

bientôt à un patient un équipement, de sorte qu'il puisse pratiquer la thérapie chez lui, via un réseau lui permettant de rester en contact avec le thérapeute.

En outre, la réalité virtuelle suit les progrès technologiques, permettant ainsi une immersion de plus en plus importante du sujet. Néanmoins, l'augmentation des conflits sensoriels pose des problèmes de tolérance qui devraient limiter à terme cette technique simple au profit de ce qu'on appelle déjà la réalité augmentée. Cette dernière consiste à superposer des images virtuelles à l'environnement réel : seuls certains objets sont virtuels et se déplacent en étant projetés sur le fond qui demeure réel. On atteint là le maximum de difficulté pour le travail du cerveau humain, en particulier en ce qui concerne l'intégration de différents niveaux de la conscience (conscience du réel, conscience de soi, conscience perceptive...). En réalité augmentée, l'individu doit garder un niveau suffisant de conscience de soi pour ne pas perdre la raison, tout en intégrant le personnage virtuel au monde réel. En effet, nous avons vu que le cerveau humain intègre les différentes informations sensorielles et proprioceptives qui lui sont fournies à partir de l'environnement. Ce travail d'intégration participe au sentiment d'identité et de conscience de soi : «L'appui de mes voûtes plantaires participe à me conforter dans l'idée que c'est moi qui suis debout.» Un environnement de plus en plus virtuel nous imposera de trouver de nouvelles stratégies pour maintenir la conscience de notre réalité...

Isabelle VIAUD-DELMON est chargée de recherche au CNRS. Roland JOUVENT est professeur à l'Université Paris VI. Tous deux travaillent au Laboratoire vulnérabilité, adaptation et psychopathologie, CNRS UMR 7593, à l'Hôpital de la Salpêtrière, à Paris.

I. VIAUD-DELMON, Y. IVANENKO, A. BERTHOZ et R. JOUVENT, *Sex, lies and virtual reality*, in *Nature neuroscience*, vol. 1, pp. 15-16, 1998.

I. VIAUD-DELMON, Y. IVANENKO, A. BERTHOZ et R. JOUVENT, *Adaptation as a sensorial profile in trait anxiety: a study with virtual reality*, in *Journal of anxiety Disorders*, vol. 14, pp. 583-601, 2000.

M. O. ERNST et M. S. BANKS, *Human integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion*, in *Nature*, vol. 415, pp. 429-433, 2002.

LES NEUROSCIENCES CHEZ FLAMMARION MÉDECINE : des ouvrages de référence actuels, uniques et originaux



Broché, 350 pages,
250 illustrations couleurs.

PATHOLOGIE DU MUSCLE STRIÉ : de la biologie cellulaire à la thérapie

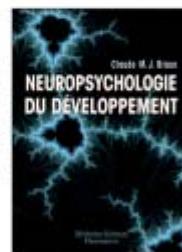
J. et A.-M. DE RECONDO

Un point précis et exhaustif d'un abord moderne de la pathologie du muscle strié prenant en compte les progrès importants issus du développement de la génétique et de la biologie moléculaire. Un ouvrage clair, complet et pratique richement illustré de plus de 200 schémas et de nombreuses photographies en couleurs.

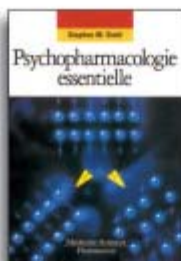
NEUROPSYCHOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

CLAUDE M.J. BRAUN

Une vision globale de la neuropsychologie du développement décrivant les rapports cerveau-comportement qui associe recherche fondamentale et pratique clinique. La très grande richesse iconographique et les nombreux tableaux ajoutent au côté pratique de l'ouvrage.



Broché, 544 pages, 418
tableaux et 100 figures.



Broché, 672 pages,
525 illustrations en couleurs.

PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE

STEPHEN M. STAHL

Un véritable pari pédagogique qui réussit grâce à une rédaction limpide et de nombreux schémas explicatifs à présenter clairement l'essentiel des notions les plus récentes en neurobiologie et leurs applications thérapeutiques médicamenteuses en psychiatrie, tout ce qu'il faut savoir pour mener à bien un traitement médicamenteux psychiatrique. Un livre de référence par des auteurs internationalement reconnus comme experts, dans leur spécialité.

