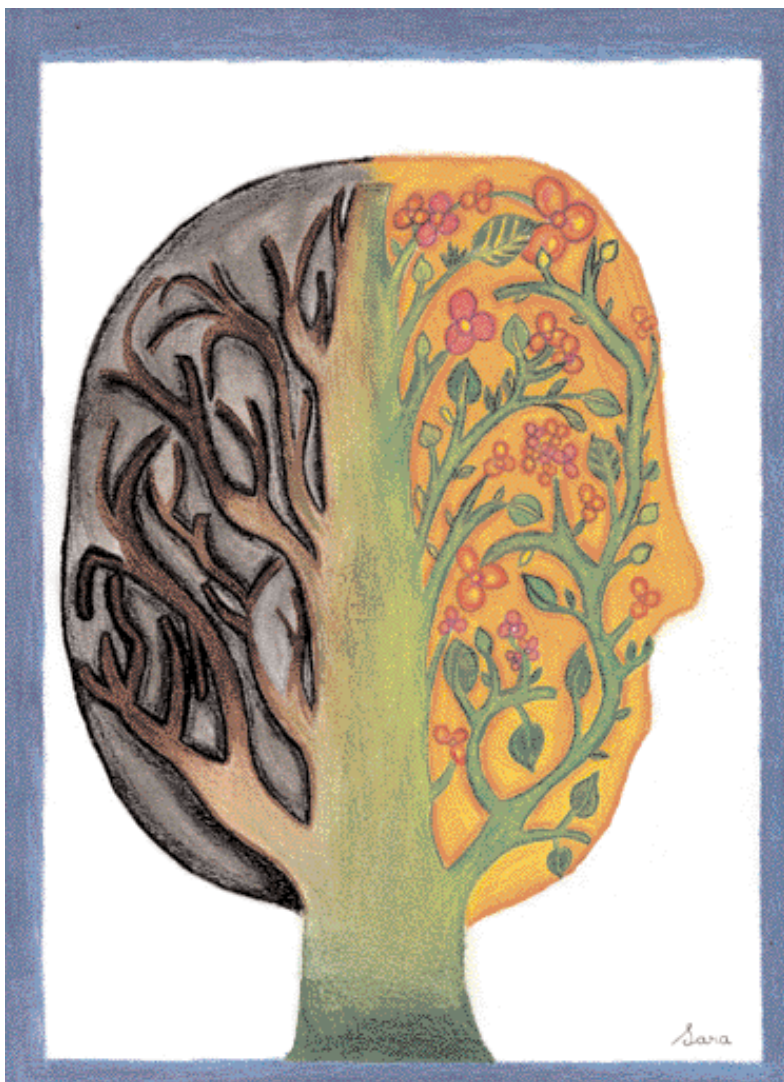




Biomedical research in the drugs field

La recherche biomédicale dans le domaine des drogues

by/par Richard Muscat

Biomedical research in the drugs field

**Recherche biomédicale
dans le domaine des drogues**

Council of Europe Publishing / Editions du Conseil de l'Europe

The opinions expressed in this publication are those of the author and do not necessarily reflect those of the Council of Europe/Pompidou Group.

All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced or transmitted, in any form or by any means, electronic (CD-Rom, Internet, etc.) or mechanical, including photocopying, recording or any information storage or retrieval system, without prior permission in writing from the Public Information and Publication Division, Directorate of Communication (F-67075 Strasbourg Cedex or publishing@coe.int).

Les vues exprimées dans cet ouvrage sont de la responsabilité de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement la ligne officielle du Conseil de l'Europe.

Tous droits réservés. Aucun extrait de cette publication ne peut être traduit, reproduit ou transmis, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit – électronique (CD-Rom, Internet, etc.), mécanique, photocopie, enregistrement ou de toute autre manière – sans l'autorisation préalable écrite de la Division de l'information publique et des publications, Direction de la communication (F-67075 Strasbourg Cedex ou publishing@coe.int).

Cover design: Graphic Design Workshop, Council of Europe

Cover drawing by Sara Whomsley (14 years), Strasbourg, 2005

Text proofread by the Documents and Publications Production Department (SPDP), Council of Europe

Couverture réalisée par l'Atelier de Création Graphique du Conseil de l'Europe

Illustration couverture réalisée par Sara Whomsley (14 ans), Strasbourg 2005

Texte revu et corrigé par le Service de Production des Documents et des Publications (SPDP) du Conseil de l'Europe

Edited by Council of Europe Publishing

Editions du Conseil de l'Europe

<http://book.coe.int>

F-67075 Strasbourg Cedex

ISBN-10: 92-871-6017-1

ISBN-13: 978-92-871-6017-1

© Council of Europe, July 2006/juillet 2006

Printed at the Council of Europe

Imprimé dans les ateliers du Conseil de l'Europe

Biomedical research in the drugs field
Current themes, new methodologies,
developments and considerations

English version p. 5

Recherche biomédicale dans
le domaine des drogues
Thèmes d’actualité, nouvelles méthodologies,
faits et constatations

French version p. 53

Biomedical research in the drugs field
Current themes, new methodologies,
developments and considerations

by

Richard Muscat

Laboratory of Behavioural Neuroscience
Department of Biomedical Sciences
Faculty of Medicine and Surgery
University of Malta
Malta

POMPIDOU GROUP

The Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group) is an inter-governmental body formed in 1971. Since 1980 it has carried out its activities within the framework of the Council of Europe. Some thirty-five countries are now members of this European multidisciplinary forum, which allows policy makers, professionals and experts to exchange information and ideas on a whole range of drug misuse and trafficking problems. Its new mission, adopted at the Ministerial Conference at Dublin in October 2003, is the promotion of dialogue and interaction between policy, practice and science with a special focus on the practical implementation of drug policies.

Through the setting up in 1982 of its Group of Experts in Epidemiology of Drug Problems, the Pompidou Group was a precursor for the development of drug research and monitoring of drug problems in Europe. The multi-city study, which aimed to assess, interpret and compare drug use trends in Europe is one of its major achievements. Other significant contributions include the piloting of a range of indicators and methodological approaches such as a methodology for school surveys which gave rise to the ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs),¹ treatment demand (treatment demand indicator),² prevalence estimation (*Estimating the prevalence of problem drug use in Europe* publication) and qualitative research. The most recent activity has been the holding of a conference in 2004 on linking research, policy and practice.

Richard Muscat, Professor of Behavioural Neuroscience at the University of Malta, has been commissioned by the Pompidou Group to write the present paper, which also forms the starting point for discussions in the recently established research platform. It is the first time that biomedical research has been tackled by the Pompidou Group.

1. Initiated by the Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs and supported by the Pompidou Group.

2. See list of Pompidou Group documents and publications at the end of this publication.

CONTENTS

1. Overview 9

2. Summary 11

3. Introduction 13

4. Current themes 17

4.1 Social cognitive neuroscience 17

4.2 Behavioural/systems neuroscience 19

4.3 Clinical neuroscience 23

4.4 Molecular and cellular neuroscience 24

4.5 Genetics of dependence 27

5. Novel methodologies 31

5.1 Imaging techniques 31

5.2 Techniques to detect electrical and neurotransmitter activity32

5.3 Techniques to quantify and visualise target molecules in the brain 33

6. Developments and considerations 37

6.1 Overall framework 37

6.2 Ethical issues38

6.3 Neuroscience research community 40

7. Glossary 41

8. References 45

List of Pompidou Group documents and publications 109

1. OVERVIEW

This paper is an attempt to provide an overview of the current status of biomedical research in the drug field from the perspective of current themes, novel methodologies, developments and considerations. In effect, it signals the state of play in the field of neuroscience. Consequently, the manuscript has been divided into four sections namely;

1. An introduction that sets the scene on what is to follow.
2. “Current themes”, which is sub-divided into five parts that consider the most salient themes:
 - a. social cognitive neuroscience;
 - b. clinical neuroscience;
 - c. behavioural/systems neuroscience;
 - d. molecular and cellular neuroscience;
 - e. genetics of dependence.
3. “Novel methodologies” is also sub-divided into three parts, which consider in turn the use of;
 - a. imaging techniques that examine whole brain function;
 - b. techniques to monitor electrical and neurotransmitter activity;
 - c. techniques to detect brain molecules.
4. The final section, “Developments and considerations, examines the impact of drug research from the viewpoint of:
 - a. institutions;
 - b. ethics;
 - c. neuroscience.

2. SUMMARY

Biomedical or neuroscience research in the drug field seems to be moving along at an exciting and frenetic pace. This is encapsulated by the findings herein that:

1. Neuroscience as a discipline has permeated a number of research areas including psychology, sociology and economics.
2. Studies of the reward pathway have resulted in the assumption that dopamine plays an important role in motivation, emotion and learning or wanting, liking and expectancy.
3. Imaging studies – namely visualising the function of the brain – have supported the findings from basic science research that dopamine release and D2 receptor function are compromised in drug dependents; while at the same time offering up new possibilities.
4. Molecular and cellular neuroscience has suggested that the role of two key molecules – namely, CREB and Delta Fos B – may account for tolerance and dependence.
5. The genetics of dependence point to the fact that substance abuse disorders are heritable – in 50% to 80% of cases. In addition, some 15 small chromosome regions may provide susceptibility for dependence.
6. Novel methodologies allow visualisation of brain function through imaging, and recording of electrical and neurotransmitter activity using fast cyclic voltammetry and localisation of specific receptors and brain molecules through tagged fluorophores using immunocytochemistry, *in situ* hybridisation and DNA micro array.
7. It is time to consider the overall framework in which research is conducted as well as the ethical implications that have arisen as a result of the conduct of such research. It would also seem opportune for the neuroscience fraternity itself to consider its options in the future training of students.

3. INTRODUCTION

The Decade of the Brain (1990-99), launched by the President of the United States on 17 July 1990 (Proclamation 6158), was devoted to increasing our understanding and awareness of the function of the mind/brain in health and disease. This has resulted today in a number of significant initiatives that provided the basis for the mushrooming of neuroscience that would not have been entertained some ten years ago. For example, the OECD (2002), in its book *Understanding the brain: towards a new learning science*, addresses the issue of why it is we need to have an understanding of the working of the human mind if we are to better educate our young in the future. In addition, in the same year, the Society for Neuroscience released its publication entitled *Brain facts: a primer on the brain and nervous system* to specifically encourage research in neuroscience, to promote education in the neurosciences and, last but not least, to inform the public of the research findings and their implications. This was followed, in 2004, by the World Health Organization's *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*, which directly deals with the issue of the brain mechanisms involved in both the use of licit drugs, such as tobacco and alcohol, and illicit ones, such as heroin and cocaine for example, and the dependency that may follow.

All these three publications would appear to highlight the emergence of the field of neuroscience, through which it is now possible to ask questions and expect answers to some of the most complex issues such as why do some people who use such drugs become dependent on them while others do not. Of those who do, what is it about their brains which compels them to continue to use in spite of the sometimes debilitating effects on their health, as well as the unfavourable social outcomes? Moreover, will an understanding of the brain mechanisms that lead to dependence provide the means through which novel pharmacological/cognitive treatments can be developed to alleviate all drug-induced dependencies and not only those related to the opiates? In other words, will such endeavours increase the treatments available and in the long run reduce the potential for relapse. These questions typically address the end of the spectrum of drug use, that is dependency; the main focus being to identify what has been termed the "molecular switch".

Moreover, the virtual completion of the Human Genome Project has also provided us with the fact that some 30 000 genes are responsible for assembling a human and that 70% of these are required for putting together the organ of the mind, the brain. This piece of information may provide further insight into those more predisposed to substance abuse and might provide part of the answer as to why some people are more

prone to experiment with drugs in the first place and then are at an increased risk of developing dependency. In addition, the Human Genome Project heralded the promise of gene therapy but as yet this has not been forthcoming and will not be so for some time yet as we still have to understand how development actually ensues before tinkering with some of the basic elements. Gene silencing may provide alternatives to gene therapy as such but it is still in the early stages of development as is antisense technology (see section 5.3) as well as stem cell therapy. Pharmacogenomics, an offshoot of the Human Genome Project, has at its core, the concept of personalised medicine. In itself this would mean, for example, better use of medicines in the relief of dependencies, in that the present drugs do not all work efficiently on everyone, probably as a result of the fact that the different receptor subtypes that these medicines target are somewhat differentially responsive in all of us due to the different combinations that appear as a result of slight differences in the codes (polymorphisms) that lead to their production. For example, there are at least two types of D2 dopamine receptors within the brain that are found in the “reward circuitry”; a high affinity and a low affinity one in which some of the population may have a preponderance of the former that may result in a poor response to a medicine that specifically targets this type of receptor.

On the other hand, questions such as why do most people who are not genetically predisposed in the first place resort to trying these substances would appear to be an issue addressed mainly by social psychology or the social sciences in general. Korf et al. (2005) look at this particular issue in more detail but it is now becoming more adroit in the field of neuroscience to also include this particular issue as witnessed by the publication of *The neuroscience of social interaction* by Frith and Wolpert (2004). This book was published following the first conference in 2001 related to the area that has come to be known as “social cognitive neuroscience”. Moreover, it is now emerging that if one wishes to address behaviour in all its contexts then the social aspect has to be integral to any theoretical framework that seeks to explain the complex issue of drug use (see, for example, Hartnoll, 2004).

Moreover, in terms of prevention of use this should further strengthen the evidence base upon which such programmes are developed that highlight the understanding of the risk and protective factors for experimental use and relapse.

Consequently, the “biopsychosocial model” refers to a comprehensive model of drug use and dependency that may now be replaced by the framework provided by social cognitive neuroscience. Thus, it is crucial to differentiate between the factors involved in experimental use (these

in turn would appear to be mainly social) from the those factors that lead to maintenance and dependency. Petraitis et al. (1995) have suggested three factors and three levels for experimental drug use that can be framed in a three by three matrix. The three factors are: (i) social/interpersonal, which include the well-known peer pressure; (ii) cultural/attitudinal, which include beliefs that the benefits of use outweigh the risks; and (iii) intrapersonal, which includes, *inter alia*, the belief that one is in control of one's use. The levels *per se*, proximal, distal or ultimate, relate to how closely specific factors influence experimental use and as such it is the proximal ones that have the most direct effect whereas the ultimate ones are at the other end of the scale. From the neuroscience perspective, it is personality traits commonly associated with substance use – for example, impulsivity and novelty seeking – that may provide some insight into why one starts to experiment with such drugs.

Development and maintenance of drug seeking and drug use has clearly been the domain of cognitive neuroscience over the past twenty years with millions of papers resulting from the millions of dollars of funds apportioned to the field mainly in the United States. However, it would appear that the factors related to dependency can be best described as drug related in that they involve positive reinforcement, subjective effects, conditioned stimuli and aversive effects (Stolerman, 1992). Indirect influences, such as sociocultural, psychological and genetic factors, are considered as risk factors or protective factors..

The concept of reward is at the core of research into drug dependency in that drugs of abuse would appear to entrap the brain system cum “reward circuitry” that processes such information, which in turn influences most of our decisions. In a world where hedonism seems to drive most things, the very fact that such drugs in both animals and humans seem to accentuate directly the pleasure that ensues, following the stimulation of such a pathway, it is no surprise that neuroscience has permeated most subject areas involved in the understanding of human behaviour. On the other hand, it has been suggested that mental disorders – such as depression, with one of its cardinal symptoms, the inability to experience pleasure – result from a dysfunction within the “reward circuitry” (Willner et al., 1991). That substance abuse/dependency is also now considered a disorder/disease as per the ICD 10 (*International statistical classification of diseases and related health problems*, 10th revision, World Health Organization, 1992) or DSM IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition, text revision, American Psychiatric Association, 2000) has stemmed from the fact that dependency is associated with loss of control as suggested by the disease model propounded by Jellinek in the 1960s for alcohol dependency.

One may add at this juncture that the DSM IV is now more used by the research fraternity, and increasingly so by clinicians, whereas health statistics are still reported in accordance with ICD 10. Over the years there has been a call for better integration of both these classification systems and the agenda for the revision of DSM IV to V for 2010 is that such an undertaking will in effect be conducted (Kupfer et al., 2002). It is imperative to have a clear and concise description of the syndrome in question, namely substance abuse, and the accompanying symptoms if one is to model the disorder in an attempt to gain a better understanding of the aetiology and pathophysiology. It is also the case that research *per se* in this area could better facilitate the description of the symptoms based on a better understanding of brain function.

Prior to expanding on some of the issues raised above in the format of popular themes in drug research in neuroscience today and those of tomorrow and the accompanying methodologies or technologies that will enable such themes to be addressed, one may add that current practice in science involves constructing a theoretical framework, from which it is then possible to start one's endeavours. It is of very little use to conduct a study just to state that a particular medication for example has an effect on a particular cohort without relating it to the conceptual framework. As such, it is also quite demanding to expect that an experiment incorporate everything, that is the genetic make-up of the cohort under test, the molecules, systems, brain regions and the social context under which a particular behaviour is central to the study. Thus, the expanding domain of neuroscience under which drug research clearly sits is governed by the type of question one is willing address. However, social cognitive neuroscience, behavioural/systems neuroscience, clinical neuroscience, molecular and cellular neuroscience, and the genetics of dependence may provide the most suitable stages to address issues related to use, abuse and drug dependency in the field of drug research.

4. CURRENT THEMES

4.1 Social cognitive neuroscience

Social cognitive neuroscience has been described in terms of seeking “to understand phenomena in terms of interactions between three levels of analysis: the social level, which is concerned with the motivational factors and social factors that influence behaviour and experience; the cognitive level, which is concerned with the information-processing mechanisms that give rise to social-level phenomena; and the neural level, which is concerned with the brain mechanisms that instantiate cognitive-level processes” (Ochsner and Lieberman, 2001).

Social psychology has been the field of study through which it has been possible to examine the influence of sociocultural factors on behaviour on the one level. Social cognition, however, which emerged in the early 1980s, following the cognitive revolution in psychology in the 1970s, adopted the information processing approach and experimental paradigms in an attempt to understand how the thoughts, feelings and behaviour of individuals are influenced by the actual, imagined or implied presence of others (Allport, 1985). The subject matter that has been studied includes, for example, attitude formation and attitude change, person perception, casual attribution and social inferences, as well as the influence of motivation and emotions on cognition and behaviour. Contemporary social psychology has been much more far ranging in its endeavours and has included such complex themes as non-verbal communication, group dynamics, social bonding, family and partner relationships, as well as the wider aspect of international negotiation. It would appear that both subject areas have their adherents but the former lacks empirical precision whereas the latter, with its precision borrowed from cognitive psychology, loses out on ecological validity.

The ability to “mentalise”, that is produce mental states that are not strictly speaking physical phenomena though they very much depend on the neuronal workings of the brain, is further endowed by our ability to attribute mental states of others, which in turn provides the means through which we are able to socialise with others. Thus our own desires, beliefs and intentions and those of others are the focus of study of what may be termed as the “theory of mind” (TOM) and results from experiments conducted on primates, in developmental psychology and neuropsychology. With regard to the latter, it is argued that autism is a lack of theory of mind that disables such children from interacting with others (Brothers, 1990; Frith and Frith, 1999).

The underlying circuitry within the brain that gives rise to this ability has been studied using, in the main, modern imaging techniques in adults. It

would appear that the neuronal network in question involves the frontal cortex, namely the medial prefrontal cortex (MPFC), the anterior cingulate cortex (ACC) and the orbit frontal cortex (OFC), along with the amygdale and the superior temporal sulcus, which is thought to result in our ability to attribute the mental states of others. In addition, it has been suggested that problems in TOM result as either a consequence of developmental problems, as noted in autism, or problems with application, as noted in schizophrenia, which appears later in life. Thus, long-term use of substances *per se* may result in symptoms compatible with those associated with schizophrenia, as sometimes noted with amphetamines and cocaine, which in turn may result in the loss of the ability to attribute mental states to oneself and in some cases to others. The mechanism for such loss is reputed to arise from dysfunctional inhibitory pathways (see below) between cortical and sub-cortical structures forming the limbic circuitry that deals with emotions (Abu-Akel, 2003).

Social cognitive neuroscience has, on the other hand, investigated a number of quite basic phenomena or what may be termed “social abilities”, such as attending to, recognising and remembering socio-emotionally relevant stimuli (see, for example, O’Doherty et al., 2003). In addition, it has started to investigate social and moral reasoning using functional imaging in an attempt to pin down the neural correlates that subserve such behaviours as well as understanding how emotional and cognitive processes relate to each other and to decision making. It has been suggested that decision making in itself is compromised in drug dependents. For instance, substance abusers are similar to patients who have what are termed ventromedial lesions of the frontal cortex, in that when faced with a choice that brings some immediate reward (that is, taking a drug), at the risk of incurring a loss of reputation, job, home and family, they choose the immediate reward and ignore the future consequences.

Using the gambling task (Grant et al., 1997; Petry et al., 1998; Bechara et al., 1999) or related decision-making tasks (Rogers et al., 1999), recent studies have indicated that impairment in decision making may stand at the core of the problem of substance abuse. This is further substantiated by the recent work of Cardinal and colleagues (Cardinal et al., 2001; Cardinal, 2003, 2004) from the Psychology Department of the University of Cambridge in studies on animals in which they have demonstrated that rats will opt for the small reward over a large reward if a delay is introduced and the nucleus accumbens is compromised. However, unlike Bechara et al. (1999), lesions to the medial prefrontal cortex or the anterior cingulate cortex did not impair behaviour. Importantly, the animals had no problem in preferring the large reward if given a straight choice but only opted for the small reward if there was a

delay between the pressing of the lever and the delivery of the reinforcement. They go on to suggest that the problem related to a non-functional accumbal circuit that forms an integral part of the reward pathway is that it maybe involved in the pathophysiology of impulsive choice and that this mechanism itself may be involved in addiction/dependence and other disorders of impulse control.

In turn, the field of neuro-economics, which deals specifically with aspects of decision making and its neuronal counterparts, has now set itself the task of understanding how value-based decisions lead to particular outcomes. The recent review by Sugrue et al. (2005) takes three seminal papers (Barraclough et al., 2004; Sugrue et al., 2004; Dorris and Glimcher, 2004) as its basis to suggest that the lateral intraparietal cortex (LIP) is involved in value-based decision-making processes through its ability to compute such signals and hence guide ongoing behaviour. The conceptual framework put forward by the said authors suggests that sensory stimuli are recorded by the appropriate brain sensory system in the first instance and then transferred to the brain reward pathway for conversion to a signal that reflects some common “reward currency”. This signal in turn is transformed with the involvement of subcortical reward pathways into a value presentation of the different stimuli. The decision transformation then maps this value presentation onto the probability of available choices for behaviour.

The experimental paradigms used to actualise such a concept involve the use of games (Game Theory) and foraging behaviour (Matching Law). Electrophysiological recordings were conducted from the brain areas in question while the subject played against a computer or attempted to match its behaviour in order to obtain the maximum rate of reward. The mathematical equations used to describe the behaviour are based on the Nash Equilibrium and in the latter case what has been termed the Herrnstein Matching Law. Subsequently, the equations which constitute the Nash Equilibrium are probably now more known outside of the field of economics and the study of choice behaviour (even though they were put forward in 1950) following the book and film entitled *Beautiful mind*, which detailed the life of John Nash culminating in his award of the Noble Prize for Economics in 1992.

4.2 Behavioural/systems neuroscience approach

Moreover, the study of reward itself has been integral to the systems neuroscience approach in an attempt to understand why drugs of abuse would appear to hijack what is referred to as the “brain reward pathway”. Ever since Olds in the early 1950s implanted electrodes into rat brains through which animals could work for direct electrical stimulation, the concept of the reward pathway has been central in getting to grips with

its underpinnings and role in goal-directed behaviour (see Wise, 2004). Subsequently, this was followed in the early 1960s by direct stimulation, that is by planting an electrode deep into the brain of patients suffering from depression with the hope that this would alleviate their symptoms (Heath, 1963). Unfortunately, as soon as the current was switched off the pleasurable feelings waned and thus such therapy had no long-term benefit. Today, the study of reward has mainly been defined operationally as how willing one is to work to acquire the reward in question. Again, in the early 1970s, Shizgal and colleagues used brain stimulation reward to map the brain neuronal circuitry that supported such behaviour. It was also shown that such stimulation, depending on the current available, could be traded for natural rewards and thus influence choice outcomes.

