-amygdale et l'apprentissage de l'extinction de la peur et diminue les comportements anxieux ; ce résultat suggère une autre cible génétique moléculaire possible pour la neuroplasticité dans les stades de préoccupation/anticipation et de retrait/affect négatif. [165](#)

Bien que de telles approches ne garantissent pas que ces gènes véhiculent une vulnérabilité dans la population humaine, elles fournissent des candidats viables pour explorer la base génétique des endophénotypes associés à la dépendance.

L'exposition développementale comme élément clé de la vulnérabilité aux troubles liés à la consommation de drogues et d'alcool

Les processus de développement normaux peuvent entraîner un risque plus élevé de consommation de drogue à certains stades du cycle de vie que d'autres. L'expérimentation, ainsi que le processus d'addiction, commencent le plus souvent à l'adolescence [166](#), une période au cours de laquelle le cerveau subit d'importants changements développementaux. [167](#) À partir de la préadolescence et jusqu'au milieu de la vingtaine, les volumes de matière grise corticale diminuent, ce qui reflète un processus d'élagage normal ; [168](#) Le volume de substance blanche augmente au cours de l'adolescence, reflétant l'augmentation de la connectivité, y compris l'extension axonale et la myélinisation. [168](#) L'exposition à la drogue pendant l'adolescence est associée à une consommation plus chronique et intensive et à un plus grand risque de trouble lié à l'utilisation de substances que l'initiation à un âge plus avancé. [167](#), [169](#) - [172](#) comportements normaux spécifiques adolescents (par exemple, prise risque, recherche nouveauté, et grande sensibilité à pression par les pairs) augmentent la propension à expérimenter des drogues licites et illicites, [167](#) qui pourrait refléter le développement incomplet des régions du cerveau (par exemple, la myélinisation des régions du lobe frontal) qui sont impliquées dans les processus de contrôle exécutif et de motivation. [168](#) La consommation excessive d'alcool pendant l'adolescence est associée à une gamme de séquelles neurocomportementales, y compris des troubles du traitement visuospatial, de l'attention et de la

mémoire, [173](#), [174](#) et les adolescents qui s'étaient livrés à des épisodes de consommation excessive d'alcool présentaient une diminution plus rapide des volumes dans certaines régions de matière grise néocorticale et des augmentations plus faibles des volumes régionaux de matière blanche que les adolescents non-buveurs. [175](#) De plus, la consommation excessive d'alcool volontaire dans des modèles animaux pendant l'adolescence a réduit la densité des axones myélinisés dans le cortex préfrontal médian. [176](#)

Les facteurs environnementaux qui ont été systématiquement associés à la propension à s'auto-administrer des médicaments comprennent des facteurs structurels (p. , qualité parentale médiocre, dépression parentale et influences des frères et sœurs et des pairs) et des facteurs plus distaux (p. ex., disponibilité des médicaments, école, caractéristiques du quartier, publicité et médias). [177](#), [178](#) Le stress est également une caractéristique courante qui augmente le risque de toxicomanie. Les mécanismes responsables de l'augmentation de la vulnérabilité à la consommation de drogues et des rechutes induites par le stress chez les toxicomanes ne sont pas encore bien compris, mais des preuves suggèrent que le neuropeptide CRF sensible au stress est impliqué par ses effets dans l'amygdale et l'hypothalamo-hypophyse. -axe surrénalien. [20](#)

Pertinence pour les troubles comportementaux addictifs

Les trois étapes du cycle de dépendance sont omniprésentes et forment des domaines communs dans les dépendances non-drogue, également connues sous le nom de dépendances de processus, [179](#) telles que le jeu pathologique, les troubles de l'hyperphagie boulimique, les achats compulsifs et les troubles de la dépendance à Internet. [180](#) Les toxicomanies non-drogue élaborent des échecs d'autorégulation de la même manière que les toxicomanies, avec des transitions de l'impulsivité à la compulsivité et une trajectoire de rechute chronique. Des mécanismes cérébraux similaires, en particulier en ce qui concerne les déficits de récompense, la sensibilisation au stress et le contrôle inhibiteur altéré, ont été observés dans les dépendances comportementales ou de processus, ainsi que des diminutions des striataux de la dopamine D₂ récepteurs associée à une activité réduite dans les cortex préfrontaux, [181](#) déficits dans le Go craving system et Stop systèmes d'inhibition, [182](#), [183](#) et dérégulation de l'axe de stress. [184](#)

Implications pour le développement de médicaments

Notre affirmation est que le domaine de la neurobiologie de la toxicomanie possède d'excellents modèles animaux validés et des modèles cliniques bien développés qui, combinés à l'analyse des circuits neuronaux ici, fourniront une approche unique du développement de médicaments qui met l'accent sur une saillance excessive des incitations, la perte de récompense cérébrale. et le gain de la fonction de stress qui entraînent le renforcement négatif (c'est-à-dire le côté obscur de la dépendance) et le dérèglement de la fonction exécutive, qui sont tous des éléments clés qui conduisent à la recherche compulsive de drogue. [13](#), [185](#) Les progrès du diagnostic qui reflètent une telle approche de critère d'endophénotype ou de domaine de recherche se combineront en synergie avec les progrès de la neurobiologie pour promouvoir de nouveaux traitements pharmacothérapeutiques, de stimulation cérébrale (c.-à-d. stimulation magnétique transcrânienne et stimulation électrique directe) et comportementaux. [186](#)

Conclusions et orientations futures

Nous élaborons ici un cadre heuristique basé sur les phénotypes comportementaux et d'imagerie de l'addiction en trois étapes liées par trois domaines fonctionnels qui sont médiés par trois circuits neurobiologiques majeurs (ganglions de la base, amygdale étendue et cortex préfrontal) et de nombreux microcircuits de neuroplasticité. Nous décrivons 18 mini-circuits définis neurochimiquement qui peuvent charger indépendamment ou de manière interactive les sorties des principaux circuits neurobiologiques communs pour produire une saillance incitative et des habitudes de type compulsif, des états émotionnels négatifs de faible récompense et de stress excessif, et une fonction exécutive compromise. L'identification de ces charges moléculaires et neurochimiques sur les circuits fournit des informations clés sur la vulnérabilité, la résilience, le traitement et le rétablissement de la dépendance, ainsi que des informations sur la manière dont différentes drogues d'abus entrent dans le cycle global de la dépendance. Les dépendances non-drogue, telles que le jeu pathologique, ont un phénotype comportemental similaire qui s'inscrit dans le cycle en trois étapes. Les données d'imagerie préliminaires suggèrent également une neurobiologie commune. Les questions clés qui restent sont de savoir quels facteurs génétiques chargent ces mini-circuits, comment l'environnement transmet les influences épigénétiques sur ces circuits et comment ces circuits récupèrent ou ne récupèrent pas avec l'abstinence et le traitement. La résolution de ces questions devrait fournir des biomarqueurs pour la prévention, des fenêtres comportementales de développement pour la prévention, de nouveaux traitements comportementaux et pharmaceutiques, et finalement une compréhension neurobiologique du rétablissement.

Key messages

- Les troubles liés à l'utilisation de substances sont des maladies complexes à plusieurs stades caractérisées par des perturbations de trois circuits neuronaux principaux : (i) stade de frénésie/intoxication induite par les noyaux gris centraux, (ii) stade de retrait/affect négatif prolongé induit par l'amygdale, et (iii) cortex préfrontal. phase de préoccupation/anticipation motivée.
- Dans ces trois domaines, des modifications neuroplastiques spécifiques aux neurotransmetteurs et aux neuromodulateurs sont observées dans 18 sous-systèmes, y compris le système dopaminergique mésocorticolimbique ascendant, le facteur de libération de la corticotrophine dans le noyau central de l'amygdale et les projections de glutamate corticostriatale.
- Au cours de la phase de frénésie / intoxication, des stimuli auparavant neutres sont associés à la disponibilité de la drogue, gagnant ainsi en incitation et favorisant la formation d'habitudes qui favorisent la recherche excessive de drogue via l'augmentation de la neurotransmission de la dopamine et du glutamate.
- Le stade de frénésie/intoxication déclenche des réponses du processus de l'adversaire qui diminuent la fonction de récompense via des déficits en dopamine et en peptides opioïdes et une activité accrue du système de stress cérébral grâce à l'engagement du facteur de libération de la corticotrophine et de la dynorphine.

- Une consommation excessive de médicaments entraîne également des déficits parallèles de la fonction exécutive via la dérégulation des réseaux neuronaux glutamatergiques, GABAergiques et dopaminergiques dans le cortex préfrontal, qui perpétuent le dérèglement de la fonction de récompense et de stress et induisent une consommation compulsive de drogues.
- Au cours de la phase de préoccupation/anticipation, une saillance incitative accrue induite par les signaux de drogue peut agir dans un contexte de fonction système de faible récompense et de fonction système de stress élevé, engageant une puissante combinaison de processus de renforcement positif et négatif qui conduisent à la recherche pathologique de drogue.
- La médiation génétique moléculaire et les changements épigénétiques dans ces mêmes circuits fournissent des vulnérabilités préexistantes à la dépendance, une susceptibilité accrue aux facteurs de risque environnementaux et des cibles pour le développement de nouveaux traitements et la résilience à la rechute.