LES TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ

A. FELINE, J.-D. GUELFY, P. HARDY

Un ouvrage moderne et complet sur les troubles de la personnalité : définition du concept, différentes approches de la genèse de la personnalité normale et pathologique, principaux critères diagnostiques, instruments d'évaluation, conceptions, épidémiologie et aspects évolutifs, étude détaillée des différents troubles de la personnalité, étude des aspects thérapeutiques et médico-légaux.



Relié, 420 pages,
250 illustrations en couleurs.

Ouvrages en vente chez votre librairie spécialisée ou par correspondance

BON DE COMMANDE à retourner à FLAMMARION MÉDECINE, 4, rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

☐ Pathologie du muscle strié au prix unitaire TTC de 77.00 €

☐ Neuropsychologie du développement au prix unitaire TTC de 76.00 €

☐ Psychopharmacologie essentielle au prix unitaire TTC de 75.00 €

☐ Troubles de la personnalité au prix unitaire TTC de 60.00 €

Participation aux frais de port : 5.00 €

Je commande et je règle par chèque à l'ordre de Flammarion un total de : €

(Une facture acquittée sera jointe au colis)

pour la science 1302

La neuropharmacologie de la conscience

JEAN-POL TASSIN

Le traitement conscient des informations nécessite que les stimulus soient maintenus dans le cortex préfrontal suffisamment longtemps pour être analysés. Deux neuromédiateurs, la dopamine et la noradrénaline, sont indispensables au maintien de l'activation durant le traitement des données.

Lorsque les chercheurs en neurosciences s'interrogent sur les mécanismes par lesquels le cerveau accède à la conscience, ils évoquent souvent la mise en phase de réseaux de neurones (voir *Synchronisation neuronale et représentations mentales*, par Wolf Singer, page 74). La conscience apparaîtrait quand des assemblées de neurones déchargeraient de façon synchrone. Toutefois, on ignore encore les circonstances qui déclenchent cette concordance de phase ou les mécanismes de perte de conscience qui accompagnent des situations physiologiques aussi fréquentes que le sommeil. Parmi toutes les approches tentées pour mieux cerner la conscience, la voie de la neuropharmacologie en est une possible, car de nombreux composés que cette discipline étudie sont considérés comme «modifiant les états de conscience». C'est le cas de tous les produits qui engendrent des toxicomanies, tels les amphétamines, la cocaïne, l'héroïne, le tétrahydrocannabinol (le composé actif du cannabis) ou l'alcool. Qui plus est, d'autres molécules psychotropes utilisées en clinique, comme les neuroleptiques ou les antipsychotiques, pourraient agir en permettant au patient de retrouver un certain niveau de conscience que sa pathologie a perturbé. Nous allons examiner comment certaines substances apparentées aux psychotropes, mais sécrétées naturellement lors des activités cérébrales, jouent des rôles importants dans la mise en place des phénomènes cognitifs. Leur étude est nécessaire pour compléter l'approche purement neuronale de la conscience. Nous en déduirons que la conscience n'est pas un phénomène de tout ou rien, mais une suite de discontinuités qui modulent l'état de conscience, faisant parfois passer le sujet dans un état de non-conscience. La conscience n'est jamais éteinte, sauf en cas de lésions cérébrales graves.

La conscience et le temps

Dans l'état actuel des connaissances, réfléchir sur la conscience – un terme qui recouvre des phénomènes divers – nécessite de faire un certain nombre d'hypothèses. Par exemple, on pourrait définir la conscience comme la capacité du système nerveux central à se confronter en permanence à la réalité. Pour que cette réalité soit perçue, il faut qu'elle se maintienne un temps suffisant et que le traitement cérébral, qui permet d'y avoir accès, ait le temps de

s'accomplir. Selon cette hypothèse, le temps est la variable fondamentale des mécanismes cognitifs.

Il existerait, dans le cerveau, deux modes de traitement des informations caractérisés par des échelles de temps différentes : un mode rapide, qualifié d'analogique, où l'information est traitée sans que l'on en ait conscience, et un mode lent, dit cognitif, où l'information est analysée consciemment, avant d'être stockée. Au cours du développement, quand plusieurs neurones sont activés par un même stimulus, des connexions s'établissent qui se renforcent à chaque fois que le même stimulus se reproduit à l'identique. Au contraire, chaque fois que l'expérience diffère, les connexions sont modifiées. L'activation des neurones par un stimulus rappelant une expérience passée déclenche une cascade de réactions qui codent cette expérience, un peu à la façon d'une goutte d'eau qui, sur une vitre, emprunte le chemin parcouru par les gouttes qui l'ont précédée. Ce mécanisme constitue un système de mémorisation analogique grâce auquel le cerveau reconnaît instantanément un stimulus visuel ou auditif sans qu'il soit nécessaire de l'analyser consciemment (on distingue «instinctivement» le miaulement d'un chat du grincement d'une porte). Quant au second mode de traitement, le mode cognitif, il nécessite l'existence d'une «mémoire de travail» qui permet au système nerveux central de s'affranchir, au moins partiellement, des contraintes liées au temps ou plutôt des contraintes liées au fait que les perceptions affluent au cerveau plus rapidement qu'il ne peut les interpréter.