The use of the term “reward” has over the years been rather haphazard in that it has signified different aspects depending on the view of the researcher, the discipline from which they hail and the question under study. However, Berridge and Robinson (2003), in their article “Parsing reward”, argue that even if reward may be a unitary phenomenon it is made up of different psychological components that may in turn have different neurobiological substrates. They suggest three different categories, namely, motivation, emotion and learning, and under each of these two psychological components, which in turn may be truncated, to reflect wanting, liking and expectancy.

It is argued by these authors that drugs of abuse, namely psychostimulants, sensitise the “wanting” and not the affective “liking” dimension of reward even though both would appear to have their independent neurobiological substrates. Thus, this field of endeavour, commonly known as psychopharmacology or more lately as behavioural neuroscience, has been the source of much of our knowledge to date.

In the same sphere, from the laboratory in Bordeaux, it has been suggested by Le Moal and Koob (1997) that it is the reward set point that is the affective liking system and not the “wanting” system that is sensitised by repetitive drug use. It is suggested that the set point is lowered and that on the discontinuation of drug use this results in dysphoria and on re-use the euphoria that ensues does not reach the same “highs” as previously experienced even though the drug response is still sensitised. In the latest version of this hypothesis, Ahmed and Koob (2005) suggest that the negative reinforcement that ensues following drug use as a result of the lowered reward set point may explain compulsive use in that further use is an attempt to reset the set point.

Rolls and colleagues from Oxford suggest that the pleasure centre itself sits in the orbital frontal cortex, which is located behind the orbits of the eyes and is responsible for processing sensory information related to the reward value of the stimulus in its due context. Thus, the area is made up of cells that respond to discrete stimuli such as food and drink, for example, and following the intake of either the cells then become quiescent and thus provide the signal to end the behaviour. It is hypothesised that drugs of abuse bypass this central mechanism and thus repetitive use is suggested to arise as a failure of the stop signal. Most of the work refers to electrophysiological recordings from monkeys while engaging in rewarded behaviour but lately the findings have been used to test human subjects for taste preferences while simultaneously using imaging techniques to scan the brain (O'Doherty et al., 2001).

Everitt and Robbins (2001) from the Psychology Department at Cambridge University have previously postulated that compulsive drug use results as a consequence of the strengthening of the circuits within the dorsal striatum that are responsible for selection of action and thus habit formation. Without their explicitly stating the fact, it would seem that it is the bad training under the influence of the drug that results in more or repetitive drug use. Everitt now suggests that compulsive drug use may be better explained by using an animal model that enables one to have a handle on drug seeking and drug taking behaviour independently.

Thus, animals trained to press one lever to gain access to a second lever that delivers the reward, in this instance cocaine, would appear to continue to press the "seeking" lever in the presence of a tone that predicted the arrival of an aversive stimulus only if they had been given extended access to cocaine. Such findings thus imply that compulsive drug use is associated with the number of exposures to the drug and when this occurs the animals will indeed continue to seek the drug in spite of adverse consequences. In accordance with Rolls, these studies also suggest that compulsive behaviour results from a dysfunction within the descending circuitry from the orbital frontal cortex to the ventral and dorsal striatum that are thought to be involved in goal-directed behaviour and habit formation. Moreover, they would also seem to support the contention that it is the "liking" and not the "wanting" as postulated by others (see above) that is accentuated in drug dependents, in that animals responded at the same rate on the seeking lever irrespective of the number of exposures to cocaine.

At the same time, this work is to some extent at odds with the findings from cue-triggered relapse, in which it is argued that conditioned stimuli may reinstate responding on the seeking lever in the absence of the delivery of the reward, namely the drug of abuse. Di Chiara and

colleagues from the University of Cagliari in Italy have demonstrated that the neurotransmitter dopamine is released in the accumbens of animals treated with a variety of drugs of abuse using the methodology known as microdialysis. In addition, they support the contention that Pavlovian-type conditioning is strengthened in the presence of such drugs and point to a discrete part of accumbens, namely the shell region as the site through which such conditioning takes place. They also stress that compulsive drug use results from a dysadaptive response of this region to drugs of abuse; in the case where a novel natural reward is presented, this region activates the first time round but thereafter it becomes habituated. This is not the case when drugs of abuse are self-administered time and time again. The outcome of such a change results in the motivational abnormalities typified by repeated drug use wherein which the dependent spends more and more time on drugs and drug-related stimuli at the expense of more conventional natural rewards.

The issue that drugs of abuse strengthen both Pavlovian and instrumental learning and thus drug-related learning is not new, but Schultz from the University of Freiburg, Switzerland, has suggested that the dopamine signal itself provides an error signal or reward prediction error. This may be reflected in the difference between expected/predicted and received/actual reward and thus provides one of the substrates, namely attention required for learning. Consequently, drugs of abuse enhance the dopamine signal and ensure strong attention to and learning about the stimuli that accompany such use.

Over the last decade, research has focused on the reinstatement model of craving and relapse to drug use (Katz and Higgins, 2003; for a review of its validity) and the prospects of cue reactivity and cue exposure, and their potential as a new form of treatment for drug and alcohol dependence (Drummond, 1990; Marlatt, 1996). Shakespeare seems to have understood as much in that Othello utters the words, "Where is my cue to fight, I should have known it without a prompter".

Studies have shown that cue reactivity to substance-related stimuli or cues can persist even months after abstinence (Chiauzzi and Liljgren, 1993) and similar profiles of cue reactivity have been found across different addict groups (Drummond, 2000; Carter and Tiffany, 1999; O'Brien et al., 1988). Cue reactivity studies have shown that reactions to drug cues may be very intense. However, there are factors, like efficacy and effective coping for instance, which may act as "braking mechanisms" for the activated urge circuits (Niaura et al., 1989). A review of the neuroimaging studies conducted by Wilson et al. (2004), in which some 19 studies were looked at, would suggest that the frontal cortex, namely the orbital frontal cortex, anterior cingulate cortex and the

dorsolateral prefrontal cortex in addition to the amygdala were the four most common sites that would light up following the presentation of stimuli related to drug use in drug-dependent individuals. However, conflicting results as to which brain areas were most responsive to such cues are the order of the day and how to reconcile such methodological differences have been cited. Wilson and colleagues argue that the context and not the methodological differences may be the crucial factor in explaining the reported variances. They go on to suggest that if one analyses the results in the context of dependents in treatment and those not seeking treatment, then this factor may account for why different areas are responsive in the number of studies reviewed. With regards to the craving concept, discrepancies still exist in the literature with regard to the actual definition of the word, how to measure the concept of craving, whether or not craving leads to relapse and its relationship with other aspects of dependence. Nevertheless, even if the subjective experience of craving may or may not lead to drug use, it still remains an undesirable experience among substance abusers, particularly those attempting abstinence. Its role in substance abuse is of clinical significance and it consequently remains a valid target for treatment (De Wit, 2000).

4.3 Clinical neuroscience

Over the past five years or so clinical neuroscience has confirmed and also extended the findings from systems neuroscience through the use of modern imaging techniques. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) have been the tools through which clinical neuroscientists have been able to peer into the human brain under varying conditions. At this stage of imaging development it would be fair to state that fMRI has better temporal and spatial resolution than PET and as such has been used for example in cue reactivity studies as outlined above. However, PET is the method of choice if one wants to look at metabolic activity of the brain over a number of hours.

Drevets and colleagues from the University of Pittsburgh, using PET, first showed in primates that intravenous amphetamine preferentially released dopamine in the ventral striatum as compared to the dorsal striatum. The former was thought to be involved in reward/motivational processing whereas the latter in action selection. Following this study they were again also able to demonstrate, using PET imaging techniques, that amphetamine induced dopamine release in the ventral striatum of human healthy subjects correlated well with the extent of the subjective feeling of pleasure (Drevets et al., 1999, 2001).

Volkow from the National Institute for Drug Abuse (NIDA) and colleagues from the Brook Haven National Laboratory were able to

demonstrate using PET that in cocaine users, acute intravenous administration of methylphenidate (a stimulant with similar actions to amphetamine) also increased dopamine release in the ventral striatum but this was some 50% higher in those expecting the stimulant which again emphasises the issue of context. However, it is clear from such studies in which comparisons are made between healthy and dependent subjects following the acute administration of a stimulant that the increase in dopamine release from the ventral striatum and the frontal cortex is comparable in both groups. Thus, the increase in release of dopamine *per se* cannot account for dependency in the chronic drug-using group.

Studies, using PET, to assess the differences in brain function between healthy controls and dependent drug users have, however, revealed that in the latter group there appears to be a reduction in the availability of one of the target sites for dopamine, namely the D2 dopamine receptor in the ventral striatum, be they cocaine, methamphetamine, heroin or for that matter alcohol dependent (Volkow et al., 2004).

In addition to the reduction of the availability of the D2 dopamine receptor it also transpires that dopamine release in the ventral striatum is also reduced in drug-dependent subjects, which is contrary to what is found in healthy controls following acute injection of a stimulant such as amphetamine (Volkow et al., 1997).

Thus, from imaging studies it would appear that in drug-dependent subjects both the release of the neurotransmitter dopamine within the reward circuitry and one of the target receptors, D2, are decreased. This in itself provides the potential for the development of drug treatments that in one way or another rectify these anomalies. To date, however, no dopamine agonists such as apomorphine or bromocriptine have had the success of, for example, methadone or buprenorphine in the treatment of heroin addicts. The reasons for such may lie in the fact that the release dynamics involved with the dopamine system may not be conducive to the use of such treatments as further explained below.

4.4 Molecular and cellular neuroscience

The imaging findings, that dopamine release and the efficacy of the D2 receptors are reduced in drug dependents does not inform one of the mechanism(s) that have led to such an outcome. Plasticity of brain circuits, that is their capacity to change over time, is seen to be one of the fundamental ways in which the brain operates following development and thus is able to learn and take on information and use it in the right context right up until death. The study of the changes in neuronal signalling have thus focused on the ability of nerve cells to operate in

different modes as well as looking at the molecules that may give rise to changes in nerve communication. Synapses and the dendrites, which are the essential components of the communication pathways among nerve cells, have revealed some of their secrets in that two mechanisms so far have been unfolded. These could account for the increase and decrease in electrical traffic among neuronal ensembles. Long-term potentiation (LTP) is thought to result from a series of molecular changes within a nerve cell that ultimately results in a rise of calcium that brings about an increase in cell signalling; whereas long-term depression (LTD) is thought to account for a decrease in cell signalling following a decrease in intracellular calcium.

In as much as dopamine release and D2 receptor function may be compromised it would appear that the study of mechanisms involved with the generation of such has proceeded down two lines of investigation, namely the electrical properties of the dopamine system in question and the cascade pathways following the activation of the receptor that in the long term may bring about a decrease in the efficacy of the said D2 receptor.

Way back in 1984, Grace and Bunney (1984a, 1984b) found that dopamine neurons may operate in two modes, a single spiking mode of frequency of 5 Hz that is five spikes per second and a bursting mode in which the frequency of firing could reach values of some 20 Hz or 20 spikes per second. It was also realised that in turn, such spiking frequencies could alter the amount of dopamine release from the terminal areas. Using electrophysiological techniques, Grace and colleagues from the University of Pittsburgh went on to suggest that the single spiking mode produces a tonic release of dopamine that provides for basal levels within the terminal fields whereas phasic release, or burst firing, produces larger amounts of dopamine release at specific times. In turn Grace has suggested that the alteration in these firing patterns and thus dopamine release may be one of the mechanisms through which altered dopamine signalling may result in psychiatric disorders such as schizophrenia (Grace, 1991) and more recently drug dependency. In their latest offering, Goto and Grace (2005a, 2005b) propose that tonic release of dopamine within the terminal fields – that is, the nucleus accumbens – and the correspondent stimulation of the target D2 receptor influences prefrontal cortical input into this area and thus may facilitate switching behaviour or the prevention of such. This in turn may support the notion that removal of the inhibitory drive from the cortex results in the persevering behaviour that is exemplified by drug seeking and drug taking in drug dependents. Moreover, phasic dopamine release would appear to stimulate D1 receptors and thus facilitate learning through hippocampal-accumbens information processing, which is thought to provide the substrate for context and

thus the relevant associative mechanism through which drug cues may gain their impetus.

The laboratory at Queen Mary and Westfield College, University of London, has been instrumental in the development of the technique now known as fast cyclic voltammetry, where it is possible to record both dopamine cell firing and release through the use of a carbon fibre electrode. In conjunction with the said laboratory, the University of Malta has conducted a number of studies using an animal model of behavioural sensitisation to understand the changes in dopamine firing and release that result from chronic amphetamine administration. The outcome of such studies would seem to suggest that dopamine cell firing in amphetamine-treated animals is biased towards the bursting mode, as stimulation of the cells of origin in the ventral tegmental area results in an increase in DA release in the terminal fields composite with phasic dopamine release. The mechanism for such was suggested to be akin to those involved with LTP, which involves the glutamate system (Muscat, 1997). Subsequently, Wolf and colleagues from the Chicago Medical School have hypothesised that this indeed may be the case following the findings that following amphetamine administration the receptors for glutamate were more sensitive to the excitatory effects of AMPA (Zhang et al., 1997; Giorgetti et al., 2001). However, it was Malenka and colleagues who first demonstrated that LTP could in fact be induced in the VTA following a single cocaine injection (Ungless et al., 2001).

Hyman and Nestler (2001) in their review of the possible mechanisms that lead to changes in the operation of the dopamine system within the reward circuitry suggest that amphetamine via its action on dopamine release and its stimulation of D2 receptors in the VTA inhibits LTD which in turn could account for the alteration in firing mode of dopamine neurons. In addition, in the article "Addicted brain" by Nestler and Malenka that appeared in the February issue of *Scientific American*, they point to two important molecules that may alter dopamine neuronal firing and D2 receptor sensitivity in the first instance and the morphological structure of the reward circuitry involved. The first of these molecules is known as CREB (cyclic AMP response element binding protein) and this causes the synthesis of dynorphin, which is thought to act via opiate receptors to reduce dopamine firing and thus release. This activation normally results following the taking on board of the drug of abuse, which then causes tolerance thus the need to take a larger dose of the drug in question to get the same effect. Following a period of abstinence CREB values decrease but in turn another molecule is activated, namely Delta Fos B, which may in part account for the sensitisation or potentiation of the drug effects that last for a long time. The mechanism through which this molecule is thought to produce its effects lies in the fact that it may generate sprouting among the dopamine neurons and

this serves to further strengthen connections between dopamine neurons and others and this in turn bolsters or amplifies the signals within these pathways. At the moment this is purely speculative but it would appear to be congruent with the fact that treatment of addiction has proved to be difficult.

The upshot of these studies is that these two molecules – namely, CREB and Delta Fos B – or more accurately the balance between them, may provide some insight into dependency. Genetically manipulated mice programmed to produce excessive amounts of Delta Fos B were hypersensitive to drugs of abuse. In addition, “knockout” mice, that have had some gene deleted such as the one responsible for the production of the dopamine transporter, no longer responded to cocaine unlike their counterparts in which such a gene had not been “knocked out” (Giros et al., 1996; Rocha et al., 1998). Recently, however, the use of antisense technology has greatly improved, which means that blunting of gene expression is now short lasting so that one can look at behaviour before inserting antisense material, after and a significant period later. Researchers from the US National Institute of Health and the National Institute of Mental Health have used this new antisense technology to impede production of the dopamine D2 receptor and found that primates were unable to associate cues related to reward delivery. However, following a period of between eleven and nineteen weeks the animals recovered cue-related learning (Liu et al., 2004). Thus the search for molecules, receptors and components thereof, which constitute the functioning of the reward pathway following substance abuse, provides an avenue of opportunity through which one may develop alternate medications and treatment strategies that may then have clinical applications.

4.5 Genetics of dependence

As mentioned above, the study or unravelling of the role of genes in substance dependency continues to develop. Moreover, it was envisaged that with the completion of the Human Genome Project, and that of the chimpanzee, mouse and rat genome as well as drosophila (fruit fly), we would soon have some idea of the extent to which genes play in the development of dependency as well as more importantly which genes confer such a disability. With regard to the first of these, it is suggested that the genetic contribution may be up to 50% for all substances, whereas for heroin it may be up to 70% (Tsuang et al., 2001). It was also realised that dependency is not a single gene disorder, like for example Huntington’s disease in which several repetitions of the code give rise to an abnormal gene on Chromosome 4, but polygenic (results from a number of genes acting in concert and interacting with the environment). As such, unlike rare single gene

disorders, which occur in 1 in 10 000 of the population, substance dependence disorders are much more common in the population and occur in 1 in 100.

Family studies do indeed show that there is a strong affiliation for genetic factors in the development of dependency among relatives of dependent people. It has been estimated that there is an eightfold increase in the risk of developing dependency among relatives irrespective of the substance in question (Bierut et al., 1998; Merikangas et al., 1998). Twin studies also attempt to ascertain the role of genetic factors in substance dependence in that identical twins share the same genetic material and thus should be more alike than fraternal twins or other siblings who are raised under the same roof. The large-scale twin study by Kendler and Prescott in 1998 reported that the heritability of such was between 50% and 80% and that such factors had a larger influence on heavy use and dependence than initiation to use where family environment seemed to have a more important influence (Van de Bree et al., 1998; Kendler, 2001). Adoption studies, on the other hand, seek to disentangle the influence of genetic and environmental factors, in this case substance dependence. Moreover, the studies by Cadoret (1986, 1995) have to a great extent demonstrated the genetic influence on substance dependence, in that adoptees whose biological parents were dependent were more prone to developing substance dependency than their counterparts.

These family, twin and adoption studies do not in themselves resolve the issue of which genes confer dependence vulnerability but they do illustrate quite elegantly that it is transmissible from generation to generation. Candidate gene studies do, however, attempt to locate particular genes that in themselves might not relay dependence vulnerability but together with a number of others are involved in generating the increased propensity to develop dependence.

The major work in relation to the selection of such candidate genes has arisen from work on the reward pathway and the effect such substances of abuse have in the first instance on the neurotransmitters that make up the pathway in question. For example, it has been well documented that these substances target receptors for transmitters released by neurons in the reward pathway and act directly to either potentiate the action of the central key transmitter dopamine, or do so indirectly by enhancing the transmission through dopamine neurons resulting in the increase in dopamine release in the terminal fields of the reward pathway. Thus, cocaine principally acts by inhibiting the dopamine transporter from taking dopamine back into the neuron after it has been released. Heroin, however, acts on mu (μ) receptors which sit on the dopamine neuron and thus facilitate its release. Consequently, the genes for these

particular receptors may be considered as good candidates for the evaluation of substance dependence.

To date there are five characterised dopamine receptors (D1-D5) but for ease of reference these may be broken down into two main families, D1 and D2, which are coupled to what are known as G proteins and produce second messenger molecules in receiving neuron. The D2 gene responsible for coding the said receptor was located on the long arm of Chromosome 11 and was cloned and sequenced in 1990. Studies on the alteration of the D2 gene in dependents has revealed that they may have a predominant form of this receptor, what is known as the A1 allele, which results in a 30% reduction of the said D2 receptor (Noble et al., 1991; Noble, 2000). It is argued that this provides such individuals with susceptibility to dependence as they need the extra stimulation to produce the feel good factor and drugs of abuse would appear to do just that.

Studies of the D1 receptor that can be found on Chromosome 5 would seem to suggest that variations in the code for this receptor, which give rise to a number of different forms, confer susceptibility to dependence (Comings et al., 1997). It has also been suggested that the stimulation of this D1 receptor following cocaine administration results in the activation of a number of other genes, some 100 in total that give rise to products related to other receptors and second messengers found within the neuron (Zhang et al., 2005).

With regard to the dopamine transporter, DAT, a variation of the gene's code does result in an alteration in levels of the transporter within the brain but as yet no studies point to a significant contribution of such a gene in cocaine dependence. This supports the finding from the animal literature where DAT "knockout" mice were not sensitive to the stimulant effects of cocaine but still self-administered cocaine if given the opportunity (Rocha et al., 1998).

There are also other molecules involved with the synthesis of dopamine and in removal of the transmitter after use. The genes responsible for the production of these enzymes could in theory be altered to either limit synthesis and in the latter case metabolise dopamine to a greater extent to more water soluble compounds for excretion in urine, which in turn in both cases would result in the reduced availability of dopamine (Vandenbergh et al., 1997).

As was stated above, heritability for heroin dependence is relatively high (around 70%). In addition, it would appear that opiate use also does not share many common genetic factors with substance dependence and thus would seem to imply that some form of alteration within the brain's

opiate system per se may increase susceptibility. Consequently, candidate gene studies have targeted the receptors for such opiates (for example, heroin) and to date sequencing of the gene for the mu opioid receptor has demonstrated five different variants (Bond et al., 1998). Some studies have suggested that heroin users have a predominance of one form over the other (Szeto et al., 2001) but another failed to find any differences (Franke et al., 2001).

These are just a few examples of the type of genetic variations that may increase the susceptibility to substance dependence; there are many others related to different neurotransmitters that make up the circuitry of the reward pathway. However, such studies were introduced only ten years ago and our understanding of the complexity of interaction between gene and disorder is only just now beginning to take shape. This is also the case with substance dependence where it has been ascertained that it is a polygenic disorder. However, Uhl (2004) from NIDA has lately suggested that at last we seem to be homing in on a number of gene variants found on some 15 small chromosome regions that may provide susceptibility to substance dependence. In addition, to some extent these coexist with psychiatric disorders, such as depression and personality disorders. It is more likely to find substance dependence among these two psychiatric conditions than in the others that prevail.

5. NOVEL METHODOLOGIES

5.1 Imaging techniques

The most exciting advances in recent years revolve around the development of imaging techniques to visualise brain function. Previously, identification of a region of the brain involved, in particular brain disorder, was only possible using histological techniques following the death of a patient. Consequently, the introduction of brain scanners and the accompanying computer technology has made it possible to examine brain activity in patients and healthy individuals undergoing tests of cognitive performance.

CAT scans (computerised axial tomography) still rely on the use of a narrow X-ray beam that is transmitted across the head of the patient. Some of these rays are absorbed by the brain tissue and some are not and these differences are then detected and displayed as an image, a brain slice, on the computer. The resolution is of the order of several millimetres.

A major leap forward, however, occurred with the development of magnetic resonance imaging (MRI) and the accompanying computer technology. MRI identifies brain tissue based on chemical composition. Different energies are emitted when the brain is placed in a strong magnetic field and activated by a brief radio frequency pulse. Images, as with CAT scans, are produced as a sequential series of slices with much better resolution.

To date, functional MRI (fMRI) is the most advanced and most powerful tool in the context of imaging technology. It is primarily used to detect increased activity of nerve cells in regions of the brain. It works by detecting how much oxygen is being used up by the cells when there are changes in the magnetic resonance signal, a process described as blood oxygen level dependent (BOLD). Three major advances have arisen with the introduction of the use of such imaging: it is possible to do repeated observations on the same patient or healthy volunteer as no invasive materials are used (see PET below); spatial resolution is of the order of between 2 and 3 millimetres; and, finally, temporal resolution is just a few seconds and thus it is possible to undertake online monitoring of brain activity while the subject performs a cognitive task.

Positron emission tomography (PET), also a recent advance, does not have the same advantages offered by fMRI but it may be used to monitor nerve cell activity through the use of radioactive substances. In effect, PET maps the distribution of a radioactive labelled substance that has been injected intravenously into the subject. Radioactive substances

emit positively charged particles, which then collide with negatively charged ones, resulting in the release of energy which is detected and visualised as a colour image on a monitor. It has been used to a great extent to detect receptors in the brain such as those that may be involved for example in the effects of cocaine and amphetamine in healthy and drug dependent individuals (see Volkow and Drevets above). Like fMRI, PET may also be used to monitor neural activity by determining the rate of glucose metabolism by using a labelled marker 2-DG in healthy subjects undergoing cognitive function tests. (For further information see Huettel et al., 2004; Raichle, 1994.)