Stratégie de recherche et critères de sélection

Nous avons identifié des articles fondateurs publiés dans des revues à comité de lecture et des rapports pertinents pour la neurobiologie de la toxicomanie en utilisant une expertise interne, des consultations avec d'autres experts dans le domaine et des recherches dans des bases de données clés, y compris PubMed. Les critères d'exclusion et d'inclusion des articles ont été volontairement maintenus flexibles. La portée de l'examen a été élargie en fonction des conclusions de l'examen des principaux documents et rapports.

Remerciements

Nous remercions Michael Arends pour son aide dans la préparation du manuscrit.

Notes de bas de page

Déclaration d'intérêts

Nous ne déclarons aucun intérêt concurrent.

Les références

1. Association psychiatrique américaine. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux , 5e éd. Washington DC : American Psychiatric Publishing, 2013. [[Google Scholar](#)]
2. Koob GF, Le Moal M. Addiction et le système cérébral anti-récompense . Annu Rev Psychol 2008 ; 59 : 29-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. La toxicomanie, une maladie médicale chronique: implications pour le traitement, l'assurance et l'évaluation des résultats . JAMA 2000 ; 284 : 1689-1695. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Koob GF, Le Moal M. Abus de drogues: dérèglement homéostatique hédonique . Science 1997 ; 278 : 52-58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Goldstein RZ, Volkow ND. La toxicomanie et ses fondements neurobiologiques sous-jacents : preuves en neuro-imagerie de l'implication du cortex frontal . Suis J Psychiatrie 2002 ; 159 : 1642-52. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Baumeister RF, Heatherton TF, Tice DM. Perdre le contrôle : comment et pourquoi les gens échouent à s'autoréguler . San Diego : Academic Press, 1994. [[Google Scholar](#)]
7. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Aspects psychiatriques de l'impulsivité . Suis J Psychiatrie 2001 ; 158 : 1783-1793. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Berlin GS, Hollander E. Compulsivité, impulsivité et processus DSM-5 . Spectre CNS 2014 ; 19 : 62-68. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuits de la dépendance . Neuropsychopharmacologie 2010 ; 35 : 217-38. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shippenberg TS, Koob GF. Avancées récentes dans les modèles animaux de toxicomanie et d'alcoolisme Dans : Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacologie : la cinquième génération de progrès . Philadelphie : Lippincott Williams et Wilkins, 2002 : 1381-97. [[Google Scholar](#)]
11. Geyer MA, Markou A. Modèles animaux de troubles psychiatriques Dans : Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacologie : la quatrième génération de progrès . New York : Raven Press, 1995 : 787-98. [[Google Scholar](#)]
12. Koob GF, Le Moal M. Toxicomanie, dérèglement de la récompense et allostase . Neuropsychopharmacologie 2001 ; 24 : 97-129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Koob GF, Mason BJ. Médicaments existants et futurs pour le traitement du côté obscur de la toxicomanie . Annu Rev Pharmacol Toxicol 2016 ; 56 : 299-322. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfonctionnement du cortex préfrontal dans la toxicomanie: résultats de la neuro-imagerie et implications cliniques . Nat Rev Neurosci 2011 ; 12 : 652-69. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Revoir. Mécanismes neuronaux sous-jacents à la vulnérabilité à développer des habitudes de recherche compulsive de