C'est le cortex préfrontal qui intervient dans cette «organisation temporelle du comportement». Le cortex préfrontal permet de rassembler les éléments nécessaires à la réalisation d'une tâche en éliminant les interférences internes et externes susceptibles de rompre les enchaînements comportementaux. Grâce à l'intervention du cortex préfrontal, l'information concernant un objet ou une situation qui vient d'être perçue reste active pendant des temps nettement supérieurs aux quelques centaines de millisecondes qui suffisent à l'acquisition de la perception elle-même. En fait, on peut supposer que le cortex préfrontal maintient l'information active jusqu'à ce que l'analyse et le classement des stimulus extérieurs puissent être extraits de leur contexte immédiat et dotés d'un sens. Le cerveau peut alors comparer ces stimulus

aussi bien avec une information stockée précédemment qu'avec la réalité à laquelle l'individu est confronté. De par ces propriétés, semble-t-il uniques dans le système nerveux central, le cortex préfrontal est un élément essentiel dans le traitement conscient des informations. Comment le cortex préfrontal prend-il le pas sur les circuits purement analogiques et inconscients du traitement de l'information? Comme nous allons le voir, la réponse repose sur l'activité de deux neuromodulateurs, la dopamine et la noradrénaline.

Le rôle des neurones à dopamine

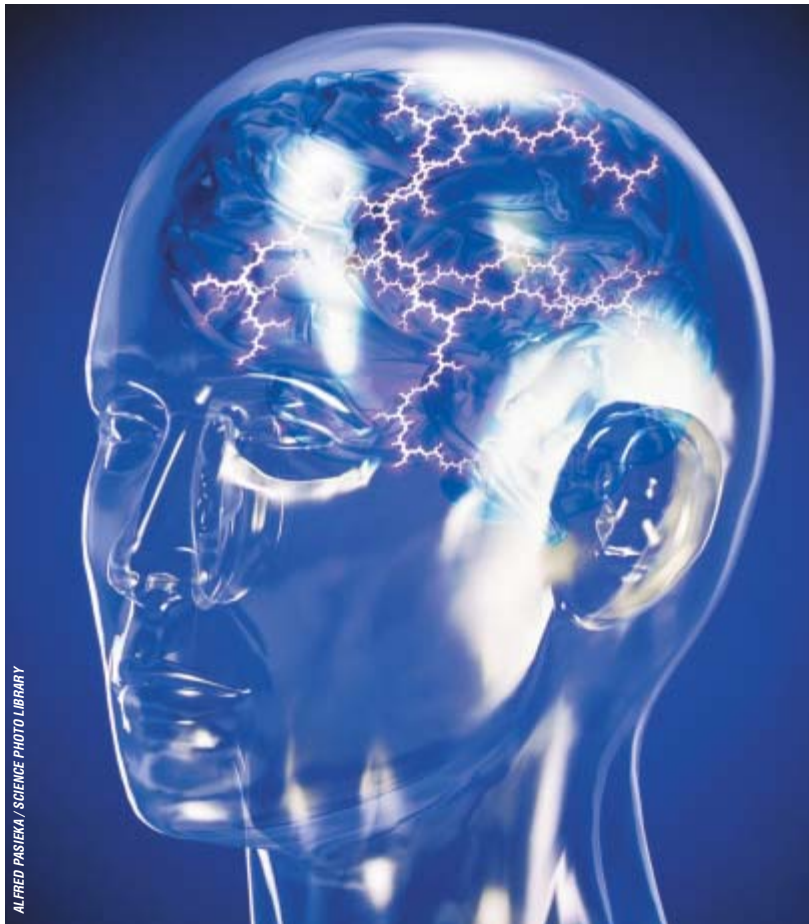
Des expériences réalisées par l'équipe de Patricia Goldman-Rakic, du Département de neurobiologie de l'Université Yale, montrent que certaines cellules du cortex préfrontal restent actives pendant la phase où les sujets étudiés maintiennent une information donnée dans leur «mémoire de travail». Ces expériences ont également montré que cette propriété nécessite l'intégrité des neurones qui libèrent de la dopamine issus d'une structure située dans le mésencéphale, l'aire tegmentale ventrale, et qui se projettent dans le cortex préfrontal.