5.2 Techniques to detect neurotransmitter and electrical activity: microdialysis and electrophysiological techniques

Di Chiara and colleagues in Cagliari were the first to demonstrate that most drugs of abuse cause the release of the neurotransmitter dopamine from the ventral striatum. They were able to do so using the technology known as microdialysis. Microdialysis enables the collection of brain neurotransmitters released from specific brain sites in a living animal, as opposed to measures carried out in a test-tube. Moreover, the technique applied by the Cagliari group makes use of a horizontal probe or cannula as opposed to a vertical one.

The cannula consists of a length of tubing, which is made permeable at a particular point along its length. This in turn is inserted into a specific region of the brain under anaesthesia using stereotaxic co-ordinates. Following recovery, artificial cerebrospinal fluid (ACSF) is slowly pumped down the cannula permitting an exchange between ACSF and brain fluids containing the neurotransmitters. Recordings can be made for up to eight or twelve hours at a stretch, in which samples may be collected every two to five minutes and then analysed offline using chromatography techniques such as high performance liquid chromatography (HPLC).

Electrical recordings of nerve cell activity may be achieved by implanting microelectrodes in specific brain regions to record the combined electrical response of thousands of neurons. Alternatively, single unit recordings may be used to record details from a specific type of nerve cell following implantation of a microelectrode into that cell. Intracellular recording has been used to demonstrate that cells may operate in different modes, for example the dopamine system using a single spiking mode with a firing frequency of about 5 Hz and also a bursting mode where the frequency of firing can increase to some 20 spikes per second. Extracellular recording can also be used to monitor the response of individual nerve cells under different conditions but this

involves placing the microelectrode next to the nerve cell rather than inside it.

Fast cyclic voltammetry (FCV) is the most advanced technology which combines both the detection of neurotransmitter and nerve cell activity in real time in behaving animals. It involves the use of a fine carbon fibre microelectrode of between 7 and 15 microns in diameter, which enables the detection of neurotransmitters in the brain as changes in the current flow through the tip. If used as a conventional microelectrode, then it may be used in tandem to measure electrical activity of the same cell over periods of some fifteen milliseconds, which is markedly less than those required for microdialysis. The technique has been developed by J. Millar from the Neurotransmission Laboratory at the Queen Mary and Westfield College, University of London (Millar et al., 1992; Stamford et al., 1993). In a joint venture with PD systems the Millar voltammeter, as it has come to be known, has been made available on the market. Lately, the use of fast cyclic voltammetry has been used successfully to demonstrate in real time (100 milliseconds) the phasic release of dopamine as animals seek the cocaine lever (Phillips et al., 2003).

5.3 Techniques to quantify and visualise target molecules in the brain

One of the newest methods to identify and measure receptors and other molecules in the brain is the technology that involves the production of an antibody. Synthesis of an antibody by white blood cells is the normal response of the immune system when attacked by a foreign body, an antigen. Through this immune response one may create antibodies by injection of a molecule to be studied into the animal, followed by blood sample collections some hours later in order to harvest the antibodies produced.

The very same concept has been used to create a cocaine vaccine known as TA-CD. Clinical trials in the United States have been encouraging in that 50% of patients stayed off cocaine for six months while receiving the vaccine. The vaccine is thought to work by mopping up any cocaine that has been introduced into the body and thus preventing it from reaching the brain and producing the high. However, the vaccine itself has no effects on the craving that ensues following the withdrawal of cocaine in dependents undergoing treatment. It has been suggested that best use of the vaccine will be in relapse prevention.

Immunocytochemistry (ICC) again takes advantage of the antigen-antibody response to identify brain molecules following the preparation of brain tissue which is first removed and hardened using a preservative. The antibody produced is usually tagged to another molecule that glows

when exposed to light and thus it is possible to view the brain slice under a fluorescence microscope and observe which areas of the brain contain the antigen.

Like immunocytochemistry, *in situ* hybridisation (ISH) provides the opportunity to locate a brain molecule but this time it seeks to identify those nerve cells that are making it by targeting specific messenger RNA molecules that provide the instructions for its production. The method can be used, for example, to detect whether changes in the synthesis of the brain opioid peptides, such as enkephalin, are effected following heroin use.

Whereas ISH hones in on one piece of messenger RNA responsible for the synthesis of one molecule, DNA micro-arrays are able to provide information on several thousand genes and their status, that is, are they switched on or off following some treatment and thus possibly responsible for the cellular response. This newest of technologies is based on the preparation of specific DNA sequences, some 1 000 to 20 000, which can be supported by a matrix on a chip the size of a fingernail.

Other novel technologies that have emerged on the DNA front include the ability to eliminate a particular gene to produce what are known as “knockout” mice. In addition, it is also possible to replace one gene with another to produce a transgenic mouse. In both cases these manipulations are not reversible but now it would appear that silencing genes for a certain period of time is the way forward. Antisense technology provides such an opportunity in that specific messenger RNA molecules may be targeted and thus degraded for a short while, which means that it is possible to observe behaviour before and after degradation.

Newer technologies in transgenics allow specific cell lines to be created that express fluorescent proteins (YFP, GFP and other spectral variants) under control of a specific promoter that helps to identify and study distinct populations of cells under various fluorescent microscopy techniques. This technique represents a substantial improvement on existing techniques as it is not sensitive to potential changes in specific epitopes (cellular components) and allows for live imaging of brain slices and intact brain *in vivo*.

Multiphoton fluorescence microscopy is a powerful research tool that combines the advanced optical techniques of laser scanning microscopy with long wavelength multiphoton fluorescence excitation to capture high-resolution, three-dimensional images of specimens tagged with highly specific fluorophores. Multiphoton microscopy features attractive

advantages over confocal microscopy for imaging living cells and tissues with three-dimensionally resolved fluorescence imaging. Two-photon excitation, which occurs only at the focal point of the microscope, minimises the photobleaching and photodamage that are the ultimate limiting factors in imaging live cells. This advantage allows investigations on thick living tissue specimens that would not otherwise be possible with conventional imaging techniques.

The recent discovery of RNA interference (RNAi) has revolutionised biological research and now holds promise as a potential therapy for human diseases. Scientists have succeeded in using RNAi to suppress dominant disease genes *in vitro*; in some cases, this suppression has been allele-specific, silencing the diseases-causing allele while maintaining expression of the normal allele. The challenge now is to bring this powerful technology *in vivo* to animal models to suppress disease genes and correct disease phenotypes.

At present, scientists are exploring viral techniques that allow specific gene expression in animal models. The development of viral vectors as tools for gene delivery *in vivo* has made it possible to manipulate gene expression in cell-specific, region-specific and temporally-defined manners. Addition of fluorescent reporter genes makes it possible to visualise cells expressing the transgene in living or fixed tissue.

Several non-replicating viral vectors have been characterised based on transduction efficiency, latency and duration of gene expression, toxicity and immunogenicity, and packaging capacity. Modifications can be made to these viral vector systems to optimise *in vivo* applications. For example, inclusion of cell-specific promoters makes it possible to manipulate gene expression in certain cell populations. *In vivo* delivery of cell-specific viral vectors not only has significant implications for gene therapy but, by including a reporter gene, also provides a means to visualise transduced cells *in situ*.

6. DEVELOPMENTS AND CONSIDERATIONS

This final section looks at the possible implications of the current state of research in the drug field from a biomedical, or more accurately, a neuroscience perspective. The introduction raised questions as to why certain people use drugs in the first place and also why some become dependent while others do not. It was also asked whether an understanding of the brain's mechanisms for dependence and the susceptibility to dependence would provide the potential to develop novel treatments. It would be fair to state that research in this area is going through an exciting phase and the results thereof should be considered from three points of view, namely:

1. those that concern the overall framework in which the science is conducted in relation to society;
2. those that arise from research that has a direct bearing on society such as ethical issues;
3. those that concern the neuroscience research fraternity itself.

6.1 Overall framework

Firstly, it is now acknowledged by society in general that drug use does lead to dependence in a number of people but not all. The latest findings (Anthony et al., 1994; SAMHSA, 2003) would also seem to support this, in that for those who have used a drug at least once in their lifetime the probability of becoming dependent has been estimated to be:

23% for heroin;
17% for cocaine;
11% for stimulants other than cocaine;
9% for cannabis.

It is also clear that the substantial funding for much of the research conducted in the neuroscience of drug use is to be found in the United States with the likes of the National Institute on Drug Abuse (NIDA), the National Institute for Health (NIH) and the National Institute for Mental Health (NIMH). From a European perspective, a number of countries have research institutions in place that provide funds for projects in this particular area such as the Medical Research Council in the UK, INSERM in France and the CNR in Italy. At an EU level, the Framework Programme provides limited funds in this specific area for added value in the areas of genetics as witnessed in the current programme known as the 6th Framework Programme.

Taken together in the context of the launch of the EU Drug Strategy (2005-13) and the accompanying Drug Action Plan, it would appear timely that the next Framework Programme to be launched in 2007 does indeed take on board requests for funds for research in the drug field.

It is also worth noting that it is not only basic research that needs to be taken into consideration but also the transfer of knowledge to big industry and small and medium-sized enterprises to support the generation of novel treatments, as for example the cocaine vaccine developed by Xenova.

On the policy front at national level, the UK has provided an example of how research information may be used to guide drug policy in the future. The Foresight Brain Addiction and Drugs Project was launched in 2003 by the Ministerial Committee on Science Policy. Its main aim is to put together an overview of how our scientific advances will possibly change our understanding of addiction and the use of psychoactive substances over the next twenty years. The basic imperative is to better manage the use of psychoactive substances from the standpoint of the individual, community and society. As such the project will attempt to look at psychoactive substances, physical interventions, genetics, behavioural interventions, social and economic aspects, regulation and advances in testing. Ethical and economic issues that arise will also be taken into consideration. The outcome will be take the form of “state of science reviews” that will be conducted by scientists from neuroscience, psychology, psychiatry, social sciences and economics, as well as clinicians, research funders and policy makers (see www.foresight.gov.uk). The laboratories of Cambridge (Everitt) and St Georges Hospital, London (Drummond), are actively participating in the project.

6.2 Ethical issues

In relation to the scientific and technical advances being made in the area of drug research and further afield, a number of ethical issues need to be highlighted. TA-CD or the cocaine vaccine is probably the best place to initiate such considerations. Overall it would appear that, to date, the success of the limited clinical trials suggests that a viable treatment will be available for cocaine dependents. The problems or discussions that should come to the fore are the use of the vaccine in other situations, such as for example where adolescents are considered to be at risk of developing cocaine dependency. Do we vaccinate all young people with increased vulnerability? These issues need to be widely discussed and public opinion should then be taken into consideration before introducing use regulation and availability on the open market.

Clinical trials with new compounds also need to be aired from the perspective of the best way to proceed. Do healthy volunteers continue to receive the compound to show that it produces no main effects and

has few or no side-effects? In addition, do a group of dependents receive a placebo, a solution with no active ingredient, to be compared with the dependents who actually receive the new compound. Which of the dependents are to be selected to receive the new treatment? These are just some issues that continue to plague clinical trials and need to be resolved in the near future.

Genetic studies would also seem to imply that in the not too distant future we should have a good understanding of the “risky genes” that give rise to an increased vulnerability to dependence. This in itself would appear to provide prevention practitioners with the necessary evidence base from which it would be possible to target the at-risk groups. Moreover, what does this imply for such groups from the point of view of the privacy of the individual, workplace, insurance, etc.

Stem cell research and the means through which such cells are obtained, namely embryos and umbilical cords, to produce cell lines for study, has also been a topic of controversy and heated political debate over the last few months. Moreover, in principle the scientific community believes that embryonic stem cells may be used to generate any cells in the body that have degenerated but as yet this is not possible. From a dependency point of view it may be that in the future one may want to insert such cells into the reward pathway to alter the wiring of the system and therefore the way it functions. What embryos if any are to be cultured to produce such cells for insertion into other individuals?

Manipulation of brain function and thus behaviour is also now possible through the insertion of electrodes into the brain. These electrodes operate on a similar principle to that of a cardiac pacemaker in that they provide electrical stimulation to the tissue of interest. Transmagnetic stimulation is also a new technology which provides a non-invasive means to stimulate the brain. Do all these new techniques receive approval from the public at large, and have the implications of the introduction of such treatments been evaluated from the standpoint of the individual, community and society?

These types of ethical questions are also applicable to research into the use of psychoactive substances. The risk of dependency for them is less than that for tobacco or for that matter alcohol, yet the use of both these substances is permitted by society, whereas psychoactive substances are prohibited. In sport, one may also ask why substances are banned when they may be considered as a short cut, that is reducing training to achieve the same effects. This happens in other areas such as genetic research where genes are tampered with so as to produce crops and fruit with particular characteristics to suit needs which have either been nurtured or developed naturally. In a sense we may have speeded up

the clock in the same way that the sportsman/woman uses substances to achieve the same aims without the months of training. It is society that will have to make decisions based on the balance between the benefits and the harms that result from the use of such drugs, and again in the context of the individual, community and society at large. Neuroscience should in part be able to provide some of the evidence for such considerations.

6.3 Neuroscience research community

What appears to be a major positive development from a neuroscience perspective is the moving away from strict demarcations or the softening of the boundaries between the various disciplines. The emergence of social cognitive neuroscience would appear to be a prime example of this evolution. If one wants to conduct research on a complex issue such as human behaviour in all its forms then a multidisciplinary approach is the way forward. If such a goal is to be achieved then the universities in Europe will need to provide the relevant basic degrees through which it will be possible to train students in a number of areas leading to a new type of qualification. This is probably more applicable to postgraduate study where there should be the possibility of conducting research in the these new dynamic areas by providing more than one supervisor/mentor with expertise in more than one field. Therefore, in the future we will have highly qualified scientists hailing from the merged disciplines as well as those from independent disciplines.

As far as providing the institutional structure through which this may be achieved, the EU has moved ahead with the Bologna Process (www.aic.lv/ace/ace_disk/Bologna/about_bol.htm) and has also launched a European Masters Degree Scheme under its Socrates Programme. It is hoped that this will encourage a number of universities to pool their different areas of expertise under an umbrella title of multidisciplinary study. This should enable students to participate in the different modules on offer throughout Europe, which will initiate such an endeavour. To date some 50 masters programmes are being designed and their curricula formulated for the launch of the European Masters Programme in 2006 and 2007.

Finally, it would appear that our understanding of the neuroscience of drug use among the neuroscientific community and the question as to why some become drug dependent and others do not could probably be narrowed down to two models, the plasticity model and the genetic model (Hiroi and Agatsuma, 2005).

7. GLOSSARY

Allele: one of a possible number of different versions of the genetic code at a particular location that gives rise to the same trait.

Amygdala: a structure located in the anterior portion of the medial temporal lobe; the amygdala is a principal component of the limbic system and is involved in emotion, cognition and the regulation of autonomic processes.

Antisense technology: involves a methodology through which it is possible to prevent the production of a protein by using an RNA sequence that is complimentary to a specific mRNA.

Chromosome: a DNA molecule and associated proteins. Chromosomes carry the genetic information of the organism. In humans, each cell carries 22 identical pairs of autosomal chromosomes and a pair of sex chromosomes, XX female, XY male.

Classical conditioning: or Pavlovian conditioning is a type of associative learning. Ivan Pavlov described the learning of conditioned behaviour as being formed by pairing two stimuli, one the unconditional stimulus which normally evoked the response with a neutral stimulus that did not, to condition an animal into giving a similar response in the presence only of the neutral stimulus. Pavlov's dogs would, following conditioning, salivate at the ringing of a bell if this had been concurrently rang on the presentation of food during the conditioning phase.

Cortex: highly convoluted superficial grey matter of the cerebral hemispheres organised into four lobes: frontal, temporal, parietal and occipital. The circuitry of the cerebral cortex serves to amplify thalamic and corticocortical inputs, compute new functional properties, and communicate output to other cortical areas and subcortical structures. It is thought to possess the most complex processing to enable the highest intellectual functioning.

Dendrite: a tree-like extension of the nerve cell body that receives signals from other nerve cells.

Dependency: in relation to drug dependency, is a condition in which the body requires the drug to function appropriately. A test of dependency involves the withdrawal of the drug which in turn results in physical signs opposite to those produced by the drug, withdrawal of heroin results in intense pain.

Dopamine transporter: a protein molecule that is responsible for clearing the chemical neurotransmitter dopamine from its site of action at the synapse and returning it to the neuron for recycling.

Dorsal striatum: subcortical part of the brain that forms the part of the basal ganglia primarily responsible for its gating functions in relation to the selection of the most appropriate action in order to achieve the required goal. Also major terminal projection site of the dopamine system, dysfunction of which results in Parkinson's disease.

Fluorophore: is a small molecule or a component of a larger molecule that can be excited by light to fluoresce.

G proteins: short for guanine nucleotide binding proteins, are receptor-coupled proteins that bind guanine nucleotides and activate intracellular second messenger systems.

Gene: the basic unit of heredity; a section of DNA coding for a particular trait.

Genome Project: the successful attempt to unravel the genetic code that is found in our DNA that constitutes the 30 000 genes that sit on our 23 pairs of chromosomes.

Glutamate system: the main excitatory neurotransmitter system found within the brain, normally involved in learning and memory. Under certain circumstances it can be an excitotoxin and appears to cause nerve cell death in a variety of neurodegenerative disorders.

Instrumental learning: or operant conditioning, results when a response is followed by some consequence, for example the delivery of a reward which then changes the future probability of that response. Both positive and negative reinforcement lead to an increase in the probability of response as the former is associated with the receiving of reward, while the latter with the prevention of the delivery of an aversive stimulus.

Lateral intraparietal cortex: that part of the parietal cortex responsible for processing related to value-based decisions.

Lesion: refers to a non-specific term relating to abnormal tissue in the brain. It can be caused by any disease process including trauma (physical, chemical, electrical), infection, neoplasm, metabolic and autoimmune and also experimentally induced by physical, chemical or electrical means.

Long-term depression (LTD): a brain process through which communication between nerve cells is dampened. The molecular mechanism giving rise to such is thought ultimately to involve a lowering of calcium availability that may in turn result in reductions of postsynaptic receptor density as well as reductions in presynaptic release of the neurotransmitter. LTD in the hippocampus for example may be important for the clearing of old memory traces.

Long-term potentiation (LTP): a brain process through which communication between nerve cells is strengthened. The molecular mechanism is thought to involve an elevation of calcium which in turn may give rise to an increase in postsynaptic receptor density and presynaptic neurotransmitter release. More long-term changes also involve gene activation. Such synaptic plasticity provides the foundation for a highly adaptable nervous system. Most neuroscientific learning theories regard long-term potentiation and its opposing process, long-term depression, as the cellular basis of learning and memory.

Neurotransmitter: a molecule such as dopamine or enkephalin that is released from an axon terminal (often by the arrival of an impulse), diffuses across a narrow extracellular space, and binds with a receptor on the surface of the postsynaptic cell. (These three parts are collectively called the synapse.) A total of some 100 of these neurotransmitters have been identified over the years, and a given axon terminal may release more than one kind.

Pharmacogenomics: is a new emerging discipline within the field of pharmaceuticals that deals principally with the influence of genetic variation in drug response.

Phasic activity: refers to the activity of nerve cells which varies over time, it is transient.

Plasticity: refers to structural or functional changes that occur in the central nervous system.

Polymorphism: having multiple alleles of a gene usually expressing a different form of a trait within a population.

Receptor: refers to a specialised molecule within or on the surface of a cell that serves as a recognition or binding site for neurotransmitters, antigens, antibodies, or other cellular or immunological components. This selective binding causes a change in the activity of the cell.

Reward circuitry: or commonly referred to as the reward pathway within the brain which is related to producing feelings of pleasure

following some behaviour or that artificially induced by the drugs of abuse.

Second messengers: are molecules used in signal transduction to relay signals within a nerve cell. They are synthesised or released by specific enzymatic reactions, usually as a result of an external signal such as a neurotransmitter activating a specific receptor on the cell surface of the receiving neuron. There are three basic types of second messenger molecules, as exemplified by diacylglycerol, cyclic-AMP and the gas, nitric oxide (NO).

Stem cells: are non-differentiated immature cells that give rise to specific, specialised and thus fully differentiated cells. Stem cells are a promising new therapeutic approach to treating brain disorders.

Stereotaxic co-ordinates: used to precisely locate the brain area into which one wants to insert a cannula or electrode for injection, lesioning or recording.

Superior temporal sulcus: is thought to play a role in the integration of a number of different sensory inputs as well as, more specifically, processing of complex visual stimuli comprising of facial movements, hand actions and body movements.

Synapse: specialised structure or junction between nerve cells through which a signal, usually via a neurotransmitter, is transmitted from one nerve cell to another.

Tonic activity: refers to sustained activity of nerve cells, opposite to that of phasic activity.

Ventral tegmental area (VTA): is a midbrain structure that lies close to the substantia nigra and like it is rich in dopamine cell bodies that give rise to the dopamine projections that terminate in the nucleus accumbens or ventral striatum and the frontal cortex. The VTA forms an integral part of the reward pathway, thus the pleasure system, and is intimately involved in theories of drug addiction.

8. REFERENCES

- Abu-Akel, A. (2003). "A neurobiological mapping of theory of mind", *Brain Research Reviews*, 43, 29-40.
- Ahmed, S.H. and Koob, G.F. (2005). "Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function", *Psychopharmacology*, 180, 3, 473-490.
- Allport, A. (1985). "The historical background of social psychology", in Lindzey, G. and Aronson, E. (eds.), *Handbook of social psychology*, Random House, New York, 1-46.
- Anthony, J.C., Warner, L.A. and Kessler, R.C. (1994). "Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey", *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 2, 244-268.
- Barracough, D.J., Conroy, M.L. and Lee, D. (2004). "Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game", *Nature Neuroscience*, 7, 404-410.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. and Lee, G.P. (1999). "Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making", *Journal of Neuroscience*, 19, 13, 5473-5481.
- Berridge, K.C. and Robinson, T.E. (2003). "Parsing reward", *Trends in Neuroscience*, 9, 507-513.
- Bierut, J.L., Dinwiddie, S.H., Begleiter, H., Crowe, R.R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J.I. Jr., Porjesz, B., Schuckit, M.A. and Reich, T. (1998). "Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the collaborative study on genetics of alcoholism", *Archives of General Psychiatry*, 55, 11, 982-988.
- Bond, C., La Forge, K.S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L., Gong, J., Schluger, J., Strong, J.A., Leal, S.M., Tischfield, J.A., Kreek, M.J. and Yu, L. (1998). "Single nucleotide polymorphism in the human mu-opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction", *Proceeding of the National Academy of Science*, 95, 9608-9613.
- Brothers, L. (1990). "The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain", *Concepts in Neuroscience*, 1, 27-51.
- Cadore, R.J., Troughton, E., O'Gorman, T.W. and Heywood, E. (1986). "An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse", *Archives of General Psychiatry*, 43, 12, 1131-1136.
- Cadore, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., Woodworth, G. and Stewart, M.A. (1995). "Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse", *Archives of General Psychiatry*, 52, 1, 42-52.

Cardinal, R.N. (2003). "Succumbing to instant gratification without the nucleus accumbens":

www.sciencemag.org/feature/data/prizes/eppendorf/eppenprize.shtml

Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Lakmali Sugathapala, C., Robbins, T.W. and Everitt, B.J. (2001), "Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core", *Science*, 292, 2499-2501.

Cardinal, R.N., Winstanley, C.A., Robbins, T.W. and Everitt, B.J. (2004). "Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 33-50.

Carter, B.L. and Tiffany, S.T. (1999). "Cue reactivity and the future of addiction research", *Addiction*, 94, 3, 349-351.

Chiauzzi, E.J. and Liljegren, S. (1993). "Taboo topics in addiction treatment. An empirical review of clinical folklore", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 10, 3, 303-316.

Comings, D.E., Gade, R., Wu, S., Chiu, C., Dietz, G., Muhleman, D., Saucier, G., Ferry, L., Rosenthal, R.J., Lesieur, H.R., Rugle, L.J. and MacMurray, P. (1997). "Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors", *Molecular Psychiatry*, 2, 1, 44-56.