drogue et une dépendance . Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008 ; 363 : 3125–35. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Mitchell JM, O'Neil JP, Janabi M, Marks SM, Jagust WJ, Fields HL. La consommation d'alcool induit la libération d'opioïdes endogènes dans le cortex orbitofrontal et le noyau accumbens humains . Sci Transl Med 2012 ; 4 : 116ra6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Cunningham KA, Anastasio NC. La sérotonine au lien de l'impulsivité et de la réactivité des signaux dans la dépendance à la cocaïne . Neuropharmacologie 2014 ; 76 : 460-78. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Vashchinkina E, Panhelainen A, Aitta-Aho T, Korpi ER. GABA_A Médicaments des récepteurs et plasticité neuronale dans la récompense et l'aversion : focus sur l'aire tegmentale ventrale . Avant Pharmacol 2014 ; 5 : 256. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Dani JA, Heinemann S. Aspects moléculaires et cellulaires de l'abus de nicotine . Neurone 1996 ; 16 : 905–08. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Koob GF, Buck CL, Cohen A, et al. La toxicomanie en tant que trouble d'excès de stress . Neuropharmacologie 2014 ; 76 : 370-82. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Carlezon WA Jr, Nestler EJ, Neve RL. Transfert de gène induit par le virus de l'herpès simplex comme outil de recherche neuropsychiatrique . Critique Rev Neurobiol 2000 ; 14 : 47-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. La noradrénaline dans le cerveau antérieur ventral est essentielle pour l'aversion induite par le sevrage aux opiacés . La nature 2000 ; 403 : 430-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Boutrel B, de Lecea L. Addiction et excitation : la connexion hypocrétine . Physiol Comportement 2008 ; 93 : 947–51. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Maldonado R, Girdlestone D, Roques BP. Le RP 67580, un antagoniste sélectif des récepteurs de la neurokinine-1, modifie certains des signes de sevrage de la morphine précipité par la naloxone chez le rat . Neurosci Lett 1993 ; 156 : 135-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al. Libération de dopamine induite par les amphétamines : nettement atténuée dans la dépendance à la cocaïne et prédictive du choix de s'auto-administrer de la cocaïne . Suis J Psychiatrie 2007 ; 164 : 622–29. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Al-Hasani R, Bruchas MR. Mécanismes moléculaires de la signalisation et du comportement dépendant des récepteurs opioïdes . Anesthésiologie 2011 ; 115 : 1363-1381. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Heilig M, Thorsell A. Brain neuropeptide Y (NPY) dans le stress et la dépendance à l'alcool . Rév. Neurosci 2002 ; 13 : 85-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Economidou D, Cippitelli A, Stopponi S, et al. L'activation des récepteurs cérébraux NOP atténue les symptômes aigus et prolongés de sevrage alcoolique chez le rat . Alcool Clin Exp Res 2011 ; 35 : 747–55. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Sidhpura N, Parsons LH. Plasticité synaptique médiée par les endocannabinoïdes et comportement lié à la dépendance . *Neuropharmacologie* 2011 ; 61 : 1070–87. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Sarnyai Z, Kovács GL. Rôle de l'ocytocine dans la neuroadaptation aux drogues d'abus . *Psychoneuroendocrinologie* 1994 ; 19 : 85–117. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Fotros A, Casey KF, Larcher K, et al. Libération de dopamine induite par les dans l'amygdale et l'hippocampe : une PET à haute résolution [¹⁸ signaux de cocaïne étude de fallypride F] chez des participants dépendants de la cocaïne . *Neuropsychopharmacologie* 2013 ; 38 : 1780–88. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Kalivas PW. L'hypothèse de l'homéostasie du glutamate de l'addiction . *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 561–72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Shalev U, Grimm JW, Shaham Y. Neurobiologie de la rechute à la recherche d'héroïne et de cocaïne : une revue . *Pharmacol Rev* 2002 ; 54 : 1–42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. RA sage. Rôles de la dopamine nigrostriatale - pas seulement mésocorticolimbique - dans la récompense et la dépendance . *Tendances Neurosci* 2009 ; 32 : 517–24. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Diminutions profondes de la libération de dopamine dans le striatum chez les alcooliques détoxifiés : implication orbitofrontale possible . *J Neurosci* 2007 ; 27 : 12700–06. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Le cerveau humain dépendant : aperçu des études d'imagerie . *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1444-1451. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Caine SB, Thomsen M, Gabriel KI et al. Absence d'auto-administration de cocaïne chez dopamine D₁ des souris knock-out pour le récepteur de la . *J Neurosci* 2007 ; 27 : 13140–50
Article [[PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ et al. La perturbation du déclenchement en rafale dépendant du NMDAR par les neurones dopaminergiques permet une évaluation sélective du comportement phasique dépendant de la dopamine . *Proc Natl Acad Sci États-Unis* 2009 ; 106 : 7281-88. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Norman AB, Tabet MR, Norman MK, Fey BK, Tsibulsky VL, Millard RW. L'affinité des antagonistes des récepteurs de la dopamine de type D2 détermine le temps nécessaire à l'effet maximal sur l'auto-administration de cocaïne . *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 338 : 724–28. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Caine SB, Negus SS, Mello NK, et al. Rôle des récepteurs de type dopamine D2 dans l'auto-administration de cocaïne : études avec des souris mutantes du récepteur D2 et de nouveaux antagonistes des récepteurs D2 . *J Neurosci* 2002 ; 22 : 2977-88. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Durieux PF, Bearzatto B, Guiducci S, et al. Les neurones striatopallidaux D2R inhibent à la fois les processus de récompense locomotrice et médicamenteuse . *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 393–95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Covey DP, Roitman MF, Garris PA. Transitoires illicites de la dopamine : concilier les actions des drogues abusées . Tendances Neurosci 2014 ; 37 : 200-10. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Lüscher C, Malenka RC. Plasticité synaptique évoquée par les drogues dans l'addiction : des changements moléculaires au remodelage des circuits . Neurone 2011 ; 69 : 650-63. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Tolu S, Eddine R, Marti F, et al. La co-activation des neurones VTA DA et GABA médie le renforcement de la nicotine . Mol Psychiatrie 2013 ; 18 : 382–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Processus d'apprentissage parallèles et interactifs au sein des noyaux gris centraux : pertinence pour la compréhension de l'addiction . Comporter la résolution du cerveau 2009 ; 199 : 89-102. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Wolf ME, Ferrario CR. Plasticité des récepteurs AMPA dans le noyau accumbens après exposition répétée à la cocaïne . Neurosci Biobehav Rev 2010 ; 35 : 185-211. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Grieder TE, Herman MA, Contet C, et al. Les neurones VTA CRF médient les effets aversifs du sevrage nicotinique et favorisent l'augmentation de la consommation . Nat Neurosci 2014 ; 17 : 1751-58. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. CD Fowler, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ. La signalisation de la sous - unité du récepteur nicotinique Habenular $\alpha 5$ contrôle l'apport en nicotine . La nature 2011 ; 471 : 597–601. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Heilig M Le système NPY dans le stress, l'anxiété et la dépression . Neuropeptides 2004 ; 38 : 213-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. George O, Sanders C, Freiling J, et al. Le recrutement des neurones du cortex préfrontal médian pendant le sevrage alcoolique prédit des troubles cognitifs et une consommation excessive d'alcool . Proc Natl Acad Sci États-Unis 2012 ; 109 : 18156–61. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, Spector JA, Gardner EL. Rechute dans la recherche de cocaïne après stimulation du thêta de l'hippocampe . Science 2001 ; 292 : 1175-1178. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Everitt BJ, Wolf ME. Dépendance aux stimulants psychomoteurs : une perspective des systèmes neuronaux . J Neurosci 2002 ; 22 : 3312-20. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Shaham Y, Shalev U, Lu L, De Wit H, Stewart J. Le modèle de réintégration de la rechute médicamenteuse : historique, méthodologie et principaux résultats . Psychopharmacologie (Berl) 2003 ; 168 : 3–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Naqvi NH, Bechara A. L'île cachée de la dépendance : l'insula . Tendances Neurosci 2009 ; 32 : 56-67. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Robbins TW. Relation entre les effets d'amélioration de la récompense et les effets stéréotypés des stimulants psychomoteurs . La nature 1976 ; 264 : 57-59. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Berridge MJ. Remodelage de la signalisation calcique et maladie . Biochem Soc Trans 2012 ; 40 : 297-309. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Schultz W, Dayan P, Montague PR. Un substrat neuronal de prédiction et de récompense . Science 1997 ; 275 : 1593-1599. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Une seule exposition à la cocaïne in vivo induit une potentialisation à long terme des neurones dopaminergiques . La nature 2001 ; 411 : 583-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Belin D, Everitt BJ. Les habitudes de recherche de cocaïne dépendent de la connectivité en série dépendante de la dopamine reliant le striatum ventral au striatum dorsal . Neurone 2008 ; 57 : 432-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM. La dopamine fonctionne comme un modulateur subseconde de la recherche de nourriture . J Neurosci 2004 ; 24 : 1265-1271. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Les augmentations de dopamine induites par les stimulants sont nettement atténuées chez les cocaïnomanes actifs . Mol Psychiatrie 2014 ; 19 : 1037-43. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Grâce AA. Le modèle tonique/phasique de la régulation du système dopaminergique et ses implications pour la compréhension du besoin impérieux d'alcool et de psychostimulants . Dépendance 2000 ; 95 (suppl 2) : S119-28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Volkow ND, Morales M. Le cerveau sur les drogues : de la récompense à la dépendance . Cellule 2015 ; 162 : 712-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bello EP, Mateo Y, Gelman DM, et al. Supersensibilité à la cocaïne et motivation accrue pour la récompense chez les souris dépourvues d' dopamine D₂ autorécepteurs de la . Nat Neurosci 2011 ; 14 : 1033-38. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Vorel SR, Ashby CR Jr, Paul M, et al. L' dopamine D₃ antagonisme des récepteurs de la inhibe la recherche de cocaïne et la récompense cérébrale améliorée par la cocaïne chez les rats . J Neurosci 2002 ; 22 : 9595-603. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Koob GF, Le Moal M. Plasticité des circuits neuronaux de récompense et « côté obscur » de la toxicomanie . Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1442-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Craving induit par les signaux de cocaïne : spécificité neuroanatomique pour les utilisateurs de drogues et les stimuli de drogues . Suis J Psychiatrie 2000 ; 157 : 1789-1798. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Koob GF, Bloom FE. Mécanismes cellulaires et moléculaires de la toxicomanie . Science 1988 ; 242 : 715-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Les taux basaux de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens sont diminués pendant le sevrage de la cocaïne après une auto-administration à accès illimité . Résolution du cerveau 1992 ; 593 : 314-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

70. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Diminution de la réactivité dopaminergique striatale chez les sujets détoxifiés dépendants de la cocaïne . *La nature* 1997 ; 386 : 830–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Stinus L, Le Moal M, Koob GF. Le noyau accumbens et l'amygdale sont des substrats possibles pour les effets de stimulation aversifs du sevrage aux opiacés . *Neurosciences* 1990 ; 37 : 767–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Minkowski CP, Epstein D, Frost JJ, Gorelick DA. Réponse différentielle au carfentanil IV chez les consommateurs chroniques de cocaïne et les témoins sains . *Addict Biol* 2012 ; 17 : 149-55. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Davidson M, Shanley B, Wilce P. Augmentation de l'excitabilité induite par le NMDA pendant le retrait de l'éthanol : une étude comportementale et histologique . *Résolution du cerveau* 1995 ; 674 : 91-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Dahchour A, De Witte P, Bolo N, et al. Effets centraux de l'acamprosate : partie 1. L'acamprosate bloque l'augmentation du glutamate dans le microdialysat du noyau accumbens chez les rats soutirés d'éthanol . *Psychiatrie Res* 1998 ; 82 : 107-14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Piazza PV, Le Moal ML. Fondements physiopathologiques de la vulnérabilité à la toxicomanie : rôle d'une interaction entre le stress, les glucocorticoïdes et les neurones dopaminergiques . *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996 ; 36 : 359–78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Walker BM, Koob GF. Preuves pharmacologiques d'un rôle motivationnel des systèmes κ -opioïdes dans la dépendance à l'éthanol . *Neuropsychopharmacologie* 2008 ; 33 : 643-52. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Schlosburg JE, Whitfield TW Jr, Park PE, et al. L'antagonisme à long terme des récepteurs opioïdes κ empêche l'escalade et la motivation accrue pour la consommation d'héroïne . *J Neurosci* 2013 ; 33 : 19384-1992. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Whitfield TW Jr, Schlosburg JE, Wee S, et al. Les récepteurs opioïdes dans la coquille du noyau accumbens médient l'escalade de la consommation de méthamphétamine . *J Neurosci* 2015 ; 35 : 4296–305. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Hikosaka O L'habenula : de l'évasion du stress à la prise de décision basée sur les valeurs . *Nat Rev Neurosci* 2010 ; 11 : 503–13. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Matsumoto M, Hikosaka O. Habenula latérale en tant que source de signaux de récompense négatifs dans les neurones dopaminergiques . *La nature* 2007 ; 447 : 1111–15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Kimura M, Satoh T, Matsumoto N. Que dit l'habenula aux neurones dopaminergiques ? *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 677-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Salas R, Sturm R, Boulter J, De Biasi M. Les récepteurs nicotiniques du système habenulo-interpédonculaire sont nécessaires au sevrage de la nicotine chez la souris . *J Neurosci* 2009 ; 29 : 3014–18. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Gillan CM, Morein-Zamir S, Urcelay GP, et al. Habitudes d'évitement améliorées dans le trouble obsessionnel-compulsif . *BiolPsychiatrie* 2014 ; 75 : 631-38. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Reisiger AR, Kaufling J, Manzoni O, Cador M, Georges F, Caillé S. L' auto-administration de nicotine induit une LTP dépendante de CB1 dans le noyau du lit de la strie terminale . J Neurosci 2014 ; 34 : 4285–92. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Gunduz-Cinar O, MacPherson KP, Cinar R, et al. Preuves translationnelles convergentes d'un rôle de l'anandamide dans l'extinction de la peur médiée par l'amygdale, le traitement des menaces et la réactivité au stress . Mol Psychiatrie 2013 ; 18 : 813–23. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT et al. Régulation négative réversible et régionalement sélective des récepteurs cérébraux des cannabinoïdes CB1 chez les fumeurs quotidiens chroniques de cannabis . Mol Psychiatrie 2012 ; 17 : 642-49. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Ceccarini J, Hompes T, Verhaeghen A, et al. Changements dans la disponibilité des récepteurs cérébraux CB1 après l'abus d'alcool aigu et chronique et l'abstinence surveillée . J Neurosci 2014 ; 34 : 2822-31. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Leventhal AM, Kahler CW, Ray LA, et al. Anhédonie et amotivation chez les patients ambulatoires psychiatriques avec un trouble d'usage de stimulants totalement rémittent . Suis J Addict 2008 ; 17 : 218–23. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Tiffany ST, Carter BL, Singleton EG. Défis dans la manipulation, l'évaluation et l'interprétation des variables pertinentes du désir . Dépendance 2000 ; 95 (suppl 2) : S177-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Geisler S, sage RA. Implications fonctionnelles des projections glutamatergiques vers l'aire tegmentale ventrale . Rév. Neurosci 2008 ; 19 : 227-44. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Koob GF, Arends MA, Le Moal M. Drogues, toxicomanie et cerveau . San Diego : Academic Press, 2014. [[Google Scholar](#)]
92. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivité résultant d'un dysfonctionnement frontostriatal dans l'abus de drogues: implications pour le contrôle du comportement par des stimuli liés à la récompense . Psychopharmacologie (Berl) 1999 ; 146 : 373-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Chudasama Y, Robbins TW. Fonctions des systèmes frontostriataux dans la cognition : études neuropsychopharmacologiques comparatives chez le rat, le singe et l'homme . Biol Psychol 2006 ; 73 : 19-38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. McFarland K, Kalivas PW. Les circuits qui médient le rétablissement du comportement de recherche de drogue induit par la cocaïne . J Neurosci 2001 ; 21 : 8655–63. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Vanderschuren LJMJ, Di Ciano P, Everitt BJ. Implication du striatum dorsal dans la recherche de cocaïne contrôlée par signal . J Neurosci 2005 ; 25 : 8665–70. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Shaham Y, Highfield D, Delfs J, Leung S, Stewart J. La clonidine bloque le rétablissement induit par le stress de la recherche d'héroïne chez le rat : un effet indépendant du locus coeruleus des neurones noradrénergiques . Eur J Neurosci 2000 ; 12 : 292-302. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