Pour caractériser le fonctionnement du cortex préfrontal chez l'animal, on utilise souvent un test dit de l'alternance différée. L'animal observe un expérimentateur dissimuler une récompense sous l'une des deux cupules retournées et placées devant lui. L'animal doit attendre une dizaine de secondes avant d'être autorisé à soulever «la bonne» cupule pour obtenir la récompense. Chez le singe, la destruction de l'innervation dopaminergique corticale (par injection locale d'une neurotoxine) rend l'animal incapable de trouver la bonne cachette. Récemment, cette équipe a suivi l'activité des cellules du cortex préfrontal pendant une situation semblable où l'animal doit maintenir active une information dans sa «mémoire de travail». Elle a démontré qu'il existe une corrélation entre le maintien de l'activité de ces cellules corticales et le succès du test. Dès que la récompense a été obtenue, les neurones qui étaient restés activés durant le test retrouvent leur activité de base. Si l'activité revient à sa valeur de base avant la fin du «délai de remémoration», la réponse est, en général, erronée. On a montré que la dopamine est la clé à la fois du maintien de l'activation des cellules corticales et des réponses correctes : lorsque l'on bloque les récepteurs de la dopamine de type D_1 , l'animal échoue au test. Ainsi, le cortex préfrontal, stimulé par les neurones dopaminergiques, permet une rétention de l'information dans la mémoire de travail, jusqu'à l'obtention d'une réponse.

On pourrait dire que, dans le système nerveux central, une aire cérébrale ne joue son rôle que si le «rapport de force» qu'elle entretient avec les autres structures neuronales auxquelles elle est connectée l'y autorise. Le cortex préfrontal est en relation avec plusieurs aires sous-corticales, tels le noyau amygdalien, l'hippocampe ou le complexe septum/noyau accumbens qui reçoivent toutes des projections de neurones dopaminergiques. La dopamine qui y est libérée n'y joue pas un rôle de neuromédiateur véhiculant une information d'une aire à une autre, mais de neuromodulateur, c'est-à-dire celui d'une substance qui exacerbe le rôle fonctionnel de chaque zone cérébrale et crée, par conséquent, en fonction des différents niveaux de libération, une hiérarchie entre les structures innervées. Ainsi, l'échec des animaux au test d'alternance différée en l'absence de stimulation dopaminergique corticale signifie sans doute

que l'absence de ce neuromodulateur laisse un nouvel équilibre s'installer entre les différentes aires cérébrales participant au réseau, équilibre au sein duquel le cortex préfrontal ne joue plus son rôle de coordonnateur. Dans ces conditions, le traitement de l'information se fait uniquement sur le mode analogique, rapide. À l'inverse, lorsque le cortex préfrontal est en mesure d'intervenir, le traitement du message est ralenti et correspond à un mode cognitif, qui permet d'avoir accès à la conscience.

Diverses expériences ont montré qu'après une lésion des neurones dopaminergiques, le cortex préfrontal perd la possibilité d'exercer ce contrôle temporel qui, chez l'homme (mais aussi, vraisemblablement, chez d'autres espèces animales), permet à l'information d'atteindre un certain niveau de conscience. Citons deux exemples. Pour modifier l'équilibre entre le cortex préfrontal et les zones sous-corticales, on peut intervenir sur les innervations corticales ou sous-corticales. Ainsi dans le syndrome décrit par Michel LeMoal, de l'unité INSERM U259, les animaux ayant subi une lésion de l'aire tegmentale ventrale (la zone qui contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques innervant les structures corticales et sous-corticales) développent une hyperactivité locomotrice qui se maintient pendant toute leur vie : quand on détruit les projections dopaminergiques qui innervent le cortex (lequel contrôle l'activité motrice), on détruit les boucles de contrôle du mouvement, et on déclenche une hyperactivité locomotrice. Les animaux deviennent incapables de focaliser leur attention



1. LA CONSCIENCE repose aussi sur des molécules. Quand on empêche certains neuromédiateurs d'agir, notamment la dopamine et la noradrénaline, on inhibe divers processus cognitifs.

et échouent au test de l'alternance spontanée. L'intensité du syndrome est d'autant plus importante que l'innervation dopaminergique corticale est touchée. D'une façon générale, l'absence de projections de neurones dopaminergiques dans le cortex conduit à la disparition de toute forme d'inhibition comportementale.