De Wit, H. (2000). "Laboratory-based assessment of alcohol craving in social drinkers", *Addiction*, Supplement 2, S165-169.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association, Washington, DC, 4th edition, revised version, 2000.

Di Chiara, G., Bassareo, V., Fenu, S., De Luca, M.A., Spina, L., Cadoni, C., Acquas, E., Carboni, E., Valentini, V. and Lecca, D. (2004). "Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection", *Neuropharmacology*, 47, 227-241.

Dorris, M.C. and Glimcher, P.W. (2004). "Activity in posterior parietal cortex is correlated with the relative subjective desirability of action", *Neuron*, 44, 365-378.

Drevets, W.C., Gautier, C., Price, J.C., Kupfer, D.J., Kinahan, P.E., Grace, A.A., Price, J.L. and Mathis, C.A. (2001). "Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria", *Biological Psychiatry*, 49, 2, 81-96.

Drevets, W.C., Price, J.C., Kupfer, D.J., Kinahan, P.E., Lopresti, B., Holt, D. and Mathis, C. (1999). "PET measures of amphetamine-induced dopamine release in ventral versus dorsal striatum", *Neuropsychopharmacology*, 6, 694-709.

Drummond, D.C. (1990). "The relationship between alcohol dependence and alcohol related problems in a clinical population", *British Journal of Addiction*, 85, 3, 357-366.

Drummond, D.C. (2000). "What does cue-reactivity have to offer clinical research?", *Addiction*, Supplement 2, S129-144.

Everitt, B.J., Dickinson, A. and Robbins, T.W. (2001). "The neuropsychological basis of addictive behaviour", *Brain Research Reviews*, 36, 2-3, 129-138.

Franke, P., Wang, T., Nothen, M.M., Knapp, M., Neidt, H., Albrecht, S., Jahnes, E., Propping, P. and Maier, W. (2001). "Nonreplication of the association between mu-opioid receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence", *American Journal of Medical Genetics*, 105, 114-119.

Frith, C.D. and Frith, U. (1999). "Interacting minds – A biological basis", *Science*, 286, 1692-1695.

Frith, C.D. and Wolpert, D.M. (2004). *The neuroscience of social interaction: decoding, imitating and influencing the action of others*, Oxford University Press, Oxford, ISBN: 0-19-852925-2.

Giorgetti, M., Hotsenpiller, G., Ward, P., Teppen, T. and Wolf, M.E. (2001). "Amphetamine-induced plasticity of AMPA receptors in the ventral tegmental area: effects on extracellular levels of dopamine and glutamate in freely moving rats", *Journal of Neuroscience*, 21, 6362-6369.

Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Whightman, R.M. & Caron, M.G. (1996). "Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter", *Nature*, 379, 606-612.

Goto, Y. and Grace, A.A. (2005a). "Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behaviour", *Nature Neuroscience*, 8, 6, 805-812.

Goto, Y. and Grace, A.A. (2005b). "Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitisation", *Neuron*, 47, 2, 255-266.

Grace, A.A. (1991). "Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia", *Neuroscience*, 41, 1, 1-24.

Grace, A.A. and Bunney, B.S. (1984a). "The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing", *Journal of Neuroscience*, 4, 11, 2866-2877.

Grace, A.A. and Bunney, B.S. (1984b). "The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing", *Journal of Neuroscience*, 4, 11, 2877-2890.

Grant, S., Contoreggi, C. and London, E.D. (1997). "Drug abusers show impaired performance on a test of orbitofrontal function [abstract]", *Soc Neurosci Abstr*, 23, 1943.

Hartnoll, R. (2004). *Drugs and drug dependence: linking research, policy and practice – Lessons learned, challenges ahead*, Council of Europe Publishing, Strasbourg, ISBN 92-871-5490-2.

Heath, R.G. (1962). "Electrical self-stimulation of the brain in man", *American Journal of Psychiatry*, 120, 571-577.

Hiroi, N. and Agatsuma, S. (2005). "Genetic susceptibility to substance dependence", *Molecular Psychiatry*, 10, 336-344.

Huettel, S.A., Song, A.W. and McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Imaging*. Sunderland, MA, Sinauer Associates.

Hyman, S.E. and Malenka, R.C. (2001). "Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence", *Nature Neuroscience Reviews*, 2, 695-703.

International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, World Health Organization, 2003.

Katz, J.L. and Higgins, S.T. (2003). "The validity of the reinstatement model of craving and relapse of drug use", *Psychopharmacology*, 68, 1-2, 21-30.

Kendler, K.S. (2001). "Twin studies in psychiatric disorders", *Archives of General Psychiatry*, 58, 1005-1014.

Kendler, K.S. and Prescott, C.A. (1998). "Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins", *British Journal of Psychiatry*, 173, 345-350.

Koob, G.F. and Le Moal, M. (1997). "Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation", *Science*, 278, 52-58.

Korf, D.J., Gamella, J.F., Moskalewicz, J., O'Gorman, A., Olsson, B., Uhl, A. and Wouters, M. (2005). "Social drug research in Europe: current themes and future developments", in Kraus, L. and Korf, D.J. (eds.), *Research on drugs and drug policy from a European perspective*, Pabst science publishers, Lengerich, Germany, 17-34.

Kupfer, D.J., First, M.B. and Regier, D.A. (2002). *A research agenda for DSM-V*, American Psychiatric Association, Washington, DC, ISBN: 0-89042-292-3.

Liu, Z., Richmond, B.J., Murray, E.A., Saunders, R.C., Steenrod, S., Stubblefield, B.K., Montague, D.M. and Ginns, E.I. (2004). "DNA targeting of rhinal cortex D2 receptor protein reversibly blocks learning of cues that predict reward", *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 101, 12336-12341.

Marlatt, G.A. (1996). "Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model", *Addiction*, 91, supplement, S37-49.

Merikangas, K.R., Stolar, M., Stevens, D.E, Goulet, J., Preisig, M.A., Fenton, B., Zhang, H., O'Malley, S.S. and Rounsaville, B.J. (1998). "Familial transmission of substance use disorders", *Archives of General Psychiatry*, 55, 973-979.

Millar, J., Palij, P., Davidson, C., Jorm, C.M. and Stamford, J.A. (1992). "Simultaneous single unit recording and fast cyclic voltammetry in brain slices", *British Journal of Pharmacology*, 107, 293P.

Muscat, R. (1997). "The role of the mesolimbic dopamine system in the expression of behavioural sensitisation", *Life Chemistry Reports*, 15, 77-88.

Nestler, E.J. and Malenka, R.C. (2004). "The addicted brain", *Scientific American*, 290, 3, 78-85.

Niaura, R., Abrams, D.B., Monti, P.M. and Pedraza, M. (1989). "Reactivity to high risk situations and smoking cessation outcome", *Journal of Substance Abuse*, 1, 4, 393-405.

Noble, E.P. (2000). "Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review", *European Psychiatry*, 15, 79-89.

Noble, E.P., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A. and Sheridan, P.J. (1991). "Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism", *Archives of General Psychiatry*, 48, 648-654.

O'Brien, C.P., Childress, A.R., Ehrman, R. and Robbins, S.J. (1998). "Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion", *Psychopharmacology*, 12, 1, 15-22.

O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., McGlone, F. and Botwell, R. (2001). "The representation of pleasant and aversive taste in the human brain", *Journal of Neurophysiology*, 85, 1315-1321.

O'Doherty, J., Winston, J., Critchley, H., Perrett, D., Burt, D.M. and Dolan, R.J. (2003). "Beauty in a smile: the role of medial orbital frontal cortex in facial attractiveness", *Neuropsychologia*, 41, 147-155.

Ochsner, K.N. and Lieberman, M.D. (2001). "The emergence of social cognitive neuroscience", *American Psychologist*, 717-734.

OECD (2002). *Understanding the brain: towards a new learning science*, OECD Publications, Paris, ISBN: 92-64-19734-6.

Petraitis, J., Flay, B.R. and Miller, T.Q. (1995). "Reviewing theories of adolescent substance use: organizing pieces in the puzzle", *Psychological Bulletin*, 117, 67-86.

Petry, N.M., Bickel, W.K. and Arnett, M. (1998). "Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts", *Addiction*, 93, 5, 729-738.

Phillips, P.E.M., Stuber, G.D., Helen, M.L.A.V., Whightman, R.M. and Carelli, R.M. (2003). "Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking", *Nature*, 422, 614-618.

Presidential Proclamation 6158 (1990). "Decade of the Brain", Library of Congress, USA.

Raichle, M.E. (1994). "Images of the mind: studies with modern imaging techniques", *Annual Review of Psychology*, 45, 333-356.

Rocha, B.A., Fumagelli, F., Gainetdinov, R.R., Jones, S.R., Ator, R., Giros, B., Miller, G.W. and Caron, M.G. (1998). "Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice", *Nature Neuroscience*, 1, 2, 132-137.

Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldachino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wyne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J.F., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W. (1999). "Dissociable effects in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms", *Neuropsychopharmacology*, 20, 4, 322-339.

Schultz, W. (1998). "Predictive reward signal of dopamine neurons", *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.

Schultz, W., Dayan, P. and Montague, P. (1997). "A neural substrate of prediction and reward", *Science*, 275, 1593-1599.

Society for Neuroscience (2002). *Brain facts: a primer on the brain and nervous system*, Washington, DC, ISBN: 0-916110-00-1.

Stamford, J.A., Palij, P., Davidson, C., Jorm, C.M. and Millar, J. (1993). "Simultaneous 'real-time' electrochemical and electrophysiological recording in brain slices with a single carbon fibre microelectrode", *Journal of Neuroscience Methods*, 50, 279-290.

Stolerman, I. (1992). "Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms", *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 170-176.

Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMHSA) (2003). *Results from the 2002 National Survey on Drug Use and Health: national findings*, NHSDA Series H-22, DHHS Publication No. SMA 03-3836, Office of Applied Studies, Rockville, MD.

Sugrue, L.P., Corrado, G.S. and Newsome, W.T. (2004). "Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex", *Science*, 304, 1782-1787.

Sugrue, L.P., Corrado, G.S. and Newsome, W.T. (2005). "Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making", *Nature Neuroscience Reviews*, 6, 363-375.

Szeto, C.Y., Tang, N.L., Lee, D.T. and Stadlin, A. (2001). "Association between mu-opioid receptor gene polymorphism and Chinese heroin addicts", *Neuroreport*, 12, 1103-1106.

Tsuang, M.T., Bar, J.L., Harley, R.M. and Lyons, M.S. (2001). "The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned", *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 267-279.

Uhl, G.R. (2004). "Molecular genetics of substance abuse vulnerability: remarkable recent convergence of genome scan results", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 1-13.

Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C. and Bonci, A. (2001). "Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons", *Nature*, 411, 583-587.

Vandenbergh, D.J., Rodriguez, L.A., Hivert, E., Schiller, J.H., Villareal, G., Pugh, E.W., Lachman, H. and Uhl, G.R. (2000). "Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene", *American Journal of Medical Genetics*, 96, 678-683.

Van den Bree, M.B., Svikis, D.S. and Pickens, R.W. (1998). "Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders", *Drug and Alcohol Dependence*, 49, 177-187.

Vanderschuren, L.J.M.J. and Everitt, B.J. (2004). "Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration", *Science*, 305, 1017-1019.

Volkow, N., Fowler, J.S. and Wang, G.J. (2004). "The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies", *Neuropharmacology*, 27, 3-13.

Volkow, N., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Chen, A.D., Dewey, S.L. and Pappas, N. (1997). "Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects", *Nature*, 386, 830-833.

Willner, P., Sampson, D., Papp, M., Phillips, G. and Muscat, R. (1991). "Animal models of anhedonia", in Simon, P., Soubrie, P. and Widlocher, D. (eds.), *Animal models of psychiatric disorders*, Vol. 3., Karger, Basle, 71-99.

Wilson, S.J., Sayette, M.A. and Fiez, J.A. (2004). "Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis", *Nature Neuroscience*, 7, 3, 211-214.

Wise, R.A. (2004). "Dopamine, learning and motivation", *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 1-12.

World Health Organization (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*, WHO Publications, Geneva, ISBN:92-4-156235-8.

Zhang, D., Zhang, L., Tang, Y., Zhang, Q., Lou, D., Sharp, F.R., Zhang, J. and Xu, M. (2005). "Repeated cocaine administration induces gene expression changes through the dopamine D1 receptors", *Neuropsychopharmacology*, March issue.

Recherche biomédicale dans le domaine des drogues

**Thèmes d'actualité, nouvelles méthodologies,
faits et constatations**

par

Richard Muscat

Professeur en neurosciences comportementales
Département de sciences biomédicales
Faculté de Médecine
Université de Malte

Malte

LE GROUPE POMPIDOU

Le Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite de stupéfiants (Groupe Pompidou) est un organe intergouvernemental créé en 1971. Depuis 1980, il déploie ses activités dans le cadre du Conseil de l'Europe. Trente cinq pays sont actuellement membres de ce forum européen multidisciplinaire qui permet à des responsables politiques, des professionnels et des experts d'échanger idées et informations sur les divers problèmes posés par l'abus et le trafic illicite des stupéfiants. Sa nouvelle mission adoptée à la Conférence Ministérielle de Dublin en Octobre 2003 est de promouvoir le dialogue et l'interaction entre les politiques, les pratiques de terrain et la science en se concentrant en particulier sur la mise en œuvre pratique des politiques en matière de drogues.

En créant en 1982 un groupe d'experts en épidémiologie des problèmes de drogues, le Groupe Pompidou a été un précurseur pour le développement de la recherche et de la surveillance des problèmes de drogues en Europe. L'étude multi-villes dont le but était d'évaluer, interpréter et comparer les tendances de l'usage de drogues en Europe constitue l'une de ses réalisations les plus importantes. Parmi ses autres contributions significatives, citons le pilotage d'une série d'indicateurs et d'approches méthodologiques notamment en ce qui concerne les enquêtes scolaires qui a donné naissance à l'ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs)³, les demandes de traitement (indicateur demande de traitement⁴), l'estimation de la prévalence (publication « Estimation de la prévalence de la consommation problématique de drogues en Europe ») et la recherche qualitative. L'activité la plus récente a été la tenue d'une conférence en 2004 sur « Comment rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain »:

La présente publication commandée par le Groupe Pompidou à Richard Muscat, Professeur en neurosciences comportementales, département de sciences biomédicales, à l'Université de Malta, a constitué le point de départ des discussions de la plate-forme recherche récemment créée. C'est la première fois que le Groupe aborde la question de la recherche biomédicale.

3. À l'initiative du Conseil Suédois pour l'Information sur l'Alcool et les autres Drogues (CAN) et soutenu par le Groupe Pompidou.

4. Voir la liste de documents et de publications du Groupe Pompidou figurant à la fin de cette publication.

TABLE DES MATIERES

1. Présentation générale	57
2. Résumé	59
3. Introduction	61
4. Thèmes d'actualité	67
4.1. Neurosciences cognitives sociales	67
4.2. Neurosciences du comportement et des systèmes	70
4.3. Neurosciences cliniques	74
4.4. Neurosciences moléculaires et cellulaires	75
4.5. Aspects génétiques de la dépendance	78
5. Nouvelles méthodologies	83
5.1. Techniques d'imagerie	83
5.2. Techniques de détection de l'activité électrique et de l'activité des neurotransmetteurs	84
5.3. Techniques de quantification et de visualisation des molécules-cibles dans le cerveau	85
6. Faits et constatations	89
6.1. Cadre global	89
6.2. Questions d'éthique	90
6.3. Communauté neuroscientifique	92
7. Glossaire	95
8. Bibliographie	101
Liste des documents et publications du Groupe Pompidou	109

1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Le présent document a pour objet de donner un aperçu de l'état actuel de la recherche biomédicale dans le domaine des drogues, sous différents angles (thèmes d'actualité, nouvelles méthodologies, faits et constatations), ce qui revient à faire le bilan de la situation actuelle dans le domaine des neurosciences.

Il est donc divisé en quatre grandes parties :

5. Une introduction qui présente le contexte.
6. Une partie « Thèmes d'actualité », subdivisée en cinq parties portant sur les thèmes les plus importants :
 - a. Neurosciences cognitives sociales
 - b. Neurosciences cliniques
 - c. Neurosciences du comportement et des systèmes
 - d. Neurosciences moléculaires et cellulaires
 - e. Aspects génétiques de la dépendance
7. Une partie « Nouvelles méthodologies », subdivisée en trois parties portant sur les points suivants :
 - a. Techniques d'imagerie servant à étudier le fonctionnement cérébral dans son ensemble
 - b. Techniques de contrôle de l'activité électrique et de l'activité des neurotransmetteurs
 - c. Techniques de détection des molécules cérébrales
8. Dans la dernière partie, « Faits et constatations », on examine l'impact de la recherche relative aux drogues, des points de vue
 - a. institutionnel,
 - b. éthique,
 - c. neuroscientifique.

2. RESUME

La recherche biomédicale et neuroscientifique dans le domaine des drogues évolue à une vitesse exceptionnelle ; cette évolution peut être présentée de façon concise comme suit :

8. Les neurosciences, en tant que discipline, ont investi de nombreux domaines tels que la psychologie, la sociologie et l'économie.
9. Les études portant sur le circuit de la récompense ont permis de formuler l'hypothèse selon laquelle la dopamine joue un rôle important dans la motivation, l'émotion, l'apprentissage, le désir, le plaisir et l'attente.
10. Les études d'imagerie, c'est-à-dire de visualisation du fonctionnement cérébral, ont confirmé les résultats obtenus en science pure – à savoir que la libération de dopamine et le fonctionnement du récepteur D2 sont compromis chez les toxicomanes –, tout en ouvrant de nouvelles perspectives.
11. Les neurosciences moléculaires et cellulaires semblent indiquer que deux molécules-clés, la CREB et la Delta Fos B, seraient à l'origine de la tolérance et de la dépendance.
12. D'après les études génétiques de la dépendance, la toxicomanie serait héréditaire selon une proportion comprise entre 50 et 80 %. De plus, une quinzaine de régions chromosomiques seraient responsables d'une prédisposition à la dépendance.
13. Les nouvelles méthodologies permettent, d'une part de visualiser le fonctionnement du cerveau grâce à l'imagerie ainsi qu'à l'enregistrement de l'activité électrique et de l'activité des neurotransmetteurs par voltamétrie cyclique rapide, d'autre part de localiser les récepteurs et molécules cérébrales spécifiques grâce aux fluorophores marqués en immunocytochimie, à l'hybridation *in situ* et aux puces à ADN.
14. Il est temps d'étudier le cadre global dans lequel est menée la recherche, ainsi que les questions d'ordre éthique qui se posent quant au déroulement de ces recherches. Il serait également bienvenu que la communauté neuroscientifique examine les différentes options qui s'offrent à elle en ce qui concerne les perspectives de formation des étudiants.

3. INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. THÈMES D'ACTUALITÉ

4.1. Neurosciences cognitives sociales

Les neurosciences cognitives sociales ont été définies comme une tentative de « comprendre les phénomènes en termes d'interactions entre trois niveaux d'analyse : le niveau social, relatif aux facteurs motivationnels et sociaux qui influencent le comportement et l'expérience ; le niveau cognitif, relatif aux mécanismes de traitement des informations qui donnent lieu aux phénomènes d'ordre social ; et enfin le niveau neuronal, auquel on étudie les mécanismes cérébraux associés aux processus cognitifs » (Oschner et Lieberman 2001).

La psychologie sociale a tout d'abord permis d'étudier l'influence des facteurs socioculturels sur le comportement. La cognition sociale, quant à elle, a fait suite à la révolution cognitive en psychologie dans les années 1970 ; émergeant au début des années 1980, elle a adopté une démarche de traitement des informations et des paradigmes expérimentaux permettant de comprendre comment les pensées, les sentiments et le comportement des individus sont influencés par la présence réelle, imaginaire ou implicite des autres (Allport 1985). Parmi les thèmes étudiés, on trouve par exemple la formation et le changement des attitudes, la perception de la personne, l'attribution causale et les interférences sociales, ainsi que l'influence de la motivation et des émotions sur la cognition et le comportement. La psychologie sociale contemporaine est allée beaucoup plus loin, en abordant des thèmes plus complexes tels que la communication non verbale, la dynamique de groupe, les liens sociaux, les relations familiales et partenariales, sans oublier le champ plus large des relations internationales. Chacune de ses deux disciplines semble avoir ses partisans, mais l'une manque de précision empirique tandis que l'autre perd en validité écologique par sa précision, empruntée à la psychologie cognitive.

Notre capacité de mentaliser, c'est-à-dire de produire des états mentaux qui ne sont pas à proprement parler des phénomènes physiques bien qu'ils dépendent fortement des fonctionnements neuronaux du cerveau, est renforcée par notre capacité d'attribution d'états mentaux à autrui, ce qui nous donne les moyens d'établir des relations sociales avec les autres. Par conséquent, nos désirs, pensées et intentions propres et ceux des autres sont au centre des études portant sur la « théorie de l'esprit » (TOM), qui découle des expériences menées sur les primates en psychologie du développement et en neuropsychologie. Selon cette conception, l'autisme serait lié à une absence de théorie de l'esprit, qui empêcherait l'enfant autiste de communiquer avec les autres (Brothers, 1990, Frith & Frith, 1999).

Les circuits cérébraux à l'origine de cette capacité ont été étudiés chez l'adulte grâce aux principales techniques d'imagerie modernes. Le réseau neuronal en question comporterait le cortex frontal, en l'occurrence le cortex préfrontal médian (MPFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex fronto-orbitaire (OFC) ainsi que l'amygdale et le sillon temporal supérieur, qui serait à l'origine de notre capacité d'attribution d'états mentaux à autrui. En outre, il a été suggéré que les problèmes de TOM proviendraient soit de troubles du développement – comme on l'a remarqué dans l'autisme – soit de problèmes d'application de la TOM – comme c'est le cas de la schizophrénie, d'apparition plus tardive. En conséquence, la consommation de substances pendant une longue durée pourrait provoquer des symptômes comparables à ceux de la schizophrénie – quelquefois observés avec les amphétamines et la cocaïne, voire conduire à une perte de la capacité de se représenter son propre état mental, et parfois celui des autres. Cette perte proviendrait d'un dysfonctionnement des voies inhibitrices (voir ci-dessous) entre les structures corticales et sous-corticales formant le circuit limbique qui gère les émotions (Abu-Akel, 2003).

Les neurosciences cognitives sociales ont par ailleurs étudié plusieurs phénomènes de base, les capacités sociales – assister à des stimuli importants sur le plan socio-émotionnel, les reconnaître et se les rappeler (par exemple, O'Doherty et coll., 2003). De plus, elles ont commencé à étudier le raisonnement moral et social au moyen de l'imagerie fonctionnelle, dans le but d'identifier les corrélats neuronaux qui favorisent ces comportements et de comprendre comment les processus émotionnels et cognitifs sont reliés entre eux et rattachés à la prise de décision, qui, en tant que telle, serait altérée chez les toxicomanes. Ces derniers ont des réactions similaires à celles des patients qui présentent des lésions ventro-médianes du cortex frontal ; ainsi, lorsqu'ils ont à faire un choix dont le résultat leur apportera une récompense immédiate (c'est-à-dire prendre une drogue) au risque de perdre leur réputation, leur emploi, leur logement ou leur famille, ils choisiront la récompense immédiate sans tenir compte des conséquences ultérieures de leur choix.