97. Shaham Y, Erb S, Leung S, Buczek Y, Stewart J. CP-154,526, un antagoniste sélectif non peptidique du récepteur du facteur de libération de la corticotrophine1 atténue la rechute induite par le stress à la recherche de drogue chez les personnes formées à la cocaïne et à l'héroïne rats . Psychopharmacologie (Berl) 1998 ; 137 : 184-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Merlo Pich E, Lorang M, Yeganeh M, et al. Augmentation des niveaux d'immunoréactivité de type facteur de libération de la corticotrophine extracellulaire dans l'amygdale de rats éveillés pendant le stress de contrainte et le sevrage de l'éthanol, tel que mesuré par microdialyse . J Neurosci 1995 ; 15 : 5439-47. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Effets neuroprotecteurs et favorisant l'abstinence de l'acamprosate : élucider le mécanisme d'action . Médicaments du SNC 2005 ; 19 : 517–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, et al. Augmentation de l'auto-administration d'éthanol et comportement anxieux pendant le sevrage aigu de l'éthanol et l'abstinence prolongée : régulation par le facteur de libération de la corticotrophine . Alcohol Clin Exp Res 2002 ; 26 : 1494–501. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Kober H, Lacadie CM, Wexler BE, Malison RT, Sinha R, Potenza MN. Activité cérébrale pendant les envies de cocaïne et de jeu : une étude IRMf . Neuropsychopharmacologie 2016 ; 41 : 628-37. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Lee JH, Lim Y, Wiederhold BK, Graham SJ. Une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) de l'envie de fumer induite par des signaux dans des environnements virtuels . Appl Psychophysiol Biofeedback 2005 ; 30 : 195-204. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, et al. Corrélats neuronaux de l'hyper et de l'envie pendant l'auto-administration de cocaïne à l'aide de l'IRMf BOLD . Neuroimage 2005 ; 26 : 1097-108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, et al. Activation du cortex préfrontal orbital et médial par le méthylphénidate chez les sujets cocaïnomanes mais pas chez les témoins : pertinence pour la dépendance . J Neurosci 2005 ; 25 : 3932-39. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalachkov Y. Facteurs modulant la réactivité neuronale aux signaux de drogue dans la toxicomanie: une enquête sur les études de neuro-imagerie humaine . Neurosci Biobehav Rev 2014 ; 38 : 1-16. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Indices de cocaïne et dopamine dans le striatum dorsal : mécanisme du craving dans l'addiction à la cocaïne . J Neurosci 2006 ; 26 : 6583-88. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Milella MS, Fotros A, Gravel P, et al. Libération de dopamine induite par la cocaïne dans le cortex préfrontal humain . J Psychiatrie Neurosci 2016 ; 41 : 150207. Article [[PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Association du craving induit par le méthylphénidate avec des modifications du métabolisme striatoorbitofrontal droit chez les toxicomanes à la cocaïne :

implications dans la toxicomanie . Suis J Psychiatrie 1999 ; 156 : 19-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

109. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction : au-delà des circuits de récompense de la dopamine . Proc Natl Acad Sci États-Unis 2011 ; 108 : 15037-42. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Rando K, Hong KI, Bhagwagar Z, et al. Association du volume de matière grise corticale frontale et postérieure avec le temps jusqu'à la rechute d'alcool: une étude prospective . Suis J Psychiatrie 2011 ; 168 : 183-92. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

111. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, et al. Systèmes neuronaux et envie de cocaïne induite par des signaux . Neuropsychopharmacologie 2002 ; 26 : 376-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

112. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images du désir : activation de la fringale pendant l'IRMf . Neuroimage 2004 ; 23 : 1486-1493. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

113. Wang Z, Faith M, Patterson F, et al. Substrats neuronaux des envies de fumer induites par l'abstinence chez les fumeurs chroniques . J Neurosci 2007 ; 27 : 14035-40. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Les dommages à l'insula perturbent la dépendance à la cigarette . Science 2007 ; 315 : 531-534. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

115. Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW. Effets différentiels des lésions du cortex préfrontal insulaire et ventromédian sur la prise de décision à risque . Cerveau 2008 ; 131 : 1311–22. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

116. Verdejo-Garcia A, Contreras-Rodriguez O, Fonseca F, et al. Altération fonctionnelle des systèmes frontolimbiques pertinents pour le jugement moral chez les sujets cocaïnomanes . Addict Biol 2014 ; 19 : 272-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

117. Sánchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Localisation autoradiographique et hybridation in situ des récepteurs des facteurs 1 et 2 de libération de la corticotrophine dans le cerveau des primates non humains . J Comp Neurol 1999 ; 408 : 365–77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

118. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ. Modèles d'activation cérébrale associés à la réactivité des signaux et à l'envie chez les joueurs à problèmes abstinentes, les gros fumeurs et les témoins sains : une étude IRMf . Addict Biol 2010 ; 15 : 491-503. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

119. Janes AC, Pizzagalli DA, Richardt S, et al. La réactivité du cerveau aux signaux de tabagisme avant le sevrage tabagique prédit la capacité à maintenir l'abstinence tabagique . BiolPsychiatrie 2010 ; 67 : 722–29. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

120. Volkow ND, Fowler JS. L'addiction, une maladie de la compulsion et de la pulsion : atteinte du cortex orbitofrontal . Cortex cérébral 2000 ; 10 : 318–25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

121. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Chevauchement des circuits neuronaux dans la toxicomanie et l'obésité: preuves de pathologie systémique . Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008a ; 363 : 3191–200. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

122. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging le rôle de la dopamine dans la toxicomanie et la toxicomanie . Neuropharmacologie 2009 ; 56 (suppl 1) : 3-8. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ et al. Une diminution de la disponibilité des récepteurs de la dopamine D2 est associée à un métabolisme frontal réduit chez les cocaïnomanes . synapse 1993 ; 14 : 169-77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Faible niveau de récepteurs cérébraux de la dopamine D2 chez les consommateurs de méthamphétamine : association avec le métabolisme dans le cortex orbitofrontal . Suis J Psychiatrie 2001 ; 158 : 2015-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Lee B, London ED, Poldrack RA, et al. Striatal dopamine D₂ / D₃ disponibilité du récepteur est réduite en fonction de méthamphétamine et est liée à impulsivité . J Neurosci 2009 ; 29 : 14734-40. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, et al. Une diminution de l'activité de la dopamine prédit une rechute chez les consommateurs de méthamphétamine . Mol Psychiatrie 2012 ; 17 : 918-25. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Preuve méta-analytique d'un réseau de contrôle cognitif supérieur au service de diverses fonctions exécutives . Cogn Aff et Behav Neurosci 2012 ; 12 : 241-68. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Contreras-Rodriguez O, Albein-Urios N, Perales JC, et al. La neuroplasticité spécifique à la cocaïne dans le réseau du striatum ventral est liée à un retard de remise et à une rechute de la drogue . Dépendance 2015 ; 110 : 1953-1962. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Bryant RA, Felmingham KL, Kemp AH, et al. Réseaux neuronaux de traitement de l'information dans le trouble de stress post-traumatique: une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle . BiolPsychiatrie 2005 ; 58 : 111-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Damasio AR. L'hypothèse des marqueurs somatiques et les fonctions possibles du cortex préfrontal . Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996 ; 351 : 1413-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Différentes contributions de l'amygdale humaine et du cortex préfrontal ventromédian à la prise de décision . J Neurosci 1999 ; 19 : 5473-81. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Défaut de réguler : recrutement contre-productif de circuits préfrontaux-sous-corticaux de haut en bas dans la dépression majeure . J Neurosci 2007 ; 27 : 8877-84. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al. Études biologiques du trouble de stress post-traumatique . Nat Rev Neurosci 2012 ; 13 : 769-87. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Mcdonald AJ, Mascagni F, Guo L. Projections des cortex préfrontal médial et latéral à l'amygdale: une étude de Phaseolus vulgaris leucoagglutinin chez le rat . Neurosciences 1996 ; 71 : 55-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

135. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ et al. Le contrôle cognitif de l'envie de drogue inhibe les régions de récompense du cerveau chez les toxicomanes . *Neuroimage* 2010 ; 49 : 2536–43. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Self DW, Genova LM, Hope BT, Barnhart WJ, Spencer JJ, Nestler EJ. Involvement of cAMP-dependent protein kinase in the nucleus accumbens in cocaine self-administration and relapse of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 1998; 18: 1848–59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Edwards S, Koob GF. Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol* 2010; 5: 393–401. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Carlezon WA Jr, Thome J, Olson VG, et al. Regulation of cocaine reward by CREB. *Science* 1998; 282: 2272–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004; 47 (suppl 1): 24–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Pandey SC, Sakharkar AJ, Tang L, Zhang H. Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood. *Neurobiol Dis* 2015; 82: 607–19. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005; 8: 1445–49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Kelz MB, Chen J, Carlezon WA Jr, et al. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature* 1999; 401: 272–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Feng J, Wilkinson M, Liu X, et al. Chronic cocaine-regulated epigenomic changes in mouse nucleus accumbens. *Genome Biol* 2014; 15: R65. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Conrad KL, Tseng KY, Uejima JL, et al. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving. *Nature* 2008; 454: 118–21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Schmidt HD, Kimmey BA, Arreola AC, Pierce RC. Group I metabotropic glutamate receptor-mediated activation of PKC γ in the nucleus accumbens core promotes the reinstatement of cocaine seeking. *Addict Biol* 2015; 20: 285–96. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Loweth JA, Scheyer AF, Milovanovic M, et al. Synaptic depression via mGluR1 positive allosteric modulation suppresses cue-induced cocaine craving. *Nat Neurosci* 2014; 17: 73–80. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron* 2009; 61: 10–26. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Costa-Mattioli M, Monteggia LM. mTOR complexes in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1537–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Neasta J, Barak S, Hamida SB, Ron D. mTOR complex 1: a key player in neuroadaptations induced by drugs of abuse. *J Neurochem* 2014; 130: 172–84. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

150. Shi X, Miller JS, Harper LJ, Poole RL, Gould TJ, Unterwald EM. Reactivation of cocaine reward memory engages the Akt/GSK3/mTOR signaling pathway and can be disrupted by GSK3 inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 3109–18. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Barak S, Liu F, Ben Hamida S, et al. Disruption of alcohol-related memories by mTORC1 inhibition prevents relapse. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1111–17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 118B: 48–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383: 819–23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Ledent C, Valverde O, Cossu G, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999; 283: 401–04. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Laakso A, Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG. Experimental genetic approaches to addiction. *Neuron* 2002; 36: 213–28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Uhl GR, Grow RW. The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 223–29. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Hancock DB, Reginsson GW, Gaddis NC, et al. Genome-wide meta-analysis reveals common splice site acceptor variant in CHRNA4 associated with nicotine dependence. *Transl Psychiatr* 2015; 5: e651. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Olfson E, Saccone NL, Johnson EO, et al. Rare, low frequency and common coding variants in CHRNA5 and their contribution to nicotine dependence in European and African Americans. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 601–07. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Nelson EC, Agrawal A, Heath AC, et al. Evidence of CNIH3 involvement in opioid dependence. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 608–14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Chen YC, Lu RB, Peng GS, et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1853–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Kim JI, Ganesan S, Luo SX, et al. Aldehyde dehydrogenase 1a1 mediates a GABA synthesis pathway in midbrain dopaminergic neurons. *Science* 2015; 350: 102–06. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Benowitz NL, Swan GE, Jacob P 3rd, Lessov-Schlaggar CN, Tyndale RF. CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 457–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Treutlein J, Kissling C, Frank J, et al. Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two independent samples. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 594–602. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

164. Blomeyer D, Treutlein J, Esser G, Schmidt MH, Schumann G, Laucht M. Interaction between *CRHR1* gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 146–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Dincheva I, Drysdale AT, Hartley CA, et al. FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nat Commun* 2015; 6: 6395. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 479–88. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Spear LP. Adolescent neurodevelopment. *J Adolesc Health* 2013; 52 (suppl 2): S7–13. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Grant BF, Harford TC, Muthen BO. Age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol abuse and dependence: a 12-year follow-up study. *J Subst Abuse* 2001; 13: 493–304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Volkow ND. Altered pathways: drug abuse and age of onset. *Addict Professional* 2006; 26: 29. [[Google Scholar](#)]
171. Hingson RW, Heeren T, Winter MR. Age of alcohol-dependence onset: associations with severity of dependence and seeking treatment. *Pediatrics* 2006; 118: e755–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
172. King KM, Chassin L. A prospective study of the effects of age of initiation of alcohol and drug use on young adult substance dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68: 256–65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Hanson KL, Medina KL, Padula CB, Tapert SF, Brown SA. Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse* 2011; 20: 135–54. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Squeglia LM, Spadoni AD, Infante MA, Myers MG, Tapert SF. Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychol Addict Behav* 2009; 23: 715–22. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan EV, et al. Brain development in heavy-drinking adolescents. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 531–42. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Vargas WM, Bengston L, Gilpin NW, Whitcomb BW, Richardson HN. Alcohol binge drinking during adolescence or dependence during adulthood reduces prefrontal myelin in male rats. *J Neurosci* 2014; 34: 14777–82. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Hawkins JD, Catalano RF, Miller JY. Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull* 1992; 112: 64–105. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

178. Sloboda Z, Glantz MD, Tarter RE. Revisiting the concepts of risk and protective factors for understanding the etiology and development of substance use and substance use disorders: implications for prevention. *Subst Use Misuse* 2012; 47: 944–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Smith DE. The process of addictions and the new ASAM definition of addiction. *J Psychoactive Drugs* 2012; 44: 1–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Koob GF. Impulse control disorders. San Diego: Cognella, 2013. [[Google Scholar](#)]
181. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage* 2008;42: 1537–43. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Yau YH, Potenza MN. Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2015; 23: 134–46. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Volkow ND, Baler RD. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci* 2015; 38: 345–52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Lemieux A, al’Absi M. Stress psychobiology in the context of addiction medicine: from drugs of abuse to behavioral addictions. *Prog Brain Res* 2016; 223: 43–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Koob GF, Kenneth Lloyd G, Mason BJ. Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta stone approach. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 500–15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, Koob GF, Goldman D. Addictions neuroclinical assessment: a neuroscience-based framework for addictive disorders. *Biol Psychiatry* 2015; published online Nov 17. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.10.024 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Formats:

- [Article](#) |
- [PubReader](#) |
- [ePub \(beta\)](#) |
- [PDF \(772K\)](#) |
- [Cite](#)

Partager

-  [Facebook](#)
-  [Twitter](#)
-  [Google+](#)

Enregistrer des éléments

[Voir plus d'options](#)