On stimule également l'activité locomotrice des rongeurs en leur injectant des produits toxicomanogènes, tels des psychostimulants ou des opiacés. Ces produits augmentent la libération de dopamine dans les structures sous-corticales. Le cortex, débordé par cet excès de dopamine sous-corticale, n'est plus en mesure de contrôler l'activité motrice. Ainsi, que l'on bloque la production de dopamine en lésant les structures qui la produisent ou que l'on stimule ses effets en augmentant sa concentration au niveau sous-cortical, on crée un déséquilibre dont le résultat est analogue à celui obtenu lors de la dénervation dopaminergique corticale (quand on bloque ses récepteurs). Il est probable que c'est parce qu'ils augmentent la libération de la dopamine sous-corticale que les produits toxicomanogènes «modifient les états de conscience» chez l'homme.

Le rôle des neurones à noradrénaline

La dopamine n'est pas le seul neuromodulateur en cause dans les processus cognitifs. De nombreux indices montrent que la noradrénaline joue aussi son rôle. Son intérêt dans les phénomènes liés à la conscience vient de ce que les neurones noradrénergiques issus du locus coeruleus, un petit noyau du mésencéphale, sont particulièrement sensibles à tout événement nouveau du champ perceptif. De plus, ces neurones perdent leur réactivité lorsque le même événement se reproduit ou est anticipé. La noradrénaline est sans doute le neuromodulateur qui est le premier mis à contribution pour prendre en charge le traitement des événements extérieurs.

Quel est le comportement des animaux ayant subi une lésion dopaminergique ou un traitement par des produits toxicomanogènes, et chez qui l'on bloque les neurones noradrénergiques? Chez les animaux ayant subi une destruction de l'innervation dopaminergique corticale, la lésion des neurones noradrénergiques compense les déficits comportementaux dus à la destruction des neurones dopaminergiques : ces animaux retrouvent non seulement une activité locomotrice normale, mais aussi la capacité à répondre correctement au test de l'alternance spontanée. Une analyse pharmacologique ultérieure a montré que cette compensation, due à l'absence de noradrénaline, résulte de l'interruption d'un type particulier de transmission noradrénergique, la transmission alpha1-adrénergique. Ainsi, la double lésion des innervations noradrénergique et dopaminergique non seulement n'accentue pas les déficits observés par manque de dopamine, mais les diminue. Ce résultat suggère que sans noradrénaline, l'absence de dopamine a peu de conséquences : c'est la noradrénaline qui accélère le déséquilibre, et fait apparaître les comportements pathologiques.

Dans le second modèle, chez les animaux où l'on stimule l'activité motrice par activation de la libération de dopamine sous-corticale par des produits toxicomanogènes, on a interrompu la transmission noradrénergique soit pharmacologiquement, soit par l'obtention de souris génétiquement modifiées et n'ayant plus le gène codant le récepteur alpha1b-adrénergique. Dans les deux cas, les psychosti-

mulants et les opiacés n'ont plus aucune action sur l'activité locomotrice des animaux, mais ils ne déclenchent plus de phénomènes de dépendance.

Ces deux expériences montrent que la transmission noradrénergique corticale via les récepteurs alpha1b-adrénergiques permet l'activation dopaminergique sous-corticale ou, en d'autres termes, favorise un déséquilibre entre le cortex et les aires sous-corticales en faveur de ces dernières. Ainsi, il existerait, par l'intermédiaire des récepteurs alpha1b-adrénergiques, une sorte de couplage entre les voies noradrénergiques ascendantes et dopaminergiques sous-corticales, qui aurait lieu dans le cortex préfrontal. En effet, les cellules pyramidales corticales ont à la fois des récepteurs D1 dopaminergiques et alpha1b-adrénergiques, et la stimulation de ces derniers par la noradrénaline inhibe l'effet de la dopamine sur ses récepteurs D1. Ainsi, une libération brutale de noradrénaline dans le cortex préfrontal, à l'occasion d'un événement nouveau, est susceptible à la fois d'interrompre la mémoire de travail et de créer un nouvel équilibre fonctionnel en faveur des structures sous-corticales. Une telle libération ferait passer le mode de traitement de l'information du mode lent, cognitif, au mode rapide, analogue. C'est par exemple ce qui peut se passer devant une situation anxiogène : la libération de noradrénaline liée au stress bloque l'effet de la stimulation des récepteurs D1 corticaux et fait passer le système vers un traitement analogue rapide.