Des études récentes appliquant le test du « gambling » (Grant et coll., 1997; Petry et coll., 1998; Bechara et coll., 1999) ou des tests de décision similaires (Rogers et coll., 1999) ont montré que les troubles de la prise de décision pourraient être à la base de la toxicomanie. Cette hypothèse est confirmée par les travaux récents de Cardinal et de ses collaborateurs (Cardinal et coll., 2001; Cardinal 2003, 2004), du Département de Psychologie de l'Université de Cambridge ; ils ont montré dans des études chez le rat que ce dernier préférera une petite récompense à une grande si, avant d'administrer la « récompense », on

observe un délai associé à une inhibition du noyau accumbens. Toutefois, contrairement aux études de Bechara et coll., 1999, aucune altération du comportement n'a été observée en cas de lésions du cortex préfrontal médian ou du cortex cingulaire antérieur. Fait important, les animaux préféraient la grande récompense lorsqu'ils étaient confrontés à un choix direct et ne choisissaient la petite qu'en cas de délai entre la pression sur le levier et le renforcement. Les auteurs suggèrent également que les problèmes résultant d'un dysfonctionnement du noyau accumbens – qui fait partie intégrante du circuit de la récompense – seraient liés au fait que ce dernier pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du choix impulsif, et que ce mécanisme pourrait lui-même intervenir dans la dépendance et d'autres troubles du contrôle des pulsions.

La neuroéconomie, qui étudie en particulier certains aspects de la prise de décision et leurs pendantes au niveau neuronal, s'est maintenant fixé pour objectif de comprendre comment les décisions fondées sur des valeurs mènent à un certain résultat. Une analyse récente de Sugrue et coll. (2005), fondée sur trois rapports de première importance (Barraclough et coll., 2004; Sugrue et coll., 2004; Dorris et Glimcher 2004), donne à penser que le cortex intrapariétal latéral (LIP) intervient dans les processus de prise de décision fondés sur des valeurs, par sa capacité de traiter ces signaux et donc d'orienter le comportement en cours. D'après le cadre conceptuel proposé par les auteurs, les stimuli sensoriels seraient en premier lieu enregistrés par le système sensoriel cérébral adapté, puis transférés au circuit cérébral de la récompense pour y être convertis en un signal correspondant à une certaine « valeur de la récompense ». Les circuits de la récompense sous-corticaux contribueraient ensuite à transformer ce signal en une présentation des différents stimuli sous forme de valeurs. La transformation en décision établirait ensuite une correspondance entre ces valeurs et la probabilité des différents comportements possibles.

Les paradigmes expérimentaux utilisés pour matérialiser ce concept comprennent les jeux (théorie du jeu) et le comportement de quête de nourriture (loi de l'appariement). Des enregistrements électrophysiologiques des zones cérébrales concernées ont été réalisés sur un sujet lorsqu'il jouait face à un ordinateur, puis lorsqu'il devait adapter son comportement pour obtenir un taux de récompense maximal. Les équations mathématiques utilisées pour décrire le comportement étaient fondées respectivement sur l'équilibre de Nash et la loi de l'appariement d'Herrnstein. Aujourd'hui, les équations de l'équilibre de Nash – bien qu'elles aient été présentées en 1950 – sont sans doute davantage connues en dehors du domaine de l'économie et de l'étude du comportement des choix depuis la parution de la

biographie et du film « Beautiful Mind » retraçant la vie de John Nash, qui fut couronnée par le Prix Nobel d'économie en 1992.

4.2. Neurosciences du comportement et des systèmes

L'étude de la récompense fait partie intégrante de la démarche des neurosciences des systèmes, qui visent à comprendre pourquoi les drogues semblent s'approprier le circuit de la récompense. Depuis l'expérience d'Olds à la fin des années 1950 – consistant à implanter des électrodes dans le cerveau d'un rat, par l'intermédiaire desquelles l'animal avait la possibilité de s'administrer une stimulation électrique directe –, il est devenu primordial de comprendre les fondements et le rôle du circuit de la récompense dans le comportement dicté par l'objectif (voir Wise 2004). Il s'en est suivi une expérience de stimulation profonde directe, réalisée au début des années 1960, consistant à implanter une électrode dans le cerveau de patients atteints de dépression dans le but de soulager leurs symptômes (Heath 1963). Malheureusement, les sensations agréables diminuaient dès que la stimulation cessait ; cette thérapie ne présentait donc aucun bénéfice durable. Aujourd'hui, la récompense est principalement définie de manière opérationnelle comme étant l'ampleur de l'effort qu'une personne est prête à fournir pour acquérir une certaine récompense. Au début des années 1970, Shizgal et coll. ont à nouveau utilisé la stimulation cérébrale pour établir la carte du circuit neuronal cérébral sur lequel repose ce comportement. Il a également été démontré que cette stimulation, en fonction du courant appliqué, pouvait se substituer aux récompenses naturelles et donc influencer les choix.

Le terme de « récompense » a été employé de manière relativement confuse au fil des ans ; il a pris différentes significations, en fonction du point de vue du chercheur, de sa discipline et de la question étudiée. Cependant, Berridge et Robinson (2003) affirment dans leur article « Parsing Reward » que même si la récompense peut, en tant que telle, être un phénomène unitaire, elle est constituée de différentes composantes psychologiques, qui peuvent à leur tour avoir différents substrats neurobiologiques. Ils proposent ainsi trois catégories, à savoir la motivation, l'émotion et l'apprentissage, chacune ayant deux composantes psychologiques elles-mêmes divisées en désir, plaisir et attente.

Ces auteurs soutiennent que les drogues, en l'occurrence les psychostimulants, sensibilisent la dimension de « désir » et non la dimension affective de « plaisir » de la récompense, bien que ces deux dimensions aient toutes deux leurs propres substrats neurobiologiques. Le domaine d'activité communément appelé psychopharmacologie, et

plus tard neurosciences du comportement, est à l'origine de la majeure partie de nos connaissances actuelles.

Dans le même domaine, Le Moal et Koob (1997), du Laboratoire de Bordeaux, ont postulé que c'était le point de départ de la récompense – le système affectif du plaisir, et non le désir – qui était sensibilisé par la consommation répétée de drogues. Le point de départ est abaissé, ce qui entraîne une dysphorie à l'arrêt de la consommation de drogues ; toutefois, l'euphorie qui suit la reprise de la consommation n'atteint pas les mêmes « pics » que précédemment, bien que la réponse aux drogues reste sensibilisée. Dans la version la plus récente de cette hypothèse, Ahmed et Koob (2005) suggèrent que le renforcement négatif qui apparaît après la consommation de drogues en raison de l'abaissement du niveau de récompense pourrait expliquer la consommation compulsive, la poursuite de la consommation étant une tentative de revenir au niveau de récompense initial.

Rolls et coll. d'Oxford postulent que le centre du plaisir se situe dans le cortex frontal orbitaire, situé derrière les orbites oculaires, et qu'il est responsable du traitement des informations sensorielles se rapportant à la valeur de récompense du stimulus dans son contexte normal. Cette zone est constituée de cellules qui répondent à des stimuli distincts – la nourriture ou la boisson, par exemple ; après la prise de l'un ou de l'autre, ces cellules deviennent quiescentes et donnent le signal de fin du comportement. L'on suppose que les drogues court-circuitent le mécanisme central et que la consommation répétée est due à l'absence de signal d'arrêt. Une grande partie des travaux actuels est consacrée aux enregistrements électrophysiologiques chez le singe au cours d'un comportement récompensé ; récemment, les données recueillies ont servi à réaliser une tomographie du cerveau humain au moyen de techniques d'imagerie pendant des tests de goût (O' Doherty et coll., 2001).

Everitt et Robbins (2001), du Département de Psychologie de l'Université de Cambridge, ont postulé que la consommation compulsive de drogues résultait du renforcement des circuits du striatum dorsal responsables de la sélection des actes et, partant, de la formation des habitudes. Ce serait donc un mauvais apprentissage sous l'influence de la drogue qui entraînerait un renforcement ou une répétition de la consommation de drogues. Everitt propose à présent une meilleure explication de la consommation compulsive de drogues en utilisant un modèle animal qui permet de comprendre, indépendamment l'un de l'autre, les comportements de recherche et de consommation de drogues.

Les animaux entraînés à appuyer sur un levier pour accéder à un second levier leur fournissant une récompense – en l'espèce, de la cocaïne – continuent à appuyer sur le levier « demande » en présence d'un son qui indique l'arrivée d'un stimulus aversif, mais uniquement s'ils ont eu auparavant un accès illimité à la cocaïne. Ces résultats semblent indiquer que la consommation compulsive de drogues est associée au nombre d'expositions à cette drogue ; si tel est le cas, les animaux continueront effectivement à demander la drogue, malgré les conséquences négatives que cela implique. Ces études, conformément à celles de Rolls, suggèrent que le comportement compulsif résulterait d'un dysfonctionnement du circuit descendant du cortex frontal orbitaire au striatum ventral et dorsal, zones qui interviendraient dans le comportement dicté par l'objectif et la formation des habitudes. Ces études semblent également confirmer l'hypothèse défendue par d'autres (voir ci-dessus) selon laquelle c'est le plaisir et non le désir qui est accentué chez les toxicomanes, dans la mesure où les animaux appuient sur le levier à la même fréquence, quelle que soit le nombre d'expositions à la cocaïne.

En même temps, ces travaux vont dans une certaine mesure à l'encontre des conclusions des études portant sur la rechute induite par un signal, qui indiquent que des stimuli conditionnés peuvent rétablir un comportement de demande (appuyer sur le levier) même en l'absence de récompense (ici, la drogue). Di Chiara et coll., de l'Université de Cagliari (Italie), ont démontré que la dopamine (un neurotransmetteur) est libérée dans le noyau accumbens des animaux traités par microdialyse avec plusieurs drogues. En outre, ils soutiennent que le conditionnement pavlovien est renforcé en présence de ces drogues et que c'est dans une partie distincte du noyau accumbens, en l'occurrence l'écorce, que ce conditionnement se produit. Ils soulignent également que la consommation compulsive de drogues résulte d'une réponse non adaptative de cette région aux drogues ; dans le cas d'une nouvelle récompense naturelle, cette région s'active à la première présentation, puis une « accoutumance » s'installe ; cela ne se produit pas lorsqu'il y a auto-administration répétée de drogues (auquel cas le système reste actif). Ce changement entraîne les anomalies de motivation caractéristiques de la consommation répétée de drogues, qui place la personne dépendante sous l'emprise croissante des drogues et des stimuli liés à elles, au détriment des récompenses naturelles.

La découverte du fait que les drogues renforcent à la fois l'apprentissage pavlovien et l'apprentissage instrumental – donc la découverte de l'apprentissage lié aux drogues – n'est pas récente ; toutefois, Schultz, de l'Université de Fribourg (Suisse), laisse entendre que le signal dopaminergique apporte un signal d'erreur ou de prédiction de la récompense, qui correspond à la différence entre la récompense

attendue (ou prévue) et la récompense effectivement reçue (ou réelle). Cela apporterait donc l'un des substrats, à savoir l'attention nécessaire à l'apprentissage. Les drogues renforceraient le signal dopaminergique, assurant ainsi une attention et un apprentissage forts vis-à-vis des stimuli qui accompagnent leur consommation.

Ces dix dernières années, la recherche s'est concentrée sur le modèle de rétablissement de l'état de manque et la rechute (Katz et Higgins, 2003; validité à revoir), sur les perspectives qu'offrent la réactivité et l'exposition aux signaux et sur leur potentiel en tant que nouvelle forme de traitement de la toxicomanie et de la dépendance à l'alcool (Drummond et coll., 1990; Marlatt, 1996). Shakespeare semble l'avoir compris, lorsqu'il fait dire à Othello « Where is my cue to fight, I should have known it without a prompter » (« Si ma réplique devait être à coups d'épée, je me la serais rappelée sans souffleur »).

Des études ont montré que la réactivité aux stimuli ou aux signaux liés aux substances peut persister même après des mois d'abstinence (Chiauzzi & Lejgoren, 1993) ; des profils similaires de réactivité aux signaux ont été observés dans différents groupes de toxicomanes (Drummond, 2000; Carter & Tiffany, 1999; O' Brien et coll., 1988). Des études de réactivité aux signaux ont montré que les réactions aux signaux des drogues pouvaient être très intenses. Certains facteurs, tels que l'adaptation efficace et effective, peuvent néanmoins servir de « freins » dans les circuits pulsionnels activés (Niaura et coll., 1989). Wilson et coll. ont réalisé en 2004 un bilan des études de neuro-imagerie et analysé dix-neuf études : il en ressort que le cortex frontal, en l'occurrence le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorso-latéral ainsi que l'amygdale seraient les quatre régions les plus fréquemment activées par suite de la présentation de stimuli liés à la consommation de drogues chez les toxicomanes. Toutefois, il est courant d'obtenir des résultats contradictoires quant aux zones cérébrales les plus sensibles à ces stimuli ; l'argument des différences de méthodologie a été avancé pour faire accepter ces contradictions. Wilson et coll. affirment que les différences constatées proviennent essentiellement du contexte, et non des différences de méthodologie ; selon eux, les différences de réaction observées entre régions tiennent uniquement à la question de savoir si les toxicomanes considérés suivent un traitement ou s'ils n'en suivent pas. En ce qui concerne la notion d'état de manque, les différentes publications ne s'accordent pas encore sur une véritable définition du terme, sur la façon de mesurer l'état de manque, s'il conduit ou non à une rechute, et sur ses liens avec d'autres aspects de la dépendance. Que l'expérience subjective de l'état de manque aboutisse ou non à une consommation de drogue, elle reste néanmoins une expérience peu souhaitable pour les toxicomanes, notamment ceux qui font une tentative d'abstinence.

Sur le plan clinique, elle tient une place importante dans la toxicomanie et reste donc une cible de traitement valable (De Wit, 2000).

4.3. Neurosciences cliniques

Ces cinq dernières années, les neurosciences cliniques ont confirmé et étendu les résultats obtenus grâce aux neurosciences des systèmes, par l'utilisation des techniques modernes d'imagerie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) ont permis aux neuroscientifiques cliniques d'explorer le cerveau humain dans différentes conditions. A ce stade de l'évolution de l'imagerie, on peut affirmer que l'IRM fonctionnelle présente une meilleure résolution temporelle et spatiale que la TEP est que c'est pour cela qu'elle a été utilisée, par exemple, dans les études de réactivité précitées. Toutefois, la TEP est la meilleure méthode pour visualiser l'activité métabolique cérébrale sur plusieurs heures.

Drevets et coll., de l'Université de Pittsburgh, ont été les premiers à montrer par TEP que chez les primates, l'amphétamine injectée par voie intraveineuse libérait la dopamine de préférence dans le striatum ventral, et non dans le striatum dorsal. On pensait que ce dernier était en cause dans le choix des actions et le premier dans le traitement des motivations ou récompenses. Cette étude a permis aux chercheurs de démontrer, au moyen de techniques d'imagerie par TEP, que la libération de dopamine induite par l'amphétamine dans le striatum ventral chez un homme sain était fortement liée à l'intensité de la sensation subjective de plaisir (Drevets et coll., 1999, 2001).

Volkow, du *National Institute for Drug Abuse* (Institut national de la toxicomanie, NIDA), et ses collaborateurs du Laboratoire national de Brook Haven ont démontré, au moyen de la TEP, que l'administration par voie intraveineuse d'une dose aiguë de méthylphénidate (un stimulant ayant une action similaire à celle des amphétamines) chez les consommateurs de cocaïne augmentait la libération de dopamine dans le striatum ventral ; en revanche, la libération était supérieure de 50% chez ceux qui attendaient ce stimulant, ce qui montre à nouveau l'importance du contexte. Cependant, ces études de comparaison entre sujets sains et sujets dépendants après administration d'une dose aiguë de stimulant montrent clairement que l'augmentation de la libération de dopamine à partir du striatum ventral et du cortex frontal est comparable dans les deux groupes. L'augmentation de la libération de dopamine ne peut donc expliquer à elle seule la dépendance dans le groupe de consommateurs chroniques.

Des études utilisant la TEP et visant à évaluer les différences de fonctionnement cérébral entre des témoins sains et des toxicomanes,

ont toutefois révélé qu'il semblait y avoir chez ces derniers une disponibilité réduite de l'un des sites cibles de la dopamine, en l'occurrence le récepteur dopaminergique D2 du striatum ventral, qu'ils soient dépendants de la cocaïne, de la méthamphétamine, de l'héroïne ou de l'alcool (Volkow 2004).

Outre la disponibilité réduite du récepteur dopaminergique D2, il apparaît – après injection d'une dose aiguë d'un stimulant tel que l'amphétamine – que la libération de dopamine (DA) dans le striatum ventral est également réduite chez les toxicomanes, contrairement aux témoins sains (Volkow 1997).

Les études d'imagerie indiquent donc qu'il existerait chez les sujets dépendants aux drogues, à la fois une réduction de la libération de dopamine dans le circuit de la récompense et une disponibilité réduite de l'un des récepteurs dopaminergiques, le récepteur D2. Cela laisse entrevoir la possibilité de mettre au point des traitements qui, d'une manière ou d'une autre, rectifieraient ces anomalies. Toutefois, aucun agoniste de la dopamine tel que l'apomorphine ou la bromocriptine n'a eu de résultats aussi satisfaisants que la méthadone dans le traitement de l'héroïnomanie. Ceci s'explique peut-être par le fait que la dynamique de libération dans le système dopaminergique pourrait être défavorable à l'utilisation de ces traitements, comme nous le verrons plus tard.

4.4. Neurosciences moléculaires et cellulaires

Les résultats d'imagerie, qui indiquent que la libération de DA et l'efficacité des récepteurs D2 sont réduits chez les toxicomanes, ne donnent pas en tant que tels des informations sur le ou les mécanismes à l'origine de ce résultat. La plasticité des circuits cérébraux, c'est-à-dire leur capacité de modification dans le temps, est considérée comme l'un des principaux moyens de fonctionnement du cerveau au fur et à mesure de son développement, ce qui le rend capable d'apprendre, d'acquérir et d'utiliser des informations dans le contexte approprié tout au long de la vie. Par conséquent, l'étude des changements des signaux neuronaux s'est concentrée sur la capacité qu'ont les neurones de fonctionner sous différents modes et sur les molécules pouvant entraîner des modifications de la communication nerveuse. Les synapses et les dendrites, qui sont les principaux constituants des voies de communication des neurones, ont révélé une partie de leurs secrets, deux mécanismes ayant été découverts à ce jour. En effet, elles pourraient être à l'origine de l'augmentation et de la diminution de l'influx électrique dans les ensembles neuronaux. La potentialisation à long terme (PLT) résulterait d'une série de changements moléculaires au sein d'un neurone, changements qui provoqueraient une augmentation du calcium et donc un renforcement du signal cellulaire, tandis qu'une

dépression à long terme (DLT) entraînerait une diminution du signal cellulaire par suite d'une diminution du calcium intracellulaire.

L'étude des mécanismes intervenant dans le cas d'une anomalie de la libération de DA et du fonctionnement du récepteur D2 semble avoir suivi deux axes de recherche, d'une part les propriétés du système dopaminergique en question, d'autre part les processus en cascade se produisant après l'activation du récepteur D2, qui peuvent entraîner, à long terme, une diminution de l'efficacité de ce récepteur.

En 1984, Grace et Bunney (1984 a,b) ont découvert que les neurones dopaminergiques déchargeaient soit en potentiels d'action isolés de fréquence 5HZ (cinq pics par seconde), soit en « bouffées », la fréquence maximale de la décharge atteignant 20HZ (vingt pics par seconde). Ils ont également découvert que ces fréquences pouvaient modifier la libération de dopamine dans les terminaisons. En utilisant des techniques électrophysiologiques, Anthony Grace et coll., de l'Université de Pittsburgh, sont même allés plus loin en affirmant que la décharge en potentiel d'action isolé produit une libération tonique de dopamine qui fournit les niveaux de base dans les terminaisons tandis que la libération phasique ou en « bouffées » augmente à certains moments la libération de dopamine. Grace a suggéré qu'une modification de ces schémas de décharge, donc de la libération de dopamine pourrait expliquer le fait qu'une altération du signal dopaminergique entraîne des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie (Grace, 1991), et plus récemment la toxicomanie. Dans leur publication la plus récente, Giotto et Grace (2005 a,b.) postulent que la libération tonique de DA dans les zones terminales – le noyau accumbens – et la stimulation correspondante du récepteur cible D2 a une influence sur l'input cortical préfrontal dans cette zone et pourrait faciliter la modification ou l'évitement d'un comportement donné. Ceci confirmerait que l'arrêt de l'influence inhibitrice du cortex entraîne le comportement de persévérance qui se manifeste par la recherche et la consommation de drogues chez les toxicomanes. En outre, une libération phasique de DA semble stimuler les récepteurs D1 et, partant, faciliter l'apprentissage par le traitement d'informations au niveau de l'hippocampe et de l'accumbens, traitement qui serait le substrat du contexte, donc le mécanisme associatif qui permettrait l'amplification des signaux des drogues.

Le Laboratoire du Queen Mary and Westfield College, Université de Londres, a joué un rôle important dans la mise au point de la technique maintenant connue sous le nom de voltamétrie cyclique rapide, qui permet d'enregistrer la décharge des neurones dopaminergiques et la libération de DA au moyen d'une électrode en fibre de carbone. En collaboration avec ce laboratoire, l'Université de Malte a mené plusieurs

études utilisant un modèle animal de sensibilisation comportementale, afin de comprendre les modifications de la décharge et de la libération de dopamine résultant de l'administration chronique d'amphétamine. Les résultats de ces études semblent indiquer que la décharge des neurones dopaminergiques en « bouffées » est favorisée chez les animaux traités par amphétamine, car la stimulation des cellules d'origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) entraîne une augmentation de la libération de DA dans les terminaisons, associée à une libération phasique de DA. Ce mécanisme serait similaire à ceux de la PLT, qui font entrer en jeu le système glutamatergique (Muscat 1997). Par la suite, Wolf et coll. de la Medical School de Chicago sont venus confirmer cette hypothèse, après avoir observé que les récepteurs glutamatergiques étaient plus sensibles aux effets excitants de l'AMPA après administration d'amphétamine (Zhang et coll., 1997, Giorgetti et coll., 2001). Néanmoins, Malenka et ses collaborateurs ont été les premiers à démontrer que la PLT pouvait être induite dans l'ATV après une injection unique de cocaïne (Ungless et coll., 2001).

Hyman et Nestler (2001), dans leur étude des mécanismes pouvant être à l'origine de modifications du fonctionnement du système dopaminergique dans le circuit de la récompense, suggèrent que l'amphétamine, par son action sur la libération de DA et la stimulation du récepteur D2 dans l'ATV, provoque une inhibition de la DLT, inhibition qui peut à son tour entraîner une altération de la décharge en « bouffées » des neurones dopaminergiques. L'article « Addicted Brain » de Nestler and Malenka, publié dans le numéro de février de Scientific American, met en évidence deux molécules pouvant altérer la décharge des neurones dopaminergiques et la sensibilité du récepteur D2, ainsi que la structure morphologique du circuit de la récompense. La première de ces molécules, la CREB (protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMP cyclique, *cyclic AMP response element binding protein*) provoque la synthèse de dynorphine, qui agirait via les récepteurs opioïdes pour réduire la décharge dopaminergique, donc la libération de DA. Cette activation est généralement obtenue après la prise de la drogue, ce qui entraîne par la suite une tolérance et, partant, la nécessité de prendre une dose plus importante pour ressentir les mêmes effets. Après une période d'abstinence, les valeurs de CREB diminuent, mais une autre molécule est activée – la Delta Fos B – qui pourrait contribuer en partie à une sensibilisation ou à une potentialisation durable des effets de la drogue. Le mécanisme d'action de cette molécule serait le suivant : elle produirait un « bourgeonnement » des neurones dopaminergiques, ce qui augmenterait le nombre de connexions entre neurones et renforcerait ou amplifierait les signaux dans ces voies. Pour l'instant, ce ne sont que de simples hypothèses, mais elles semblent cohérentes étant donné les difficultés qu'entraîne le traitement de la dépendance.