Articles similaires dans PubMed

- [Toxicomanie : Hyperkatifeia/renforcement négatif comme cadre pour le développement de médicaments.](#) [Pharmacol Rév. 2021]
- [La toxicomanie en tant que trouble d'excès de stress.](#) [Neuropharmacologie. 2014]
- [Neurobiologie de la dépendance aux opioïdes : processus d'opposition, hyperkatifie et renforcement négatif.](#) [Psychiatrie biologique. 2020]
- [Anti-récompense, compulsivité et dépendance : contributions fondamentales du Dr Athina Markou au dérèglement de la motivation dans la toxicomanie.](#) [Psychopharmacologie (Berl). 2017]
- [Neurocircuits de la dépendance.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2010]

[Voir les avis...](#) [Voir tous...](#)

Cité par d'autres articles dans PMC

- [Expression De Gène Nucléaire Liée Aux Mitochondries Dans Le Nucleus Accumbens Et Le Nombre De Copies Mitochondriales De Sang Après Une Exposition Au Fentanyl Pour Le Développement Chez Des Souris C57BL/6 Adolescents Mâles Et Femelles](#) [Frontiers in Psychiatry. 2021]
- [Facteurs Clés De Transcription Médiant La Plasticité Induite Par La Cocaïne Dans Le Nucleus Accumbens](#) [Molecular psychiatry. 2021]
- [Modélisation basée sur la régression de Cox de la connectivité fonctionnelle et des résultats du traitement pour la prédiction des rechutes et le sous-typage des maladies dans les troubles liés à l'utilisation de substances](#) [Frontiers in Neuroscience. 2021]
- [Potentiel d'abus et toxicité des cathinones synthétiques \(c'est-à-dire « sels de bain »\)](#) [Neuroscience et biocomportement...]
- [Enquête psychométrique de la version chinoise de l'échelle Habit, Reward and Fear \(HRFS\)](#) [Brain and Behaviour. 2021]

[Voir tout...](#)

Liens

- [MedGen](#)
- [PubMed](#)

Activité récente

[Effacer](#) [Désactiver](#)

- [Neurobiologie de l'addiction : une analyse des neurocircuits](#)
Neurobiologie de l'addiction : une analyse des neurocircuits
NIHPA Auteur Manuscripts. 2016 août ; 3(8)760
- [Les tenants et aboutissants du striatum : rôle dans la toxicomanie](#)
Les tenants et aboutissants du striatum : rôle dans la toxicomanie
NIHPA Auteur Manuscripts. 20 août 2015 ; 301()529
- [Contributions environnementales, génétiques et épigénétiques à la dépendance à la cocaïne](#)
Contributions environnementales, génétiques et épigénétiques à la dépendance à la cocaïne
Neuropsychopharmacologie. juin 2018 ; 43(7)1471
- [Effets des drogues illicites sur les troubles structuraux et fonctionnels des testicules, endo...](#)
Effets des drogues illicites sur l'altération structurale et fonctionnelle des testicules, les troubles endocriniens et les altérations moléculaires du sperme
Journal iranien des sciences médicales de base. juillet 2021 ; 24(7)856
- [Les troubles cognitifs chez les consommateurs de cocaïne sont induits par la drogue mais partiellement réversibles : ...](#)
Les troubles cognitifs chez les consommateurs de cocaïne sont induits par la drogue mais partiellement réversibles : données probantes d'une étude longitudinale
Neuropsychopharmacologie. 2014 août ; 39(9)2200

[Voir plus...](#)

- [Abus de drogues : dérèglement homéostatique hédonique.](#) [Science. 1997]
- [Revue La toxicomanie et sa base neurobiologique sous-jacente: preuves de neuroimagerie de l'implication du cortex frontal.](#) [Suis J Psychiatrie. 2002]
- [Passez en revue les aspects psychiatriques de l'impulsivité.](#) [Suis J Psychiatrie. 2001]
- [Réviser la compulsivité, l'impulsivité et le processus DSM-5.](#) [CNS Spectr. 2014]
- [Abus de drogues : dérèglement homéostatique hédonique.](#) [Science. 1997]
- [Examen Toxicomanie, dérèglement de la récompense et allostase.](#)
[Neuropsychopharmacologie. 2001]
- [Passez en revue les médicaments existants et futurs pour le traitement du côté obscur de la toxicomanie.](#) [Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016]
- [Revue Dysfonctionnement du cortex préfrontal dans la toxicomanie: résultats de la neuro-imagerie et implications cliniques.](#) [Nat Rev Neurosci. 2011]
- [Abus de drogues : dérèglement homéostatique hédonique.](#) [Science. 1997]
- [Rôles de la dopamine nigrostriatale - pas seulement mésocorticolimbique - dans la récompense et la dépendance.](#) [Tendances Neurosci. 2009]
- [La consommation d'alcool induit la libération d'opioïdes endogènes dans le cortex orbitofrontal humain et le noyau accumbens.](#) [Sci Transl Med. 2012]
- [Diminutions profondes de la libération de dopamine dans le striatum chez les alcooliques détoxifiés : implication orbitofrontale possible.](#) [J Neurosci. 2007]
- [Critique Le cerveau humain dépendant : aperçu des études d'imagerie.](#) [J Clin Invest. 2003]

- [Manque d'auto-administration de cocaïne chez les souris knock-out pour le récepteur de la dopamine D1.](#) [J Neurosci. 2007]
- [La perturbation de la décharge de salve dépendant du NMDAR par les neurones dopaminergiques permet une évaluation sélective du comportement phasique dépendant de la dopamine.](#) [Proc Natl Acad Sci US A. 2009]

[Voir plus...](#)

- [Relation entre les effets d'amélioration de la récompense et les effets stéréotypés des stimulants psychomoteurs.](#) [La nature. 1976]
- [Passez en revue le remodelage de la signalisation du calcium et la maladie.](#) [Biochem Soc Trans. 2012]
- [Review A neural substrate of prediction and reward.](#) [Science. 1997]
- [L'exposition unique à la cocaïne in vivo induit une potentialisation à long terme des neurones dopaminergiques.](#) [La nature. 2001]
- [Revue Processus d'apprentissage parallèles et interactifs au sein des noyaux gris centraux : pertinence pour la compréhension de l'addiction.](#) [Behav Brain Res. 2009]
- [Les habitudes de recherche de cocaïne dépendent de la connectivité en série dépendante de la dopamine reliant le striatum ventral au striatum dorsal.](#) [Neurone. 2008]
- [Revue L'hypothèse de l'homéostasie du glutamate de la dépendance.](#) [Nat Rev Neurosci. 2009]
- [Revue de la plasticité synaptique évoquée par les drogues dans la toxicomanie : des changements moléculaires au remodelage des circuits.](#) [Neurone. 2011]
- [Examiner la plasticité des récepteurs AMPA dans le noyau accumbens après une exposition répétée à la cocaïne.](#) [Neurosci Biobehav Rev. 2010]
- [Révision Un substrat neuronal de prédiction et de récompense.](#) [Science. 1997]
- [La dopamine fonctionne comme un modulateur subseconde de la recherche de nourriture.](#) [J Neurosci. 2004]
- [Les augmentations de dopamine induites par les stimulants sont nettement atténuées chez les cocaïnomanes actifs.](#) [Mol Psychiatrie. 2014]
- [Révision Le modèle tonique/phasique de la régulation du système dopaminergique et ses implications pour la compréhension du besoin impérieux d'alcool et de psychostimulants.](#) [Dépendance. 2000]
- [Passez en revue Le cerveau sur les drogues : de la récompense à la toxicomanie.](#) [Cellule. 2015]
- [Rôle des récepteurs de type dopamine D2 dans l'auto-administration de cocaïne : études avec des souris mutantes des récepteurs D2 et de nouveaux antagonistes des récepteurs D2.](#) [J Neurosci. 2002]

[Voir plus...](#)

- [Passez en revue la toxicomanie en tant que trouble de l'excès de stress.](#) [Neuropharmacologie. 2014]
- [Plasticité des circuits neuronaux de récompense et « côté obscur » de la toxicomanie.](#) [Nat Neurosci. 2005]
- [Craving induit par les signaux de cocaïne : spécificité neuroanatomique pour les utilisateurs de drogues et les stimuli de drogues.](#) [Suis J Psychiatrie. 2000]
- [Revue Mécanismes cellulaires et moléculaires de la toxicomanie.](#) [Science. 1988]
- [Les taux basaux de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens sont diminués pendant le sevrage de la cocaïne après une auto-administration à accès illimité.](#) [Rés. Cerveau. 1992]
- [Libération de dopamine induite par les amphétamines : nettement atténuée dans la dépendance à la cocaïne et prédictive du choix de s'auto-administrer de la cocaïne.](#) [Suis J Psychiatrie. 2007]
- [Diminutions profondes de la libération de dopamine dans le striatum chez les alcooliques détoxifiés : implication orbitofrontale possible.](#) [J Neurosci. 2007]
- [Les augmentations de dopamine induites par les stimulants sont nettement atténuées chez les cocaïnomanes actifs.](#) [Mol Psychiatrie. 2014]
- [Diminution de la réactivité dopaminergique striatale chez les sujets détoxifiés dépendants de la cocaïne.](#) [La nature. 1997]
- [Le noyau accumbens et l'amygdale sont des substrats possibles pour les effets de stimulation aversifs du sevrage aux opiacés.](#) [Neurosciences. 1990]
- [Réponse différentielle au carfentanil IV chez les consommateurs chroniques de cocaïne et les témoins sains.](#) [Addict Biol. 2012]
- [Augmentation de l'excitabilité induite par le NMDA pendant le sevrage de l'éthanol : une étude comportementale et histologique.](#) [Rés. Cerveau. 1995]