Ainsi, durant l'éveil, le système nerveux central est soumis à une oscillation permanente entre ces deux modes de traitement de l'information, l'analogue et le cognitif. Sans exclure un rôle probable des systèmes sérotoninergiques (qui libèrent un autre neuromédiateur, la sérotonine), ces oscillations pourraient être sous le contrôle antagoniste des stimulations des récepteurs alpha1b-adrénergiques et D1 dopaminergiques corticaux. Les «mémoires» formées seraient ainsi, soit de type analogue et non conscient, à l'occasion de la stimulation préférentielle des récepteurs alpha1b-adrénergiques, soit de type cognitif et conscient, si c'est la stimulation des récepteurs D1 qui est favorisée. La vitesse de traitement des perceptions ultérieures identiques dépendrait étroitement du type de traitement qui a permis leur mémorisation initiale. Il est vraisemblable que la mémoire d'une perception formée selon un mode rapide – analogue – entraîne, lors de la réapparition de la même perception dans l'environnement, un traitement selon le même mode, perpétuant ainsi le caractère non conscient de cette perception.

Psychose et conscience

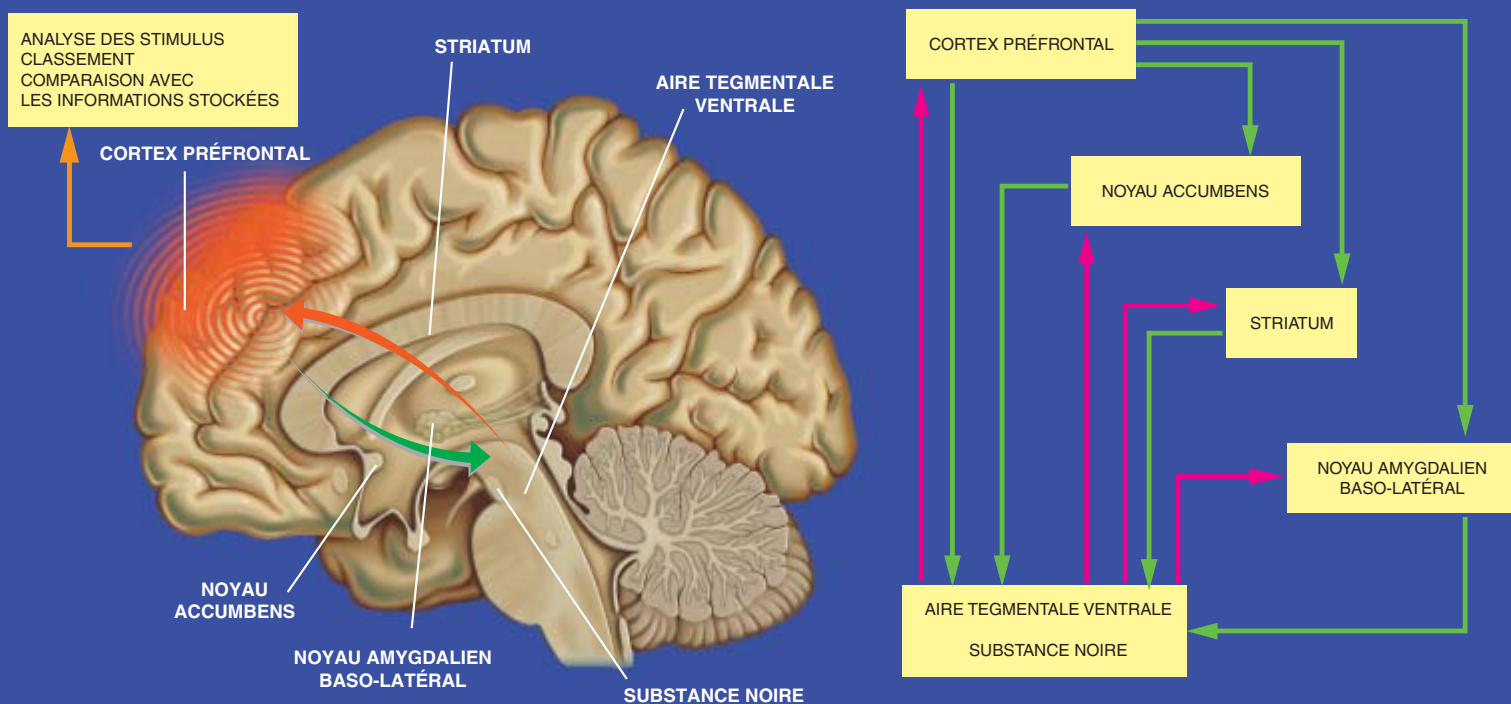
Ces résultats ont-ils des conséquences sur les mécanismes des états de psychose, dont on sait, par ailleurs, qu'ils sont caractérisés par une hyperactivité des neurones dopaminergiques innervant les structures sous-corticales? Selon notre hypothèse, cette hyperactivité dopaminergique sous-corticale serait l'expression neurobiologique d'un excès de traitement analogue (rapide) dû, notamment, à une stimulation exagérée des récepteurs alpha1b-adrénergiques corticaux. En d'autres termes, le psychotique souffrirait des conséquences d'interruptions répétées et systématiques des traitements cognitifs ; une dysrégulation des systèmes noradrénergiques se projetant dans le cortex préfrontal serait la cause de ses troubles.