Ces deux molécules – CREB et Delta Fos B – (ou, plus précisément, l'équilibre entre elles) pourraient donc permettre de mieux comprendre la dépendance. Des souris génétiquement modifiées programmées pour produire des quantités excessives de Delta Fos B étaient hypersensibles aux drogues. De plus, les souris « knock-out », c'est-à-dire ayant subi une inactivation d'un gène, par exemple celui de la production du transporteur dopaminergique, n'étaient plus sensibles à la cocaïne, contrairement aux souris témoins (Giros et coll., 1996 ; Rocha et coll., 1998). La technique antisens a récemment fait d'importants progrès et permet maintenant de réaliser une inhibition de courte durée de l'expression des gènes ; il est donc possible d'examiner le comportement avant et après insertion du matériel antisens, puis à long terme. Des chercheurs de l'Institut national de la santé et de l'Institut de santé mentale ont employé cette nouvelle technique antisens pour supprimer la production du récepteur dopaminergique D2 et ont découvert que les primates étaient incapables d'associer les signaux liés à la distribution de la récompense et retrouvaient l'apprentissage lié aux signaux après une période de 11 à 19 semaines (Liu et coll., 2004). Par conséquent, l'étude des molécules et récepteurs (ainsi que de leurs composants) qui assurent le fonctionnement du circuit de la récompense par suite de la consommation de drogues ouvre de nombreuses possibilités de mise au point de médicaments et de stratégies de traitement autres, qui pourraient ensuite trouver des applications cliniques.

4.5. Aspects génétiques de la dépendance

Comme on l'a déjà vu, l'étude du rôle des gènes dans la toxicomanie continue à gagner du terrain. En outre, il était prévu que la réalisation du projet Génome Humain, ainsi que l'étude du génome du chimpanzé, de la souris, du rat et de la drosophile (mouche du vinaigre) nous donneraient une indication sur l'ampleur du rôle des gènes dans l'apparition de la dépendance et – chose plus importante encore – sur les gènes responsables de ce trouble. Pour ce qui est du premier point, les études indiquent que la contribution génétique atteindrait jusqu'à 50% pour l'ensemble des drogues et 70% pour l'héroïne (Tsuang et coll., 2001). Les chercheurs ont également découvert que la dépendance n'est pas monogénique – comme c'est le cas, par exemple, de la maladie de Huntington, dans laquelle plusieurs répétitions du code produisent un gène anormal sur le chromosome 4 –, mais polygénique (elle résulte de l'action simultanée de plusieurs gènes et de leur interaction avec l'environnement). Contrairement aux maladies monogéniques rares, qui touchent un individu sur 10.000, la toxicomanie est beaucoup plus fréquente et touche un individu sur 100.

Les études familiales montrent, en effet, que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'apparition de la dépendance chez les membres de la famille des personnes dépendantes. On estime que le risque de dépendance est multiplié par huit dans la famille des personnes dépendantes, et ce quelle que soit la substance considérée (Bieurut et coll., 1998 ; Merikangas et coll., 1998). Par des études de jumeaux, on a également tenté d'établir le rôle des facteurs génétiques dans la toxicomanie en partant du principe que les jumeaux monozygotes partagent le même matériel génétique et devraient donc être plus semblables entre eux que des jumeaux dizygotes ou des frères et sœurs élevés sous le même toit. Dans une étude de jumeaux à grande échelle, Kendler et Prescott ont indiqué en 1998 que l'hérédité (de la toxicomanie) était comprise entre 50 et 80 % et que ces facteurs avaient une influence plus grande sur les gros consommateurs que lors de l'initiation, où l'environnement familial semblait avoir une plus grande influence (van de Bree et coll., 1998 ; Kendler 2001). Par ailleurs, des études d'adoption tentent de déterminer l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur la toxicomanie. Les études menées par Cadoret (1986, 1995) ont démontré dans une large mesure la part génétique de la dépendance, car les enfants adoptés dont les parents biologiques présentaient une dépendance étaient plus susceptibles de devenir dépendants que d'autres enfants adoptés.

Certes, ces études familiales – de jumeaux et d'adoption – ne fournissent pas en elles-mêmes de réponse à la question de savoir quels gènes entraînent une prédisposition à la dépendance, mais elles illustrent particulièrement bien le fait que cette dépendance est transmissible d'une génération à l'autre. Cela étant, des études sur les gènes candidats ont pour objet de localiser certains gènes qui, seuls, ne transmettent pas cette prédisposition mais sont, avec d'autres, impliqués dans l'augmentation de cette propension à devenir dépendant.

Les principaux travaux sur la sélection des gènes candidats sont issus de recherches relatives au circuit de la récompense et à l'effet des drogues sur les neurotransmetteurs qui constituent ce circuit. Par exemple, il a été mis en évidence que ces substances ciblent les récepteurs des transmetteurs libérés par les neurones dans le circuit de la récompense ; elles potentialisent l'action du principal neurotransmetteur – la dopamine – soit directement, soit indirectement en renforçant la transmission par les neurones dopaminergiques, ce qui entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans les régions terminales du circuit de la récompense. Ainsi, la cocaïne agit principalement en empêchant le transporteur dopaminergique de récupérer la dopamine dans le neurone après sa libération. L'héroïne agit quant à elle sur les récepteurs mu (μ) du neurone dopaminergique et facilite la libération de dopamine. Par conséquent, les gènes

correspondant à ces récepteurs pourraient être de bons candidats pour une évaluation de la toxicomanie.

Quatre récepteurs dopaminergiques ont été identifiés à ce jour : D1-D5; pour plus de facilité, on peut les diviser chacun en deux grands types, D1 et D2, qui sont couplés aux protéines G et produisent des messagers secondaires dans le neurone récepteur. Le gène D2 responsable du codage du récepteur correspondant est situé sur le bras long du chromosome 11 ; il a été cloné et séquencé en 1990. Des études portant sur l'altération du gène D2 chez les personnes dépendantes ont révélé que ces dernières pourraient présenter une forme prédominante du récepteur – l'allèle A1 – qui entraîne une réduction de 30% du récepteur D2 (Noble 1991, Noble 2000). Cela donnerait à ces individus une prédisposition à la dépendance, car ils auraient besoin d'une stimulation renforcée pour produire un facteur de bien-être, stimulation que leur apporte justement la drogue.

Des études relatives au récepteur D1, qu'on peut trouver sur le chromosome 5, semblent indiquer que ce sont les variations du code de ce récepteur – donnant lieu à une variété de formes différentes – qui confèrent une prédisposition à la dépendance (Comings et coll., 1997). Il a également été postulé que la stimulation de ce récepteur D1 après administration de cocaïne entraînerait l'activation d'une centaine d'autres gènes produisant à leur tour des substances liées à d'autres récepteurs et messagers secondaires neuronaux (Zhang et coll., 2005).

En ce qui concerne le transporteur dopaminergique, DAT, une variation du code du gène entraîne une variation des concentrations du transporteur dans le cerveau ; néanmoins, aucune étude n'indique une contribution significative de ce gène dans la dépendance à la cocaïne. Cela va dans le sens des résultats de certaines études sur l'animal, à savoir que les souris dont le gène DAT a été inactivé ne sont pas sensibles aux effets stimulants de la cocaïne, mais continuent à s'en auto-administrer si elles en ont la possibilité (Rocha et coll., 1998).

D'autres molécules participent également à la synthèse de la dopamine et à son élimination après utilisation. En théorie, il serait possible de modifier les gènes responsables de la production de ces enzymes, soit pour limiter la synthèse de la dopamine, soit pour métaboliser davantage la dopamine en composés hydrosolubles excrétés dans l'urine ; dans les deux cas, cela réduirait la disponibilité de la dopamine (Vendenbergh et coll., 1997).

Comme nous l'avons déjà vu, l'héritabilité de la dépendance à l'héroïne est relativement élevée (environ 70%). Il semblerait en outre que la consommation d'opiacés n'ait pas beaucoup de facteurs génétiques

communs avec la dépendance aux drogues ; une forme d'altération dans le système opioïde du cerveau augmenterait la prédisposition. C'est la raison pour laquelle les études sur les gènes candidats ont été orientées sur les récepteurs des opiacés, tels que l'héroïne ; à ce jour, le séquençage du gène du récepteur opioïde mu (μ) a révélé cinq variantes différentes (Bond et coll., 1998). Si certaines études donnent à penser que les consommateurs d'héroïne présentent une prédominance d'une des formes (Szeto et coll., 2001) une autre étude n'a révélé aucune différence (Franke et coll., 2001).

Ce ne sont là que quelques exemples du type de variations génétiques qui pourraient augmenter la prédisposition à la dépendance ; il en existe bien d'autres, liées aux différents neurotransmetteurs formant l'ensemble du circuit de la récompense. Néanmoins, ces études ont débuté il y a une dizaine d'années seulement, et ce n'est que maintenant que nous commençons à comprendre l'interaction entre la génétique et ce trouble. Il en est de même pour la découverte du caractère polygénique de ce dernier. Uhl (2004) du NIDA a pourtant affirmé récemment qu'il semblait enfin se dessiner, sur une quinzaine de petites régions chromosomiques, plusieurs variantes de gènes pouvant être à l'origine d'une prédisposition à la dépendance. En outre, cette dépendance coexiste dans une certaine mesure avec des troubles psychiatriques tels que la dépression et les troubles de la personnalité. La toxicomanie est plus souvent associée à ces deux types de troubles psychiatriques qu'à d'autres troubles courants.

5. NOUVELLES METHODOLOGIES

5.1 Techniques d'imagerie

Les progrès les plus remarquables de ces dernières années tiennent à la mise au point de techniques d'imagerie permettant de visualiser le fonctionnement cérébral. Auparavant, l'identification d'une région du cerveau affectée par un trouble cérébral donné n'était possible que par l'emploi de méthodes histologiques après le décès du patient. À présent, l'utilisation de la tomodensitométrie crânienne et des techniques informatiques connexes permet d'étudier l'activité cérébrale chez des patients et des individus sains soumis à des tests de performance cognitive.

La tomodensitométrie (tomographie axiale commandée par ordinateur) repose sur l'utilisation d'un faisceau étroit de rayons X qui balaie la tête du patient. Certains de ces rayons sont absorbés par les tissus cérébraux, d'autres non : ces différences d'absorption sont détectées et affichées sur l'écran sous forme d'images (coupe du cerveau). La résolution est de l'ordre de quelques millimètres.

La mise au point de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des techniques informatiques correspondantes a permis d'effectuer un réel bond en avant. L'IRM met en évidence les tissus cérébraux en fonction de leur composition chimique. Différentes énergies sont émises lorsque le cerveau est placé dans un champ magnétique puissant et activé par une impulsion brève de radiofréquence. Les images, comme en tomodensitométrie, sont produites sous la forme d'une série de coupes de bien meilleure résolution.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est actuellement la technique d'imagerie la plus perfectionnée et la plus puissante. Elle est principalement utilisée pour détecter une augmentation de l'activité neuronale dans certaines régions du cerveau, en déterminant la quantité d'oxygène utilisée par les neurones dans une modification du signal de résonance magnétique appelée effet BOLD (*blood oxygen level dependent*, dépendant du niveau d'oxygène sanguin). Cette technique d'imagerie est à l'origine de trois grands progrès : il est maintenant possible d'effectuer des observations répétées chez un même patient ou volontaire sain, car aucun matériel invasif n'est utilisé (voir TEP ci-dessous) ; la résolution spatiale est de 2 à 3 millimètres ; la résolution temporelle n'est que de quelques secondes, ce qui permet un contrôle direct de l'activité cérébrale lorsque le sujet effectue une tâche cognitive.

La tomographie par émission de positons (TEP), technique également récente, ne présente pas les mêmes avantages que l'IRMf, mais peut

servir à enregistrer l'activité neuronale au moyen de substances radioactives. En effet, la TEP permet de visualiser la distribution d'une substance marquée radioactive injectée au sujet par voie intraveineuse. Les substances radioactives émettent des particules chargées positivement qui entrent en collision avec des particules chargées négativement, ce qui libère une énergie, détectée et visualisée sur un écran sous forme d'images en couleur. Cette technique sert surtout à détecter les récepteurs cérébraux, par exemple ceux qui peuvent être à l'origine des effets de la cocaïne et de l'amphétamine chez des individus sains et des toxicomanes (voir Volkow et Drevets ci-dessus). Tout comme l'IRMf, la TEP peut également servir à enregistrer l'activité neuronale en déterminant la vitesse de métabolisme du glucose au moyen d'un traceur marqué (2-DG) chez des sujets sains soumis à des tests de la fonction cognitive. (Pour plus d'informations voir Huettel et coll., 2004 et Raichle, M.E. 1994.)

5.2. Techniques de détection de l'activité électrique et de l'activité des neurotransmetteurs : microdialyse et techniques électrophysiologiques.

Di Chiara et coll., de l'Université de Cagliari, ont été les premiers à démontrer que la plupart des drogues provoquent la libération d'un neurotransmetteur, la dopamine, à partir du striatum ventral. Ils ont pu parvenir à cette conclusion en employant une technique appelée microdialyse. La microdialyse permet de recueillir des neurotransmetteurs cérébraux libérés à partir de certains sites cérébraux, sur l'animal vivant, par opposition aux mesures réalisées *in vitro*, c'est-à-dire en éprouvette. La technique employée par le groupe de Cagliari fait appel à une sonde ou canule horizontale (à distinguer d'une sonde verticale).

La canule est composée d'un tube d'une certaine longueur rendu perméable à un point donné. Elle est implantée sous anesthésie dans une région cérébrale spécifique, selon des coordonnées stéréotaxiques définies. Au réveil, un liquide céphalorachidien artificiel (LCRa), perfusé lentement à travers la sonde, assure les échanges entre le LCRa et les liquides cérébraux contenant les neurotransmetteurs. Les enregistrements peuvent être réalisés en continu pendant une durée de 8 à 12 heures, au cours de laquelle on peut recueillir des échantillons toutes les 2 à 5 minutes, pour les analyser en discontinu au moyen de techniques de chromatographie telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Des enregistrements électriques de l'activité neuronale peuvent être réalisés en implantant des macro-électrodes dans certaines régions cérébrales pour enregistrer l'activité électrique totale de milliers de

neurones. Il est également possible d'obtenir un enregistrement simple d'un type de neurone en particulier, après implantation d'une micro-électrode dans ce dernier. L'enregistrement intracellulaire a servi à démontrer que les neurones peuvent fonctionner selon différents modes; le système dopaminergique, par exemple, décharge soit en potentiels d'action isolés de fréquence environ 5HZ, soit en « bouffées » de fréquence maximale 20 pics par seconde. L'enregistrement extracellulaire peut également servir à enregistrer la réponse d'un neurone dans différentes conditions, mais cela nécessite de placer la micro-électrode à proximité du neurone, et non à l'intérieur de celui-ci.

La voltamétrie cyclique rapide (FCV) est la technique la plus perfectionnée, qui combine la détection en temps réel de l'activité des neurotransmetteurs et des neurones chez l'animal vivant. On utilise pour cela une micro-électrode en fibre de carbone fine de 7 à 15 microns de diamètre, qui permet la détection de neurotransmetteurs dans le cerveau lorsque des variations de courant se produisent à l'extrémité de l'électrode. Utilisée en tandem comme micro-électrode classique, elle permet de mesurer l'activité électrique d'un même neurone pendant des périodes de 15 millisecondes, donc nettement inférieures à celles requises en microdialyse. Cette technique a été mise au point par J. Millar, du Laboratoire sur la neurotransmission du QMW, Université de Londres (Millar et coll., 1992; Stamford et coll., 1993). Le voltamètre Millar a été mis sur le marché dans le cadre d'une co-entreprise avec PD Systems. Récemment, la voltamétrie cyclique rapide a été employée avec succès pour démontrer en temps réel (100 millisecondes) la libération phasique de la dopamine lorsque les animaux appuient sur le levier à cocaïne (Phillips et coll., 2003).

5.3. Techniques de quantification et de visualisation des molécules-cibles dans le cerveau

L'une des méthodes les plus récentes permettant de mettre en évidence et de mesurer les récepteurs et autres molécules du cerveau, fait appel à la production d'un anticorps. La synthèse d'anticorps par les leucocytes est la réponse normale du système immunitaire lorsqu'il est attaqué par un corps étranger, ou antigène. C'est grâce à cette réponse immunitaire qu'il est possible de créer des anticorps par injection de la molécule à étudier chez l'animal, suivie quelques heures plus tard d'un prélèvement d'échantillons sanguins permettant de recueillir les anticorps produits.

La même technique a servi à créer un « vaccin anti-cocaïne », le TA-CD. Des essais cliniques menés aux Etats-Unis sont encourageants, dans la mesure où la moitié des patients n'ont pas repris de cocaïne pendant six mois après avoir reçu le vaccin. Il semblerait que le vaccin

fonctionne en détruisant la cocaïne introduite dans le corps ainsi qu'en l'empêchant d'atteindre le cerveau et de produire un état d'euphorie. Cela étant, le vaccin en soi n'a aucun effet sur l'état de manque suivant l'arrêt de la cocaïne chez les personnes dépendantes soumises au traitement. La meilleure utilisation de ce vaccin serait donc la prévention des rechutes.

L'immunocytochimie (ICC) met également à profit la réponse antigène-anticorps pour la localisation de molécules cérébrales sur des échantillons de tissus cérébraux prétraités avec un fixateur. L'anticorps produit est généralement marqué par une autre molécule fluorescente, ce qui permet de visualiser la coupe du cerveau au microscope à fluorescence et d'observer quelles sont les zones cérébrales qui contiennent l'antigène.

Tout comme l'immunocytochimie, l'hybridation in situ (ISH) permet de localiser une molécule cérébrale, mais en cherchant cette fois à déterminer quels neurones la produisent ; pour ce faire, on cible les molécules d'ARN messager qui fournissent les instructions pour la production de la molécule en question. Cette méthode peut servir, par exemple, à déterminer si la consommation d'héroïne induit des changements dans la synthèse des peptides opioïdes cérébraux, tels que les enképhalines.

Tandis que l'ISH se concentre sur une partie de l'ARN messager responsable de la synthèse d'une molécule, les puces à ADN permettent de donner des informations sur plusieurs milliers de gènes et leur état, c'est-à-dire d'indiquer s'ils sont actifs ou non après traitement, donc s'ils sont responsables de la réponse cellulaire. Cette technique, qui est la plus récente, repose sur la préparation de séquences d'ADN précises – entre 1.000 et 20.000 – supportées par une matrice se trouvant sur une puce de la taille d'un ongle.

Parmi les autres techniques ayant vu le jour dans le domaine de l'ADN, on trouve la possibilité d'éliminer un certain gène pour produire des souris que l'on appelle « knock-out ». Il est également possible de remplacer un gène par un autre pour produire une souris transgénique. Ces deux types de manipulations ne sont pas réversibles ; il semblerait maintenant que l'extinction des gènes pendant une durée déterminée soit la clé de l'avenir. La technique antisens offre cette possibilité, car elle permet de cibler certaines molécules d'ARN messager et de les dégrader pendant une courte durée pour permettre l'observation du comportement avant et après dégradation.

Les techniques de transgénèse les plus récentes permettent de créer des lignées cellulaires exprimant diverses protéines fluorescentes (YFP,

GFP et autres variantes spectrales) sous contrôle d'un promoteur spécifique, dans le but d'identifier et d'étudier des populations cellulaires distinctes à l'aide de diverses techniques de microscopie à fluorescence. Ces techniques constituent un progrès remarquable par rapport aux techniques existantes, car elles ne sont pas sensibles aux éventuelles modifications de certains épitopes (composants cellulaires) et permettent de visualiser en direct les coupes cérébrales et le cerveau intact *in vivo*.

La microscopie de fluorescence multiphotonique est un outil de recherche puissant qui combine les techniques optiques les plus avancées de microscopie à balayage laser et d'excitation de fluorescence multiphotonique de grande longueur d'onde pour capter des images tridimensionnelles à haute résolution d'échantillons marqués avec des fluorophores hautement spécifiques. La microscopie multiphotonique présente bien plus d'avantages que la microscopie confocale pour la visualisation de cellules et tissus vivants au moyen d'une technique d'imagerie par fluorescence à résolution tridimensionnelle. L'excitation biphotonique, qui se produit uniquement au point focal du microscope, minimise le photoblanchiment et les photodommages – principaux facteurs limitants dans la visualisation de cellules vivantes. Cet avantage permet de réaliser, sur des échantillons de tissus vivants épais, des études qui ne seraient pas possibles avec les techniques d'imagerie traditionnelles.

La découverte récente de l'ARN interférent (ARNi) a révolutionné la recherche biologique et laisse entrevoir des possibilités de thérapie pour les maladies humaines. Les scientifiques ont réussi à utiliser l'ARNi pour supprimer *in vitro* des gènes pathologiques dominants ; dans certains cas, l'extinction était limitée à l'allèle pathologique, l'expression de l'allèle normal étant maintenue. Le défi consiste maintenant à transposer cette technique *in vivo* sur des modèles animaux afin de supprimer les gènes pathologiques et de corriger les phénotypes pathologiques.

À l'heure actuelle, les scientifiques étudient sur des modèles animaux des techniques virales qui permettent d'obtenir une expression génétique spécifique. La mise au point de vecteurs viraux pour l'apport de gènes *in vivo* a permis de manipuler l'expression génétique par cellule, par région et de manière définie dans le temps. L'ajout de gènes rapporteurs fluorescents permet de visualiser les cellules exprimant le transgène dans des tissus vivants ou fixés.

Plusieurs vecteurs viraux non réplicatifs ont été caractérisés en fonction de l'efficacité de la transduction, de la latence et de la durée de l'expression du gène, de la toxicité et de l'immunogénicité ainsi que de la capacité d'encapsidation. Des modifications peuvent être apportées à ces systèmes de vecteurs viraux pour optimiser les applications *in vivo*.

Par exemple, l'inclusion de promoteurs spécifiques aux cellules permet de manipuler l'expression génétique dans certaines lignées cellulaires. L'apport *in vivo* de vecteurs viraux spécifiques aux cellules, outre ses importantes répercussions sur la thérapie génique, permet également, par inclusion d'un gène rapporteur, de visualiser les cellules transduites *in situ*.

6. FAITS ET CONSTATATIONS

Dans ce dernier chapitre, on étudie les éventuelles incidences de l'état actuel de la recherche en matière de toxicomanie du point de vue de la biomédecine ou – plus exactement – des neurosciences. Dans l'introduction, nous nous sommes demandé pourquoi certaines personnes consommaient des drogues, et pourquoi les unes devenaient dépendantes et les autres non. Nous nous sommes également demandé si une compréhension des mécanismes cérébraux de la dépendance et de la prédisposition à la dépendance pouvait permettre d'élaborer de nouveaux traitements. Il n'est pas exagéré de dire que la recherche dans ce domaine traverse actuellement une phase très intéressante ; nous examinerons ses résultats selon trois angles différents :

4. le cadre global dans lequel se place la science par rapport à la société,
5. les questions ayant un rapport direct avec la société, par exemple les questions d'éthique,
6. la communauté neuroscientifique.

6.1. Cadre global

Il est maintenant admis dans l'ensemble de la société que la consommation de drogues entraîne une dépendance chez un certain nombre de personnes, mais pas chez toutes. Les conclusions les plus récentes (Anthony et coll., 1994; SAMHSA 2003) semblent également confirmer cette hypothèse : chez les personnes ayant consommé une drogue au moins une fois au cours de leur vie, la probabilité de devenir dépendant a été estimée à :

23% pour l'héroïne
17% pour la cocaïne
11% pour les stimulants autres que la cocaïne
9% pour le cannabis

De toute évidence, c'est aux États-Unis que se trouvent les gros moyens de financement de la majeure partie des recherches en neurosciences de la toxicomanie, menées entre autres par l'Institut national sur la toxicomanie (NIDA), l'Institut national de la santé (NIH) et l'Institut national de la santé mentale (NIMH). Au niveau européen, il existe dans plusieurs pays des instituts de recherche qui financent des projets dans ce domaine, tels que le Conseil pour la recherche médicale (Medical Research Council) au Royaume-Uni, l'Inserm en France et le CNR en Italie. Au niveau de l'Union européenne, le Programme-cadre octroie des ressources financières limitées pour apporter de la valeur ajoutée

dans les domaines relevant de la génétique, comme en témoigne le programme actuel (6^{ème} Programme-cadre).

Dans le contexte du lancement de la Stratégie sur les drogues de l'Union européenne pour 2005-2012 et du Plan d'action sur les drogues qui lui est associé, il serait opportun que le prochain Programme-cadre, dont le lancement est prévu en 2007, tienne véritablement compte des demandes de fonds pour la recherche dans le domaine de la toxicomanie.