[Voir plus...](#)

- [Revue Mécanismes cellulaires et moléculaires de la toxicomanie.](#) [Science. 1988]
- [Passez en revue la toxicomanie en tant que trouble de l'excès de stress.](#) [Neuropharmacologie. 2014]
- [Revue Bases physiopathologiques de la vulnérabilité à la toxicomanie : rôle d'une interaction entre le stress, les glucocorticoïdes et les neurones dopaminergiques.](#) [Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996]
- [La noradrénaline dans le prosencéphale ventral est essentielle pour l'aversion induite par le sevrage aux opiacés.](#) [La nature. 2000]
- [Passez en revue la dépendance et le système anti-récompense du cerveau.](#) [Annu Rev Psychol. 2008]
- [Abus de drogues : dérèglement homéostatique hédonique.](#) [Science. 1997]
- [Preuve pharmacologique d'un rôle motivationnel des systèmes kappa-opioïdes dans la dépendance à l'éthanol.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2008]

- [κ Les récepteurs opioïdes dans la coquille du noyau accumbens médient l'escalade de la consommation de méthamphétamine.](#) [J Neurosci. 2015]
- [Passez en revue le transfert de gènes à médiation par le virus de l'herpès simplex en tant qu'outil pour la recherche neuropsychiatrique.](#) [Crit Rev Neurobiol. 2000]
- [Révision L'habenula : de l'évasion du stress à la prise de décision basée sur les valeurs.](#) [Nat Rev Neurosci. 2010]
- [Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons.](#) [Nature. 2007]

[Voir plus...](#)

- [Review Addiction and the brain antireward system.](#) [Annu Rev Psychol. 2008]
- [Enhanced avoidance habits in obsessive-compulsive disorder.](#) [Biol Psychiatry. 2014]
- [Passez en revue la toxicomanie en tant que trouble de l'excès de stress.](#) [Neuropharmacologie. 2014]
- [L'activation des récepteurs cérébraux NOP atténue les symptômes aigus et prolongés de sevrage alcoolique chez le rat.](#) [Alcool Clin Exp Res. 2011]
- [Passez en revue la plasticité synaptique médiée par les endocannabinoïdes et le comportement lié à la dépendance.](#) [Neuropharmacologie. 2011]
- [Revue Le système NPY dans le stress, l'anxiété et la dépression.](#) [Neuropeptides. 2004]
- [L'auto-administration de nicotine induit une LTP dépendante de CB1 dans le noyau du lit de la strie terminale.](#) [J Neurosci. 2014]

[Voir plus...](#)

- [Passez revue les défis dans la manipulation, l'évaluation et l'interprétation des variables pertinentes du désir.](#) [Dépendance. 2000]
- [Passez en revue les implications fonctionnelles des projections glutamatergiques dans l'aire tegmentale ventrale.](#) [Rév Neurosci. 2008]
- [Revue Impulsivité résultant d'un dysfonctionnement frontostriatal dans l'abus de drogues: implications pour le contrôle du comportement par des stimuli liés à la récompense.](#) [Psychopharmacologie (Berl). 1999]
- [Revue Fonctions des systèmes frontostriataux dans la cognition : études neuropsychopharmacologiques comparatives chez le rat, le singe et l'homme.](#) [Biol Psychol. 2006]
- [Les circuits qui interviennent dans le rétablissement du comportement de recherche de drogue induit par la cocaïne.](#) [J Neurosci. 2001]

- [Rechute dans la recherche de cocaïne après stimulation du thêta de l'hippocampe.](#) [Science. 2001]
- [Revue Dépendance aux stimulants psychomoteurs : une perspective des systèmes neuronaux.](#) [J Neurosci. 2002]
- [Implication du striatum dorsal dans la recherche de cocaïne contrôlée par signal.](#) [J Neurosci. 2005]
- [La noradrénaline dans le prosencéphale ventral est essentielle pour l'aversion induite par le sevrage aux opiacés.](#) [La nature. 2000]
- [Revue Neurobiologie de la rechute à la recherche d'héroïne et de cocaïne : une revue.](#) [Pharmacol Rév. 2002]
- [Revue Le modèle de réintégration de la rechute médicamenteuse : historique, méthodologie et principaux résultats.](#) [Psychopharmacologie (Berl). 2003]
- [La clonidine bloque la réactivation induite par le stress de la recherche d'héroïne chez le rat : un effet indépendant des neurones noradrénergiques du locus coeruleus.](#) [Eur J Neurosci. 2000]

[Voir plus...](#)

- [Activité cérébrale pendant les envies de cocaïne et de jeu : une étude IRMf.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2016]
- [revue Facteurs de modulant la réactivité neuronale aux signaux de drogue dans la toxicomanie: une enquête sur les études de neuro-imagerie humaine.](#) [Neurosci Biobehav Rév. 2014]
- [Examen Neurocircuitry de la dépendance.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2010]
- [Libération de dopamine induite par la cocaïne dans l'amygdale et l'hippocampe : une étude TEP à haute résolution \[¹⁸F\]fallypride chez des participants dépendants de la cocaïne.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2013]

[Voir plus...](#)

- [Review Addiction: au-delà des circuits de récompense de la dopamine.](#) [Proc Natl Acad Sci US A. 2011]
- [Le recrutement de neurones du cortex préfrontal médian pendant le sevrage alcoolique prédit une déficience cognitive et une consommation excessive d'alcool.](#) [Proc Natl Acad Sci US A. 2012]
- [Critique Le cerveau humain dépendant : aperçu des études d'imagerie.](#) [J Clin Invest. 2003]
- [Revue Dysfonctionnement du cortex préfrontal dans la toxicomanie: résultats de la neuro-imagerie et implications cliniques.](#) [Nat Rev Neurosci. 2011]
- [Association du volume de matière grise corticale frontale et postérieure avec le temps de rechute d'alcool: une étude prospective.](#) [Suis J Psychiatrie. 2011]
- [Systèmes neuronaux et envie de cocaïne induite par des signaux.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2002]

- [Substrats neuronaux des envies de fumer induites par l'abstinence chez les fumeurs chroniques.](#) [J Neurosci. 2007]
- [Les dommages à l'insula perturbent la dépendance à la cigarette.](#) [Science. 2007]
- [Avis L'île cachée de l'addiction : l'insula.](#) [Tendances Neurosci. 2009]
- [Effets différentiels des lésions du cortex préfrontal insulaire et ventromédian sur la prise de décision à risque.](#) [Cerveau. 2008]

[Voir plus...](#)

- [Revue L'addiction, une maladie de la compulsion et de la pulsion : atteinte du cortex orbitofrontal.](#) [Cortex cérébral. 2000]
- [Chevauchement de circuits neuronaux dans l'addiction et l'obésité : évidence d'une pathologie systémique.](#) [Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008]
- [Revoir le rôle de la dopamine dans l'imagerie de la toxicomanie et de la toxicomanie.](#) [Neuropharmacologie. 2009]
- [Diminutions profondes de la libération de dopamine dans le striatum chez les alcooliques détoxifiés : implication orbitofrontale possible.](#) [J Neurosci. 2007]
- [La disponibilité réduite des récepteurs de la dopamine D2 est associée à un métabolisme frontal réduit chez les toxicomanes.](#) [Synapse. 1993]
- [Faible niveau de récepteurs cérébraux de la dopamine D2 chez les consommateurs de méthamphétamine : association avec le métabolisme dans le cortex orbitofrontal.](#) [Suis J Psychiatrie. 2001]

[Voir plus...](#)

- [revue Facteurs de modulant la réactivité neuronale aux signaux de drogue dans la toxicomanie: une enquête sur les études de neuro-imagerie humaine.](#) [Neurosci Biobehav Rev. 2014]
- [Preuve méta-analytique d'un réseau de contrôle cognitif supérieur au service de diverses fonctions exécutives.](#) [Cogn Affect Behav Neurosci. 2012]
- [La neuroplasticité spécifique à la cocaïne dans le réseau du striatum ventral est liée à un retard de remise et à une rechute de drogue.](#) [Dépendance. 2015]
- [Réseaux de neurones de traitement de l'information dans le trouble de stress post-traumatique: une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.](#) [Psychiatrie biologique. 2005]
- [Revue L'hypothèse des marqueurs somatiques et les fonctions possibles du cortex préfrontal.](#) [Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996]
- [Défaut de réguler : recrutement contre-productif de circuits préfrontaux-sous-corticaux de haut en bas dans la dépression majeure.](#) [J Neurosci. 2007]