Les premiers médicaments mis au point pour s'opposer à la psychose sont les neuroleptiques, tels l'halopéridol ou la chlorpromazine, antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques, surtout présents dans les structures sous-corticales ; en bloquant la transmission dopaminergique sous-corticale, ces produits évitent les effets d'une trop grande réactivité du système dopaminergique, étant bien entendu qu'ils ne s'attaquent pas à l'origine de la pathologie, mais à ses conséquences. Plus récemment, une autre génération de composés, les antipsychotiques, sont apparus. Ils ont été développés parce qu'une molécule, la clozapine, s'est révélée avoir d'excellentes qualités thérapeutiques tout en n'étant qu'un faible antagoniste des récepteurs D2. Bien que les antipsychotiques bloquent plusieurs transmissions monoaminergiques, c'est surtout leur effet bloquant les récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine qui semble important. Toutefois, ce sont aussi d'excellents antagonistes alpha1-adrénérergiques, et rien ne permet d'exclure que cette propriété participe à leur effet thérapeutique. L'intérêt de ces produits viendrait alors de ce qu'ils interviennent en amont de la transmission dopaminergique sous-corticale, évitant ainsi les effets indésirables (la rigidité motrice, notamment), que déclenchent les neuroleptiques et qui sont liés au blocage des récepteurs dopaminergiques sous-corticaux. En résumé, il est possible que ces antipsychotiques, parce qu'ils bloquent l'excès de transmission alpha 1-adrénérergique corticale présent chez les patients, facilitent la transmission D1 dopaminergique corticale et donnent la possibilité à la mémoire de travail, et donc au mode cognitif conscient, de fonctionner sans interférence et sans interruption inadaptee.

Le sommeil, le rêve et la conscience

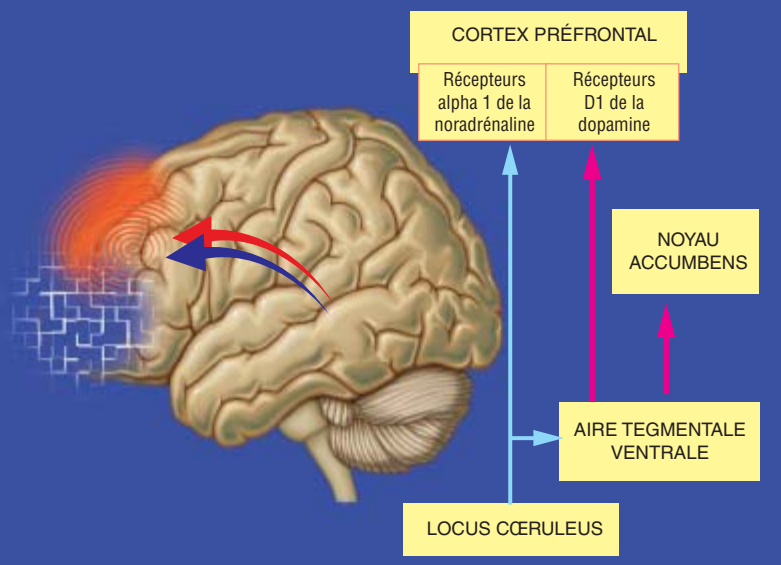
Dès l'endormissement, et à mesure des différentes phases du sommeil lent, l'activité électrique des neurones noradrénérergiques et sérotoninergiques (libérant la sérotonine) diminue pour s'interrompre complètement au cours du sommeil paradoxal, également qualifié de REM (de l'anglais *Rapid Eye Movements*, car c'est une période où l'on constate des mouvements rapides des yeux). Ceci libère l'activité d'autres cellules non modulatrices, dites cellules REM-on.