Il est à noter aussi que l'on doit prendre en considération non pas seulement la recherche fondamentale, mais aussi le transfert de connaissances aux grandes entreprises et PMI pour soutenir la mise au point de nouveaux traitements, par exemple le vaccin anti-cocaïne créé par Xenova aux États-Unis.

En ce qui concerne les mesures prises au niveau national, on trouve au Royaume-Uni un exemple d'utilisation des données de la recherche pour orienter les politiques futures en matière de drogues. Le Projet *Foresight Brain Science, Addiction and Drugs* a été lancé en 2003 par la Commission ministérielle sur les politiques en matière de sciences. Son objectif principal est de donner un aperçu de la manière dont les progrès scientifiques pourront modifier notre conception de la dépendance et l'utilisation de substances psycho-actives au cours des vingt prochaines années. L'impératif numéro un est de mieux gérer l'utilisation des substances psycho-actives du point de vue de l'individu, de la collectivité et de la société. Par conséquent, le projet portera sur les substances psycho-actives en tant que telles, les interventions physiques, la génétique, les interventions comportementales, les aspects socio-économiques, la réglementation et les progrès du dépistage. Les questions d'ordre éthique et économique seront également étudiées. Les résultats prendront la forme de Bilans des connaissances scientifiques (*State of Science Reviews*), qui seront réalisés par des chercheurs en neurosciences, en psychologie et en psychiatrie, en sciences sociales et en économie, ainsi que des cliniciens, des investisseurs dans le domaine de la recherche et des responsables politiques (voir www.foresight.gov.uk). Les laboratoires de Cambridge (Everitt) et St. Georges Hospital, Londres (Drummond) prennent une part active à la réalisation du projet.

6.2. Questions d'éthique

Un certain nombre de questions d'éthique méritent d'être soulevées en rapport avec les progrès techniques et scientifiques, entre autres dans le domaine de la recherche sur les drogues. Le TA-CD, ou « vaccin anti-cocaïne », est probablement le meilleur point de départ pour cette

réflexion. D'une manière générale, le succès observé à ce jour dans un nombre limité d'études cliniques laisse entrevoir la possibilité d'élaborer un traitement viable pour les personnes dépendantes de la cocaïne. Il conviendrait de mettre en avant certains problèmes et de débattre de l'utilisation du vaccin dans d'autres situations, par exemple dans les cas où des adolescents présentent un risque de devenir dépendants à la cocaïne. Faut-il alors vacciner tous les jeunes les plus vulnérables ? Ces questions devraient faire l'objet d'un débat à grande échelle, et l'opinion publique devrait être prise en considération avant d'élaborer une réglementation relative à l'utilisation de ce vaccin et de procéder à sa mise sur le marché.

Les essais cliniques sur de nouveaux composés doivent également être envisagés sous l'angle de la meilleure façon de procéder. Doit-on continuer à administrer le composé aux volontaires sains pour montrer qu'il ne produit aucun effet majeur et peu ou pas d'effets indésirables ? Doit-on administrer un placebo – une solution sans ingrédient actif – à un groupe de toxicomanes aux fins de comparaison avec les toxicomanes qui reçoivent le nouveau composé ? Comment choisir les toxicomanes qui recevront le nouveau traitement ? Voilà quelques-uns des problèmes qui se posent dans le cadre des essais cliniques et qu'il faudra résoudre à bref délai.

Les études génétiques semblent aussi indiquer qu'à moyen terme, nous devrions disposer d'une bonne connaissance des « gènes à risque » qui entraînent un risque accru de prédisposition à la dépendance. En soi, cela pourrait fournir aux praticiens les informations dont ils ont besoin pour orienter la prévention vers les groupes à risque. Mais quelles en seront les conséquences pour ces groupes sur les plans du respect de la vie privée, de l'emploi, des assurances, etc. ?

La recherche sur les cellules souches et les méthodes d'obtention de ces cellules – les embryons et le cordon ombilical – pour la production de lignées cellulaires destinées à la recherche est également un sujet controversé, qui a été au cœur des débats politiques ces derniers mois. En outre, la communauté scientifique est convaincue qu'il est possible d'utiliser des cellules souches embryonnaires pour donner naissance à n'importe quelle cellule du corps et remplacer des cellules altérées, principe qui ne s'est pas encore concrétisé pour l'instant. En ce qui concerne la dépendance, il est probable que l'on veuille à l'avenir insérer des cellules de ce type dans le circuit de la récompense pour modifier le « câblage » du système et, donc, son fonctionnement. Le cas échéant, quels embryons seront cultivés pour produire les cellules qui seront implantées chez d'autres individus ?

Il est maintenant possible d'agir sur le fonctionnement cérébral, donc sur le comportement par insertion d'électrodes dans le cerveau. Ces dernières fonctionnent selon le même principe qu'un stimulateur cardiaque, c'est-à-dire qu'elles fournissent une stimulation électrique au tissu auquel on s'intéresse. La stimulation magnétique transcrânienne est également une nouvelle technique non invasive de stimulation cérébrale. Toutes ces nouvelles techniques sont-elles bien accueillies par le grand public ? Les incidences de l'utilisation de ces traitements ont-elles été évaluées du point de vue de l'individu, de la collectivité et de la société ?

Ce type de questions d'éthique se pose également en ce qui concerne la recherche scientifique sur la consommation de substances psycho-actives. La société autorise la consommation de tabac et d'alcool, mais interdit celle des substances psycho-actives, bien que le risque de dépendance soit inférieur pour ces dernières. Dans le domaine du sport, l'on peut également se demander pourquoi certaines substances sont interdites alors qu'elles peuvent être considérées comme des raccourcis permettant d'obtenir les mêmes résultats avec un entraînement réduit. Les mêmes questions se posent également dans d'autres domaines, tels que la recherche génétique, où des gènes sont modifiés afin de produire des récoltes et des fruits présentant des caractéristiques particulières pour répondre à des besoins qui ont soit été entretenus, soit sont apparus naturellement. D'une certaine façon, il se peut que nous ayons voulu aller trop vite, de la même manière que le sportif consomme des substances pour parvenir au même but sans subir des mois d'entraînement. Il appartient maintenant à la société de prendre des décisions en mettant en balance les avantages et inconvénients de la consommation de drogues, que ce soit du point de vue de l'individu, de la collectivité ou de la société dans son ensemble. Les neurosciences devraient pouvoir fournir une partie des informations nécessaires pour mener à bien cette réflexion.

6.3. Communauté neuroscientifique

Une évolution majeure dans le domaine des neurosciences semble être l'abandon progressif des démarcations strictes au profit d'une atténuation des frontières entre les différentes disciplines. L'émergence des neurosciences cognitives sociales offre un excellent exemple de cette évolution. La multidisciplinarité est la voie à suivre si l'on souhaite mener des recherches sur une question complexe telle que le comportement humain. Pour atteindre cet objectif, les universités européennes devront créer les diplômes de base qui permettront de former des étudiants dans un certain nombre de domaines et de donner naissance à un nouveau type de qualification. Cela s'appliquera probablement davantage aux études universitaires supérieures, où il

devrait être possible de mener des recherches dans ces nouveaux domaines de pointe, en offrant les services de plusieurs directeurs de thèse ou conseillers spécialisés dans divers domaines. Il y aura donc à l'avenir des scientifiques hautement qualifiés issus des disciplines fusionnées et des disciplines indépendantes. Pour ce qui est de mettre en place la structure institutionnelle permettant d'atteindre cet objectif, l'Union européenne est allée de l'avant avec le Processus de Bologne (http://www.aic.lv/ace/ace_disk/Bologna/about_bol.htm) et a également lancé un Projet Mastères européens dans le cadre de son Programme Socrates. Cela devrait encourager plusieurs universités à regrouper leurs différents domaines de compétences sous l'appellation études multidisciplinaires. Les étudiants pourront ainsi participer aux différents modules proposés à travers l'Europe pour mettre en place cette initiative. À ce jour, une cinquantaine de programmes de Mastère sont en projet, et l'on élabore leur contenu pour le lancement du Programme Mastères européens en 2006 et 2007.

Pour conclure, il semblerait que la compréhension des neurosciences de la toxicomanie au sein de la communauté neuroscientifique, ainsi que la question de savoir pourquoi certaines personnes deviennent dépendantes et d'autres non peuvent se résumer au modèle de la plasticité et au modèle génétique (Hiroi et Agatsuma 2005).

7. Glossaire

Activité phasique : Fait référence à l'activité des cellules nerveuses, qui varie avec le temps.

Activité tonique : Etat des cellules nerveuses en activité soutenue, par opposition à l'activité phasique.

Aire tegmentale ventrale : Structure mésencéphalique située à proximité de la substance noire ; comme celle-ci, riche en organismes cellulaires pouvant libérer de la dopamine à destination du noyau accumbens, du striatum ventral et du cortex frontal. L'ATV fait partie intégrante du circuit de la récompense et intervient de ce fait dans la sensation de plaisir ; on considère qu'elle joue un rôle central dans le phénomène de toxicodépendance.

Allèle : L'une des versions possibles d'un gène, c'est-à-dire du code génétique situé à un emplacement particulier d'un chromosome, exerçant la même fonction.

Amygdale : Structure située dans la région frontale du lobe temporal médian. L'amygdale est l'un des principaux éléments du système limbique ; elle est impliquée dans l'émotion, la connaissance et la régulation de processus autonomes.

Apprentissage instrumental : Egalement appelé conditionnement opérant. Se produit lorsqu'une réponse est suivie d'une conséquence, telle que la présentation d'une récompense ; le type de conséquence (renforcement positif ou négatif, soit récompense ou punition) détermine la probabilité du comportement. Le sujet adapte son comportement, soit pour bénéficier de la récompense, soit pour éviter la punition.

Cellules souches : Cellules immatures et non différenciées pouvant devenir des cellules spécifiques, spécialisées et donc pleinement différenciées. Les cellules souches sont à la base d'une nouvelle approche prometteuse pour le traitement des troubles cérébraux.

Chromosome : Molécule d'ADN et protéines associées. Les chromosomes véhiculent les informations génétiques de l'organisme. Chez l'homme, chaque cellule possède 22 paires identiques de chromosomes autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme et XY pour l'homme).

Circuit de la récompense : Circuit cérébral dont l'activité, génératrice de plaisir, est induite par certains comportements ou certaines substances (drogues).

Conditionnement classique : Type d'apprentissage par association également appelé conditionnement pavlovien. Ivan Pavlov a décrit l'apprentissage d'un réflexe conditionné par association de deux stimuli : après l'établissement d'un lien entre un stimulus inconditionnel déclencheur d'une réponse donnée et un stimulus neutre non déclencheur, l'animal conditionné réagit par ladite réponse à la présence du seul stimulus neutre. Les chiens de Pavlov, auxquels on a fait entendre une sonnerie en même temps qu'on leur présentait de la nourriture pendant la phase de conditionnement, ont fini par saliver au seul retentissement de la sonnerie.

Coordonnées stéréotaxiques : Utilisées pour localiser avec précision une région du cerveau dans le but d'y insérer une canule ou une électrode à des fins d'injection, de lésion ou d'enregistrement.

Cortex : Matière grise superficielle des hémisphères cérébraux présentant de nombreuses circonvolutions et organisée en quatre lobes : frontal, temporal, pariétal et occipital. Les circuits du cortex servent à amplifier les influx thalamiques et cortico-corticaux, à assurer de nouvelles propriétés fonctionnelles et à transmettre des influx à d'autres régions corticales et structures sous-corticales. Le cortex est le siège de processus extrêmement complexes qui sont à la base des facultés intellectuelles les plus sophistiquées.

Cortex intrapariétal latéral : Partie du cortex pariétal responsable des processus mentaux relatifs aux décisions fondées sur des valeurs.

Dendrite : Ramification arborescente de la cellule nerveuse qui reçoit les messages en provenance d'autres cellules nerveuses.

Dépendance : La dépendance à une drogue est un état dans lequel le corps a besoin de la drogue pour pouvoir fonctionner convenablement. La dépendance peut être constatée par le biais du sevrage, qui engendre des symptômes physiques inverses à ceux produits par la drogue. Ainsi, le sevrage d'une personne dépendante de l'héroïne engendre des douleurs aiguës.

Dépression à long terme (DLT) : Processus cérébral induisant une réduction de la communication entre les cellules nerveuses. Probablement causé par un abaissement de la disponibilité du calcium qui induit une réduction du potentiel postsynaptique récepteur et de la libération présynaptique du neurotransmetteur. Au niveau de l'hippocampe par exemple, la DLT peut jouer un rôle important dans la mémorisation de longue durée.

Fluorophore : Petite molécule ou sous-ensemble d'une molécule plus grande pouvant émettre de la lumière fluorescente sous l'effet de l'excitation par des rayons lumineux.

Gène : Unité de base de l'hérédité ; segment du code de l'ADN qui produit une caractéristique particulière.

Lésion : Terme générique désignant une modification anormale du tissu cérébral. Peut avoir pour origine tout facteur pathologique : traumatisme (physique, chimique, électrique), infection, néoplasme, trouble métabolique ou auto-immun, ou encore mesure physiques, chimiques ou électriques à titre expérimental.

Messagers secondaires : Molécules intervenant dans la transduction des signaux dans les cellules nerveuses. Synthétisés ou libérés par des réactions enzymatiques spécifiques, généralement à la suite d'un signal externe tel que l'activation par un neurotransmetteur d'un récepteur spécifique sur la paroi cellulaire du neurone récepteur. Les messagers secondaires appartiennent à trois catégories principales : diacylglycérol, AMP cyclique et oxyde nitrique (gaz, NO).

Neurotransmetteur : Molécule comme la dopamine ou l'enképhaline qui est libérée par une terminaison neuronale (souvent sous l'effet de l'arrivée d'un influx), se répand dans l'espace extracellulaire interstitiel, et se lie à un récepteur à la surface de la cellule postsynaptique (ces trois parties formant la synapse). On a identifié à ce jour une centaine de neurotransmetteurs différents, chaque terminaison neuronale pouvant libérer plusieurs d'entre eux.

Pharmacogénomique : Nouvelle discipline pharmaceutique qui traite principalement de l'influence des caractéristiques génétiques d'un individu sur la réponse de son corps aux médicaments.

Plasticité : Fait référence aux changements structurels ou fonctionnels que connaît le système nerveux central.

Polymorphisme : Coexistence au sein d'une population de plusieurs allèles d'un même gène, exprimant généralement différentes variantes d'une caractéristique donnée.

Potentialisation à long terme (PLT) : Processus cérébral induisant une intensification de la communication entre les cellules nerveuses. Probablement causé par une augmentation de la disponibilité du calcium qui induit un renforcement du potentiel postsynaptique récepteur et de la libération présynaptique du neurotransmetteur. A plus long terme, on observe également l'activation de gènes. Cette plasticité synaptique est

à la base de la grande capacité d'adaptation du système nerveux. La plupart des approches neuroscientifique de l'apprentissage considèrent la potentialisation à long terme et son antagoniste, la dépression à long terme, comme les bases cellulaires de l'apprentissage et de la mémorisation.

Projet Génome humain : A permis de déchiffrer le code génétique contenu dans notre ADN, qui comporte 30 000 gènes répartis sur 23 paires de chromosomes.

Protéines G : Protéines liant les nucléotides guanyliques ; elles sont reliées à des récepteurs et servent à activer les systèmes intracellulaires de signaux secondaires.

Récepteur : Molécule spécialisée située à l'intérieur ou sur la paroi d'une cellule. Joue un rôle de reconnaissance ou d'adsorption des neurotransmetteurs, antigènes, anticorps et autres substances cellulaires ou immunologiques qui modifient l'activité de la cellule.

Sillon temporal supérieur : Joue probablement un rôle dans l'intégration de différents influx sensoriels et, en particulier, dans le traitement de stimuli visuels complexes relatifs à la motricité faciale, manuelle et corporelle.

Striatum dorsal : Région sous-corticale du cerveau faisant partie des ganglions de la base et responsable, en premier lieu, de fonctions de régulation dans le processus de sélection de l'action la plus appropriée pour atteindre l'objectif visé. En outre, principal site de projection du système de la dopamine, dont le dysfonctionnement engendre la maladie de Parkinson.

Synapse : Structure ou point de jonction spécialisé entre deux cellules nerveuses ; sert à transmettre un signal de l'une à l'autre, généralement via un neurotransmetteur.

Système glutamatergique : Principal système de neurotransmission dans le cerveau ; joue un rôle dans le processus d'apprentissage et de mémorisation. Dans certaines circonstances, le glutamate agit comme une excitotoxine et semble entraîner la mort de cellules nerveuses dans le cas de nombreuses maladies neurodégénératives.

Technique antisens : Méthode permettant d'empêcher la production d'une protéine en utilisant une séquence d'ARN complémentaire d'un ARNm particulier.

Transporteur de la dopamine : Protéine ayant pour fonction d'inhiber la dopamine (neurotransmetteur) après que celle-ci ait agi au niveau du synapse et de la réintroduire dans le neurone pour recyclage.

8. BIBLIOGRAPHIE

Abu-Akel, A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, 43, 29-40.

Ahmed, S.H. & Koob, G.F. (2005). Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology*, 180, 3, 473-490.

Allport, A. (1985). The historical background of social psychology. In: *Handbook of Social Psychology*, (ed. G.Lindzey and E. Aronson) pp.1-46. New York: random House.

Anthony, J.C., Warner, L.A. & Kessler, R.C. (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 2, 244-268.

Barracough, D.J., Conroy, M.L. & Lee, D. (2004). Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nature Neuroscience*, 7, 404-410.

Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. & Lee, G.P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience*, 19, 13, 5473-5481.

Berridge, K.C. & Robinson, T.E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neuroscience*, 9, 507-513.

Bierut, J.L., Dinwiddie, S.H., Begleiter, H., Crowe, R.R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J.I. Jr., Porjesz, B., Schuckit, M.A. & Reich, T. (1998). Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the collaborative study on genetics of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 55, 11, 982-988.

Bond, C., LaForge, K.S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L., Gong, J., Schluger, J., Strong, J.A., Leal, S.M., Tischfield, J.A., Kreek, M.J. & Yu, L. (1998). Single nucleotide polymorphism in the human mu-opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceeding of the National Academy of Science, USA*, 95, 9608-9613.

Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1, 27-51.

Cadore, R.J., Troughton, E., O'Gorman, T.W. & Heywood, E. (1986). An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, 43, 12, 1131-1136.

Cadore, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., Woodworth, G. & Stewart, M.A. (1995). Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1, 42-52.

Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Lakmali Sugathapala, C., Robbins, T.W. & Everitt, B.J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 292, 2499-2501.

Cardinal, R.N. (2003). Succumbing to instant gratification without the nucleus accumbens.

www.sciencemag.org/feature/data/prizes/eppendorf/eppenprize.shtml

Cardinal, R.N., Winstanley, C.A., Robbins, T.W. & Everitt, B.J. (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 33-50.

Carter, B.L. & Tiffany, S.T. (1999) Cue reactivity and the future of addiction research. *Addiction*, 94, 3, 349-351.

Chaiuzzi, E.J. & Liljergren, S. (1993). Taboo topics in addiction treatment. An empirical review of clinical folklore. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 10, 3, 303-316.

Comings, D.E., Gade, R., Wu, S., Chiu, C., Dietz, G., Muhleman, D., Saucier, G., Ferry, L., Rosenthal, R.J., Lesieur, H.R., Rugle, L.J. & MacMurray, P. (1997). Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Molecular Psychiatry*, 2, 1, 44-56.

De Wit, H. (2000). Laboratory-based assessment of alcohol craving in social drinkers. *Addiction*, Supplement 2, S165-169.

Di Chiara, G., Bassareo, V., Fenu, S., De Luca, M.A., Spina, L., Cadoni, C., Acquas, E., Carboni, E., Valentini, V., & Lecca, D. (2004). Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 47, 227-241.

Dorris, M.C. & Glimcher, P.W. (2004). Activity in posterior parietal cortex is correlated with the relative subjective desirability of action. *Neuron*, 44, 365-378.

Drevets, W.C., Price, J.C., Kupfer, D.J., Kinahan, P.E., Lopresti, B., Holt, D. & Mathis, C. (1999). PET measures of amphetamine-induced dopamine release in ventral versus dorsal striatum. *Neuropsychopharmacology*, 6, 694-709.

Drevets, W.C., Gautier, C. Price, J.C., Kupfer, D.J., Kinahan, P.E., Grace, A.A., Price, J.L. & Mathis, C.A. (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry*, 49, 2, 81-96.

Drummond, D.C. (1990). The relationship between alcohol dependence and alcohol related problems in a clinical population. *British Journal of Addiction*, 85, 3, 357-366.

Drummond, D.C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, Supplement 2, S129-144.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, Washington, DC, ed. 4, revised version, 2000.

Everitt, B.J., Dickinson, A. & Robbins, T.W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Reviews*, 36, 2-3, 129-138.

Franke, P., Wang, T., Nothen, M.M., Knapp, M., Neidt, H., Albrecht, S., Jahnes, E., Propping, P. & Maier, W. (2001). Nonreplication of the association between mu-opioid receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 114-119.

Frith, C.D. & Frith, U. (1999). Interacting minds – a biological basis. *Science*, 286, 1692-1695.

Frith, C.D. & Wolpert, (2004). *The Neuroscience of social interaction: decoding, imitating and influencing the action of others*. Oxford University Press, Oxford, ISBN: 0-19-852925-2.

Giorgetti, M., Hotsenpiller, G., Ward, P., Teppen, T. & Wolf, M.E. (2001). Amphetamine-induced plasticity of AMPA receptors in the ventral tegmental area: effects on extracellular levels of dopamine and glutamate in freely moving rats. *Journal of Neuroscience*, 21, 6362-6369.

Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Whightman, R.M. & Caron, M.G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606-612.

Goto, Y. & Grace, A.A. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behaviour. *Nature Neuroscience*, 8, 6, 805-812.

Goto, Y. & Grace, A.A. (2005). Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: Disruption by cocaine sensitisation. *Neuron*, 47, 2, 255-266.

Grace, A.A. & Bunney, B.S. (1984a). The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *Journal of Neuroscience*, 4, 11, 2866-2877.

Grace, A.A. & Bunney, B.S. (1984b). The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *Journal of Neuroscience*, 4, 11, 2877-2890.

Grace, A.A. (1991). "Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia", *Neuroscience*, 41, 1, 1-24.

Grant S, Contoreggi C, London ED. Drug abusers show impaired performance on a test of orbitofrontal function [abstract]. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 23: 1943.

Hartnoll, R. (2004). *Drugs and drug dependence: linking research, policy and practice – Lessons learned, challenges ahead*. Council of Europe, Pompidou Group, Strasbourg ISBN 92-871-5490-2.

Heath, R.G. (1962). Electrical self-stimulation of the brain in man. *American Journal of Psychiatry*, 120, 571-577.

Hiroi, N. & Agatsuma, S. (2005). Genetic susceptibility to substance dependence. *Molecular Psychiatry*, 10, 336-344.

Huettel, S.A., Song, A.W. & McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Imaging*. Sunderland, MA, Sinauer Associates.

Hyman, S.E. & Malenka, R.C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Neuroscience Reviews*, 2, 695-703.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, World Health Organisation, 2003.

Katz, J.L. & Higgins, S.T. (2003). The validity of the reinstatement model of craving and relapse of drug use. *Psychopharmacology*, 68, 1-2, 21-30.

Kendler, K.S. (2001). Twin studies in psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1005-1014.

Kendler, K.S. & Prescott, C.A. (1998). Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *British Journal of Psychiatry*, 173, 345-350.

Koob, G. F. & Le Moal, M. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 278, 52-58.

Korf, D.J., Gamella, J.F., Moskalewicz, J., O'Gorman, A., Olsson, B., Uhl, A. and Wouters, M. (2005). "Social drug research in Europe: current themes and future developments", in Kraus, L. and Korf, D.J. (eds.), *Research on drugs and drug policy from a European perspective*, Pabst science publishers, Lengerich, Germany, 17-34

Kupfer, D.J., First, M.B. & Regier, D.A. (2002). *A research agenda for DSM-V*. American Psychiatric Association, Washington, D.C., ISBN: 0-89042-292-3.