[Voir plus...](#)

- [Implication de la protéine kinase dépendante de l'AMPC dans le noyau accumbens dans l'auto-administration de cocaïne et la rechute du comportement de recherche de cocaïne.](#) [J Neurosci. 1998]

- [Neurobiologie des systèmes motivationnels dérégulés dans la toxicomanie.](#) [Futur Neurol. 2010]
- [Réglementation de la récompense cocaïne par le CREB.](#) [Science. 1998]
- [Revue Mécanismes moléculaires de la toxicomanie.](#) [Neuropharmacologie. 2004]
- [Rôle potentiel des modifications des histones amygdaloïdes induites par l'exposition à l'alcool chez les adolescents dans l'anxiété et la consommation d'alcool à l'âge adulte.](#) [Neurobiol Dis. 2015]
- [Review Existe-t-il une voie moléculaire commune pour la dépendance?](#) [Nat Neurosci. 2005]
- [L'expression du facteur de transcription deltaFosB dans le cerveau contrôle la sensibilité à la cocaïne.](#) [La nature. 1999]
- [Modifications épigénomiques chroniques régulées par la cocaïne dans le noyau accumbens de la souris.](#) [Genome Biol. 2014]
- [La formation de récepteurs AMPA dépourvus de GluR2 accumbens médie l'incubation du besoin impérieux de cocaïne.](#) [La nature. 2008]
- [L'activation médiée par les récepteurs métabotropiques du glutamate du groupe I de la PKC gamma dans le noyau accumbens favorise le rétablissement de la recherche de cocaïne.](#) [Addict Biol. 2015]
- [La dépression synaptique via la modulation allostérique positive mGluR1 supprime le besoin impérieux de cocaïne induit par les signaux.](#) [Nat Neurosci. 2014]
- [Révision Contrôle translationnel de la plasticité synaptique et de la mémoire de longue durée.](#) [Neurone. 2009]
- [Passez en revue les complexes mTOR dans les troubles neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques.](#) [Nat Neurosci. 2013]
- [Revue du complexe mTOR 1 : un acteur clé des neuroadaptations induites par les drogues d'abus.](#) [J Neurochem. 2014]
- [La réactivation de la mémoire de récompense de la cocaïne engage la voie de signalisation Akt/GSK3/mTOR et peut être perturbée par l'inhibition de GSK3.](#) [Psychopharmacologie (Berl). 2014]
- [La perturbation des souvenirs liés à l'alcool par l'inhibition de mTORC1 empêche la rechute.](#) [Nat Neurosci. 2013]
- [Revue Élucider le rôle des facteurs génétiques dans le comportement tabagique et la dépendance à la nicotine.](#) [Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003]
- [Manque d'auto-administration de cocaïne chez les souris knock-out pour le récepteur de la dopamine D1.](#) [J Neurosci. 2007]

- [Perte de l'analgésie induite par la morphine, effet de récompense et symptômes de sevrage chez les souris dépourvues du gène du récepteur mu-opioïde.](#) [La nature. 1996]
 - [Revue des approches génétiques expérimentales de la toxicomanie.](#) [Neurone. 2002]
 - [Le fardeau de la génétique complexe dans les troubles cérébraux.](#) [Arch Gen Psychiatrie. 2004]
 - [Une méta-analyse à l'échelle du génome révèle une variante commune de l'accepteur de site d'épissage dans CHRNA4 associée à la dépendance à la nicotine.](#) [Traduction de Psychiatrie. 2015]
 - [Variantes de codage rares, à basse fréquence et courantes dans CHRNA5 et leur contribution à la dépendance à la nicotine chez les Européens et les Afro-Américains.](#) [Mol Psychiatrie. 2016]
 - [Preuve de l'implication de CNIH3 dans la dépendance aux opioïdes.](#) [Mol Psychiatrie. 2016]
-
- [Métabolisme de l'alcool et réponse cardiovasculaire chez un patient alcoolique homozygote pour l'allèle du gène variant ALDH2*2.](#) [Alcool Clin Exp Res. 1999]
 - [L'aldéhyde déshydrogénase 1a1 médie une voie de synthèse du GABA dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale.](#) [Science. 2015]
 - [Génotype CYP2A6 et métabolisme et cinétique de disposition de la nicotine.](#) [Clin Pharmacol Ther. 2006]
-
- [Association génétique du récepteur 1 de l'hormone de libération de la corticotrophine humaine \(CRHR1\) avec les habitudes de consommation excessive d'alcool et d'alcool dans deux échantillons indépendants.](#) [Mol Psychiatrie. 2006]
 - [L'interaction entre le gène CRHR1 et les événements stressants de la vie prédit une forte consommation d'alcool chez les adolescents.](#) [Psychiatrie biologique. 2008]
-
- [La variation génétique FAAH améliore la fonction fronto-amygdale chez la souris et l'homme.](#) [Nat Commun. 2015]
-
- [De la première consommation de drogue à la toxicomanie ; périodes de développement à risque de dépendance à la marijuana, à la cocaïne et à l'alcool.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2002]
 - [Réviser le développement neurologique de l'adolescent.](#) [J Adolesc Santé. 2013]
 - [Développement du cerveau pendant l'enfance et l'adolescence: une étude IRM longitudinale.](#) [Nat Neurosci. 1999]
 - [Âge au début de la consommation d'alcool et abus et dépendance à l'alcool selon le DSM-IV : un suivi de 12 ans.](#) [J Subst Abus. 2001]
 - [Une étude prospective des effets de l'âge du début de la consommation d'alcool et de drogues sur la dépendance aux substances chez les jeunes adultes.](#) [J Stud Alcool Drogues. 2007]

- [Impact de la consommation d'alcool et de drogues chez les adolescents sur le fonctionnement neuropsychologique chez les jeunes adultes : résultats sur 10 ans.](#) [J Child Adolesc Subst Abus. 2011]
- [L'initiation d'une consommation modérée à élevée d'alcool prédit des changements dans le fonctionnement neuropsychologique des adolescentes et des adolescents.](#) [Psychol Addict Behav. 2009]
- [Développement du cerveau chez les adolescents qui boivent beaucoup.](#) [Suis J Psychiatrie. 2015]
- [La consommation excessive d'alcool pendant l'adolescence ou la dépendance à l'âge adulte réduit la myéline préfrontale chez les rats mâles.](#) [J Neurosci. 2014]
- [Examen Facteurs de risque et de protection des problèmes d'alcool et d'autres drogues à l'adolescence et au début de l'âge adulte : implications pour la prévention de la toxicomanie.](#) [Taureau Psycho. 1992]
- [Revisiter les concepts de facteurs de risque et de protection pour comprendre l'étiologie et le développement de la consommation de substances et des troubles liés à la consommation de substances : implications pour la prévention.](#) [Subst Use Mauvaise utilisation. 2012]
- [Passez en revue la toxicomanie en tant que trouble de l'excès de stress.](#) [Neuropharmacologie. 2014]
- [Le processus des addictions et la nouvelle définition ASAM de l'addiction.](#) [J Drogues psychoactives. 2012]
- [Les récepteurs D2 striataux faibles en dopamine sont associés au métabolisme préfrontal chez les sujets obèses : facteurs contributifs possibles.](#) [Neuroimage. 2008]
- [Revue Trouble du jeu et autres addictions comportementales : reconnaissance et traitement.](#) [Harv Rev Psychiatrie. 2015]

Voir plus...

- [Passez en revue les médicaments existants et futurs pour le traitement du côté obscur de la toxicomanie.](#) [Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016]
- [Revue Développement de pharmacothérapies pour la toxicomanie : une approche de la pierre de Rosette.](#) [Nat Rev Drug Discov. 2009]
- [Examiner l'évaluation neuroclinique des toxicomanies : un cadre basé sur les neurosciences pour les troubles de dépendance.](#) [Psychiatrie biologique. 2016]
- [Examen Neurocircuitry de la dépendance.](#) [Neuropsychopharmacologie. 2010]
- [Le recrutement de neurones du cortex préfrontal médian pendant le sevrage alcoolique prédit une déficience cognitive et une consommation excessive d'alcool.](#) [Proc Natl Acad Sci US A. 2012]

[Support Center](#) [Support Center](#)

External link. Please review our [privacy policy](#).

[NLM](#)

[NIH](#)

[DHHS](#)

[USA.gov](#)

[National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine](#) 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA

[Policies and Guidelines](#) | [Contact](#)