Liu, Z., Richmond, B.J. Murray, E.A., Saunders, R.C., Steenrod, S., Stubblefield, B.K., Montague, D.M. & Ginns, E.I. (2004). DNA targeting of rhinal cortex D2 receptor protein reversibly blocks learning of cues that predict reward. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 101, 12336-12341.

Marlatt, G. A. (1996). Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction*, 91, Suppl:S37-49.

Merikangas, K. R., Stolar, M., Stevens, D.E, Goulet, J., Preisig, M.A., enton, B., Zhang, H., O'Malley, S.S. & Rounsaville, B.J. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 973-979.

Millar J., Palij, P., Davidson, C., Jorm, C.M. & Stamford, J.A. (1992). Simultaneous single unit recording and fast cyclic voltammetry in brain slices. *British journal of Pharmacology*, 107, 293P.

Muscat, R. (1997). The role of the mesolimbic dopamine system in the expression of behavioural sensitisation. *Life Chemistry Reports*, 15, 77-88.

Nestler, E.J. & Malenka, R.C. (2004). The addicted brain. *Scientific American* 290, 3, 78-85.

Niaura, R., Abrams, D.B., Monti, P.M. & Pedraza, M. (1989) Reactivity to high risk situations and smoking cessation outcome. *Journal of Substance Abuse*, 1, 4, 393-405.

Noble, E.P., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A., & Sheridan, P.J. (1991). Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 48, 648-654.

Noble, E.P. (2000). Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *European Psychiatry*, 15, 79-89.

O'Brien, C.P., Childress, A.R., Ehrman, R. & Robbins, S.J. (1998). Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion. *Psychopharmacology*, 12, 1, 15-22.

O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., McGlone, F., & Botwell, R. (2001). The representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 85, 1315-1321.

O'Doherty, J., Winston, J., Critchley, H., Perrett, D., Burt, D.M. & Dolan, R.J. (2003). Beauty in a smile: the role of medial orbital frontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia*, 41, 147-155.

Ochsner, K.N. & Lieberman, M.D. (2001). The emergence of social cognitive neuroscience. *American Psychologist*, 717-734.

OECD (2002). Understanding the Brain: Towards a new learning science. OECD publications, Paris, ISBN: 92-64-19734-6.

Petraitis, J., Flay, B.R. & Miller, T.Q. (1995). Reviewing theories of adolescent substance use: Organizing pieces in the puzzle. *Psychological Bulletin*, 117, 67-86.

Petry, N.M., Bickel, W.K. & Arnett, M. (1998). Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction*, 93, 5, 729-738.

Phillips, P.E.M., Stuber, G.D., Helen, M.L.A.V., Whightman, R.M. & Carelli, R.M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 422, 614-618.

Presidential proclamation 6158 (1990). Decade of the Brain . Library of Congress, USA.

Raichle, M.E. (1994). Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. *Annual Review of Psychology*, 45, 333-356.

Rocha, B.A., Fumagelli, F., Gainetdinov, R.R., Jones, S.R., Ator, R., Giros, B., Miller, G.W. & Caron, M.G. (1998). Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neuroscience*, 1, 2, 132-137.

Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldachino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wyne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J.F., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (1999). Dissociable effects in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20, 4, 322-339.

Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.

Society for Neuroscience, (2002). Brain facts: A primer on the brain and nervous system. Washington, D.C. ISBN: 0-916110-00-1.

Stamford, J.A., Palij, P., Davidson, C., Jorm, C.M. & Millar, J. (1993). Simultaneous "real-time" electrochemical and electrophysiological recording in brain slices with a single carbon fibre microelectrode. *Journal of Neuroscience Methods*, 50, 279-290.

Stolerman, I. (1992). Drugs of abuse: Behavioural Principles, methods and terms. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 170-176.

Substance Abuse and Mental Health service Administration (SAMHSA). Results from the 2002 National Survey on Drug Use and Health: National findings NHSDA Series H-22, DHHS Publication No. SMA 03-3836. Office of Applied Studies, Rockville, MD.

Sugrue, L.P., Corrado, G.S. & Newsome, W.T. (2004). Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex. *Science*, 304, 1782-1787.

Sugrue, L.P., Corrado, G.S. & Newsome, W.T. (2005). Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nature Neuroscience Reviews*, 6, 363-375.

Szeto, C.Y., Tang, N.L., Lee, D.T. & Stadlin, A. (2001). Association between mu-opioid receptor gene polymorphism and Chinese heroin addicts. *Neuroreport*, 12, 1103-1106.

Tsuang, M.T., Bar, J.L., Harley, R.M. & Lyons, M.S. (2001). The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 267-279.

Uhl, G.R. (2004). Molecular genetics of substance abuse vulnerability: remarkable recent convergence of genome scan results. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 1-13.

Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C. & Bonci, A. (2001). Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, 411, 583-587.

Vandenbergh, D.J., Rodriguez, L.A., Hivert, ., Schiller, J.H., Villareal, G., Pugh, E.W., Lachman, H. & Uhl, G.R. (2000). Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 678-683.

Van den Bree, M.B., Svikis, D.S. & Pickens, R.W. (1998). Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 49, 177-187.

Vanderschuren, L.J.M.J. & Everitt, B.J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 305, 1017-1019.

Volkow, N., wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Chen, A.D., Dewey, S.L. & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.

Volkow, N., Fowler, J.S. & Wang, G.J. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 27, 3-13.

World Health Organization, (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. WHO Publications, Geneva, Switzerland, ISBN:92-4-156235-8.

Willner, P., Sampson, D., Papp, M., Phillips, G. Muscat, R. (1991). Animal models of anhedonia. In: Simon, P., Soubrie, P., & Widlocher, D. eds. Animal models of psychiatric disorders. Vol 3. Basel, Karger, 71-99.

Wilson, S.J., Sayette, M.A. & Fiez, J.A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nature Neuroscience*, 7, 3, 211-214.

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 1-12.

Zhang, D., Zhang, L., Tang, Y., Zhang, Q., Lou, D., Sharp, F.R., Zhang, J. & Xu, M. (2005). Repeated cocaine administration induces gene expression changes through the dopamine D1 receptors. *Neuropsychopharmacology*, numéro de mars.

List of Pompidou Group documents and publications

Liste des documents et publication du Groupe Pompidou

Publications

The following publications are published by Council of Europe Publishing, Strasbourg, and can be ordered from the Publishing Division at:

publishing@coe.int
<http://book.coe.int>

Connecting research, policy and practice: lessons learned and challenges ahead, proceedings of the Pompidou Group's Strategic Conference, which took place in Strasbourg on 6 and 7 April 2004, 2004, ISBN 92-871-5535-6.

Comment rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain ? Acquis et perspectives actes de la Conférence stratégique tenue à Strasbourg, 6-7 avril 2004, 2004, ISBN 92 871 – 5534 - 8

Drugs and drug dependence: linking research, policy and practice, lessons learned, challenges ahead, Richard Hartnoll, 2004, ISBN 92-871-5490-2.

Drogues et dépendances aux drogues: comment rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain ? acquis et perspectives, Richard Hartnoll, 2004, ISBN 92-871-5489-9.

Calculating the social cost of illicit drugs: Methods and tools for estimating the social cost of the use of psychotropic substances, 2001, Pierre Kopp, ISBN 92-871-4734-5.

Comment calculer le coût social des drogues illicites : démarches et outils pour l'estimation du coût social lié à la consommation de substances psychotropes, 2001, Pierre Kopp, ISBN 92-871-4733-7, (également disponible en russe).

Contribution to the sensible use of benzodiazepines, seminar, 2002, ISBN 92-871- 4751-5.

Contribution à l'usage raisonné des benzodiazépines, Séminaire, 2002 ISBN 92-871-4750-7.

Development and improvement of substitution programmes, seminar, 2002, ISBN 92-871-4807-4.

Développement et amélioration des programmes de substitution, séminaire, 2002, ISBN 92-871-4806-6.

Drug use in prison – Project of the Group of Experts in Epidemiology of Drug Problems, final report, 2001, Richard Muscat, ISBN 92-871-4521-0.

L'usage de drogues en milieu carcéral – Projet du Groupe d'experts en épidémiologie des problèmes de drogues : rapport final 2001, Richard Muscat, ISBN 92-871-4520-2.

Drug-misusing offenders and the criminal justice system: the period from the first contact with the police to and including sentencing, seminar, 2000, ISBN 91-871-3790-0.

Les délinquants usagers de drogues et le système pénal : Période qui court du premier contact avec la police jusqu'au jugement inclus, Séminaire, 2000, ISBN 92-871-3789-7.

Drug-misusing offenders in prison and after release, seminar, 2000, ISBN 92-871- 4242-4.

Les délinquants usagers de drogues en prison et après libération, Séminaire, 2000, ISBN 92-871-4241-6.

Ethics and drug addiction, proceedings of a seminar which took place in Strasbourg on 6 and 7 February 2003.

Ethique et toxicomanie, Actes du séminaire qui s'est déroulé les 6-7 février 2003

Multi-city network eastern Europe, 1997, Joint Pompidou Group/UNDCP project, extension of the multi-city network to central and eastern Europe. First city reports from: Bratislava, Budapest, Gdansk, Ljubljana, Prague, Sofia, Szeged, Varna, Warsaw, ISBN 92-871-3509-6.

Multi-city study: drug misuse trends in thirteen European cities, 1998, ISBN 92-871-2392-6.

Etude multi-villes : tendances de l'abus de drogue dans treize villes européennes, 1998, ISBN 92-871-2391-8

Pregnancy and drug misuse: update 2000, seminar proceedings, 2001, ISBN 92-871-4503-2 (English only).

Pregnancy and drug misuse, symposium proceedings, 1999, ISBN 92-871-3784-6 (English only).

Prisons, drugs and society, seminar proceedings, 2003, ISBN 92-871-5090-7.

Prisons, drogues et société, actes du séminaire, 2003, ISBN 92-871-5089-3.

Risk reduction linked to substances other than by injection, seminar proceedings, 2003, ISBN 92-871-5329-9.

Réduction des risques liés à l'usage de substances autres que par injection, actes du séminaire, 2003, ISBN 92-871-5329-9.

Road traffic and psychoactive substances, proceedings of a seminar which took place in Strasbourg in June 2003, ISBN 92-871-5503-8.

Circulation routière et substances psychoactives, actes d'un séminaire ayant eu lieu à Strasbourg en juin 2003, ISBN 92-871-5501-1.

3rd multi-city study: drug use trends in European cities in the 1990s, 2001, Ruud Bless, ISBN 92-871-4459-1.

3ème Etude multi-villes : évolution des tendances de l'usage de drogues dans les villes européennes au cours des années 90, 2001, Ruud Bless, ISBN 92-871-4458-3.

Treated drug users in 23 European cities – Data 1997, Pompidou Group project on treatment demand, final report, 1999, Michael Stauffacher, ISBN 92-871-4007-3.

Usagers de drogues en traitement dans 23 villes européennes - Données 1997 Projet du Groupe Pompidou sur les demandes de traitement : rapport final, 1999, Michael Stauffacher, ISBN 92-871-4143-6.

Vocational rehabilitation for drug users in Europe, seminar, 2000, ISBN 92-871-4406-0.

Réinsertion professionnelle des toxicomanes en Europe, Séminaire, 2000, ISBN 92-871-4405-2.

Women and drugs: focus on prevention, symposium, ISBN 92-871-3508-8.

Les femmes et les drogues : Accent sur la prévention, Symposium, ISBN 92-871-3506-1.

Other publications

The 2003 ESPAD report: alcohol and other drug use among students in 35 European countries, 2000, joint publication Pompidou Group/CAN, ISBN 91-7278-103-3.

This publication can be ordered from the Swedish Council for Information on Alcohol and other Drugs (CAN). Fax: +46 8 10 46 41 or email: barbro.andersson@can.se

“Joint Pompidou Group – EMCDDA scientific report 2000 – Treatment demand indicator: standard protocol 2.0 and technical annex”, 2000; this can be downloaded in two parts at: www.emcdda.org

Estimation de la prévalence de la consommation problématique des drogues en Europe, 1999, Monographie scientifique n° 1, publication conjointe Groupe Pompidou/OEDT ISBN 92-9168-007-9

Estimating the prevalence of problem drug use in Europe, Scientific monograph series No. 1, joint publication Pompidou Group/EMCDDA, 1999, ISBN 92-9168-006-0.

This publication can be ordered from EMCDDA. Fax: +351 21 813 17 11 or email: info@emcdda.org.

Estimation de la prévalence de la consommation problématique des drogues en Europe, 1999, Monographie scientifique n° 1, publication conjointe Groupe Pompidou/OEDT ISBN 92-9168-007-9

A commander auprès de l'OEDT, fax : +351 21 813 17 11 ou e-mail: info@emcdda.org).

Documents

The following documents have been prepared by the Pompidou Group and can be obtained by contacting the Secretariat in Strasbourg, France, F-67075, at:

email: pompidou.group@coe.int

<http://www.coe.int/pompidou>

Tel: + 33 3 88 41 29 87/fax: + 33 3 88 41 27 85

“Benzodiazepine use: a report of a survey of benzodiazepine consumption in the member countries of the Pompidou Group”, Gary Stillwell and Jane Fountain, P-PG/Benzo (2002) 1.

“Estimating the social cost of illicit drugs in Poland”, P-PG/Cost (2003) 2.

“Follow-up project on treatment demand: tracking long-term trends”, final report by Michael Stauffacher et al., P-PG/Epid (2003) 37.

“International drug court developments: models and effectiveness”, Paul Moyle, September 2003, P-PG/DrugCourts (2003) 3.

“Les tribunaux de toxicomanie: développements internationaux, modèles et résultats”, par Prof. Paul Moyle, P-PG/DrugCourts (2003) 3.

“Missing pieces: developing drug information systems in central and eastern Europe”, technical reports by Michael Stauffacher, co-ordinator (joint PG/UNDCP project: extension of the multi-city network to central and eastern Europe), September 2001.

“Outreach work with young people, young drug users and young people at risk – Emphasis on secondary prevention”, Petter Svensson, September 2003, P-PG/Prev (2003) 6.

“The general potential of police prevention in the area of illicit drugs, Lorenz Böllinger”, September 2003, P-PG/Prev (2003) 2.

“Targeted drug prevention – How to reach young people in the community?”, report from the Helsinki conference of November 2002.

“Prisons, drugs and society: a consensus statement on principles, policies and practices”, published by WHO (Regional Office for Europe) in partnership with the Pompidou Group, September 2002.

“Prisons, drogues et société : Déclaration de consensus sur les principes, la politique et les pratiques”, publié par l'OMS (Bureau de l'Europe) en partenariat avec le Groupe Pompidou, septembre 2002 (anglais, russe, allemand)

“Problem drug use by women – Focus on community-based interventions”, Dagmar Hedrich, P-PG/Treatment (2000) 3.

Les femmes et la consommation problématique de drogues : accent sur les interventions axées sur la collectivité, Dagmar Hedrich, P-PG/Treatment (2000) 3

Sales agents for publications of the Council of Europe

Agents de vente des publications du Conseil de l'Europe

BELGIUM/BELGIQUE

La Librairie Européenne -
The European Bookshop
Rue de l'Orme, 1
B-1040 BRUXELLES
Tel.: +32 (0)2 231 04 35
Fax: +32 (0)2 735 08 60
E-mail: order@libeurop.be
<http://www.libeurop.be>

Jean De Lannoy
Avenue du Roi 202 Koningslaan
B-1190 BRUXELLES
Tel.: +32 (0)2 538 43 08
Fax: +32 (0)2 538 08 41
E-mail: jean.de.lannoy@dl-servi.com
<http://www.jean-de-lannoy.be>

CANADA and UNITED STATES/

CANADA et ÉTATS-UNIS
Renouf Publishing Co. Ltd.
1-5369 Canotek Road
OTTAWA, Ontario K1J 9J3, Canada
Tel.: +1 613 745 2665
Fax: +1 613 745 7660
Toll-Free Tel.: (866) 767-6766
E-mail: orders@renoufbooks.com
<http://www.renoufbooks.com>

CZECH REPUBLIC/ RÉPUBLIQUE TCHÈQUE

Suweco CZ, s.r.o.
Klecakova 347
CZ-180 21 PRAHA 9
Tel.: +420 2 424 59 204
Fax: +420 2 848 21 646
E-mail: import@suweco.cz
<http://www.suweco.cz>

DENMARK/DANEMARK

GAD
Vimmelskaffet 32
DK-1161 KØBENHAVN K
Tel.: +45 77 66 60 00
Fax: +45 77 66 60 01
E-mail: gad@gad.dk
<http://www.gad.dk>

FINLAND/FINLANDE

Akateeminen Kirjakauppa
PO Box 128
Keskuskatu 1
FIN-00100 HELSINKI
Tel.: +358 (0)9 121 4430
Fax: +358 (0)9 121 4242
E-mail: akatailaus@akateeminen.com
<http://www.akateeminen.com>

FRANCE

La Documentation française
(diffusion/distribution France entière)
124, rue Henri Barbusse
F-93308 AUBERVILLIERS CEDEX
Tél.: +33 (0)1 40 15 70 00
Fax: +33 (0)1 40 15 68 00
E-mail: prof@ladocumentationfrancaise.fr
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr>

Librairie Kléber

1 rue des Francs Bourgeois
F-67000 STRASBOURG
Tel.: +33 (0)3 88 15 78 88
Fax: +33 (0)3 88 15 78 80
E-mail: francois.wolfermann@librairie-kleber.fr
<http://www.librairie-kleber.com>

GERMANY/ALLEMAGNE

AUSTRIA/AUTRICHE
UNO Verlag GmbH
August-Bebel-Allee 6
D-53175 BONN
Tel.: +49 (0)228 94 90 20
Fax: +49 (0)228 94 90 222
E-mail: bestellung@uno-verlag.de
<http://www.uno-verlag.de>

GREECE/GRÈCE

Librairie Kauffmann s.a.
Stadiou 28
GR-105 64 ATHINA
D-53175 BONN
Tel.: +30 210 32 55 321
Fax: +30 210 32 30 320
E-mail: ord@otenet.gr
<http://www.kauffmann.gr>

HUNGARY/HONGRIE

Euro Info Service kft.
1137 Bp. Szent István krt. 12.
H-1137 BUDAPEST
Tel.: +36 (06)1 329 2170
Fax: +36 (06)1 349 2053
E-mail: euroinfo@euroinfo.hu
<http://www.euroinfo.hu>

ITALY/ITALIE

Licosa SpA
Via Duca di Calabria, 1/1
I-50125 FIRENZE
Tel.: +39 0556 483215
Fax: +39 0556 41257
E-mail: licosa@licosa.com
<http://www.licosa.com>

MEXICO/MEXIQUE

Mundi-Prensa México, S.A. De C.V.
Río Pánuco, 141 Delegación Cuauhtémoc
06500 MÉXICO, D.F.
Tel.: +52 (01)55 55 33 56 58
Fax: +52 (01)55 55 14 67 99
E-mail: mundiprensa@mundiprensa.com.mx
<http://www.mundiprensa.com.mx>

NETHERLANDS/PAYS-BAS

De Lindeboom Internationale Publicaties b.v.
M.A. de Ruyterstraat 20 A
NL-7482 BZ HAAKSBERGEN
Tel.: +31 (0)53 5740004
Fax: +31 (0)53 5729296
E-mail: books@delindeboom.com
<http://www.delindeboom.com>

NORWAY/NORVÈGE

Akademika
Postboks 84 Blindern
N-0314 OSLO
Tel.: +47 2 218 8100
Fax: +47 2 218 8103
E-mail: support@akademika.no
<http://akademika.no>

POLAND/POLOGNE

Ars Polona JSC
25 Obroncow Street
PL-03-933 WARSZAWA
Tel.: +48 (0)22 509 86 00
Fax: +48 (0)22 509 86 10
E-mail: arspolona@arspolona.com.pl
<http://www.arspolona.com.pl>

PORTUGAL

Livraria Portugal
(Dias & Andrade, Lda.)
Rua do Carmo, 70
P-1200-094 LISBOA
Tel.: +351 21 347 42 82 / 85
Fax: +351 21 347 02 64
E-mail: info@livrariaportugal.pt
<http://www.livrariaportugal.pt>

RUSSIAN FEDERATION/ FÉDÉRATION DE RUSSIE

Ves Mir
9a, Kolpacnhy per.
RU-101000 MOSCOW
Tel.: +7 (8)495 623 6839
Fax: +7 (8)495 625 4269
E-mail: zimarina@vesmirbooks.ru
<http://www.vesmirbooks.ru>

SPAIN/ESPAGNE

Mundi-Prensa Libros, s.a.
Castelló, 37
E-28001 MADRID
Tel.: +34 914 36 37 00
Fax: +34 915 75 39 98
E-mail: liberia@mundiprensa.es
<http://www.mundiprensa.com>

SWITZERLAND/SUISSE

Van Diermen Editions – ADECO
Chemin du Lacuz 41
CH-1807 BLONAY
Tel.: +41 (0)21 943 26 73
Fax: +41 (0)21 943 36 05
E-mail: info@adeco.org
<http://www.adeco.org>

UNITED KINGDOM/ROYAUME-UNI

The Stationery Office Ltd
PO Box 29
GB-NORWICH NR3 1GN
Tel.: +44 (0)870 600 5522
Fax: +44 (0)870 600 5533
E-mail: book.enquiries@tso.co.uk
<http://www.tso.co.uk>

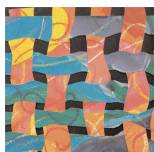
UNITED STATES and CANADA/ ÉTATS-UNIS et CANADA

Manhattan Publishing Company
468 Albany Post Road
CROTON-ON-HUDSON, NY 10520, USA
Tel.: +1 914 271 5194
Fax: +1 914 271 5856
E-mail: info@manhattanpublishing.com
<http://www.manhattanpublishing.com>

Council of Europe Publishing/Editions du Conseil de l'Europe

F-67075 Strasbourg Cedex

Tel.: +33 (0)3 88 41 25 81 – Fax: +33 (0)3 88 41 39 10 – E-mail: publishing@coe.int – Website: <http://book.coe.int>



What are the current status of biomedical research in the drugs field? Why is it that certain people use drugs in the first place and then why do some become dependent following repeated use while others do not? What are the possible implications of the current state of affairs of research from a biomedical or more aptly put, a Neuroscience perspective, including an ethical point of view?

It is to these questions that Richard Muscat, Professor in Behavioural Neuroscience, Department of Biomedical Sciences at the University of Malta and co-ordinator of the Pompidou Group Research platform attempts to reply.

Quel est l'état actuel de la recherche biomédicale en matière de toxicomanie? Pourquoi certaines personnes consomment-elles des drogues, et pourquoi les unes deviennent-elles dépendantes et les autres non? Quelles sont les éventuelles incidences de la recherche du point de vue éthique? C'est à ces questions que tente de répondre Richard Muscat, professeur en neurosciences comportementales au département des sciences biomédicales à l'Université de Malte et coordonnateur de la plate-forme recherche du Groupe Pompidou.



www.coe.int

The Council of Europe has 46 member states, covering virtually the entire continent of Europe. It seeks to develop common democratic and legal principles based on the European Convention on Human Rights and other reference texts on the protection of individuals. Ever since it was founded in 1949, in the aftermath of the Second World War, the Council of Europe has symbolised reconciliation.

Le Conseil de l'Europe regroupe aujourd'hui 46 Etats membres, soit la quasi-totalité des pays du continent européen. Son objectif est de créer un espace démocratique et juridique commun, organisé autour de la Convention européenne des Droits de l'Homme et d'autres textes de référence sur la protection de l'individu. Créé en 1949, au lendemain de la seconde guerre mondiale, le Conseil de l'Europe est le symbole historique de la réconciliation.

ISBN-10: 92-871-6017-1

ISBN-13: 978-92-871-6017-1



€15/US\$23

<http://book.coe.int>
Council of Europe Publishing