Les neurones dopaminergiques, quant à eux, ne sont que faiblement sensibles aux changements d'état, tout au moins ceux qui innervent les structures sous-corticales. Un certain nombre d'arguments expérimentaux suggèrent néanmoins que les neurones dopaminergiques qui envoient leurs axones dans le cortex cérébral pourraient, comme les neurones noradrénérergiques et sérotoninergiques, interrompre leur activité au cours du sommeil. Cela signifie qu'en période de sommeil profond ou paradoxal, l'ensemble du cortex cérébral fonctionne sans les neurones modulateurs, autrement dit, que le sommeil est une phase au cours de laquelle le cortex préfrontal ne peut plus jouer son rôle de coordonnateur. Cette inactivité correspond bien à notre expérience de perte de conscience pendant le sommeil, mais semble en contradiction avec le fait que c'est précisément au cours du sommeil paradoxal qu'apparaissent les rêves, une activité qui nécessite un certain niveau de conscience. Certes, cette conscience du rêve est différente de celle que nous avons définie précédemment puisque la confrontation ne se fait pas avec la réalité, mais avec les entrées corticales créées



2. LA DOPAMINE joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cortex préfrontal. Les neurones à dopamine issus de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire se projettent dans le cortex préfrontal. Ils permettent aux informations de rester actives dans le cortex préfrontal : les informations sont alors analysées, classées, comparées avec celles que le sujet a mémorisées et celles que fournit l'environnement. Ces informations sont ensuite

mises en mémoire. Les neurones dopaminergiques qui innervent le cortex préfrontal, le strium, le noyau amygdalien baso-latéral et le cortex préfrontal sont soumis à un rétrocontrôle de ces différentes aires. La dopamine, indispensable au maintien de l'activation du cortex préfrontal, autorise le traitement conscient (cognitif) des informations. Quand on l'empêche d'agir, l'activation est trop brève et l'information est mal traitée.



3. LA DOPAMINE ET LA NORADRÉNALINE sont deux neuromodulateurs de la conscience. La dopamine (en rouge à gauche) issue de l'aire tegmentale ventrale assure le traitement cognitif, lent des informations. Au contraire, la noradrénaline (en bleu à gauche), issue du locus cœruleus, assure le traitement analogique rapide, non accessible à la conscience. La noradrénaline agit dans le cortex préfrontal par l'intermédiaire de ses récepteurs alpha 1 noradrénergiques, tandis que la dopamine agit par l'intermédiaire de ses récepteurs D1.

par l'activité spontanée des neurones REM-on. Ainsi, durant le sommeil paradoxal, les cellules REM-on activent des neurones thalamiques qui entraînent, comme pendant l'éveil, une désynchronisation des ondes de l'électroencéphalogramme. Les cellules thalamiques sont stimulées comme pendant la veille, mais, dans ce cas, il ne s'agit pas d'une activation due aux entrées sensorielles, mais d'une activation qui ne dépend que des caractéristiques oscillatoires des cellules REM-on. Outre les similitudes électroencéphalographiques entre la veille et le sommeil paradoxal, Michel Jouvet, à Lyon, s'est appuyé sur deux arguments lorsqu'il proposa d'associer les rêves aux phases de sommeil paradoxal. Pourtant, comment peut-il y avoir conscience (même si elle n'est qu'onirique) sans activité modulatrice dans le cortex ? Selon notre hypothèse, il n'y aurait pas coïncidence entre sommeil paradoxal et rêve, l'arrêt des neurones modulateurs lors du sommeil paradoxal interdisant toute forme de pensée consciente et donc de rêve. Certes il existe une activité électrique, mais le traitement est trop rapide pour que nous puissions y avoir accès. De plus, on admet aujourd'hui que le rêve n'est pas spécifique du sommeil paradoxal : un réveil en sommeil lent – une période de sommeil où l'électroencéphalogramme n'évoque pas celui de l'éveil –, peut aussi entraîner des récits de rêve (même si ce dernier est alors moins «fantasmagorique» qu'un rêve obtenu lors des réveils en phase de sommeil paradoxal).

Aujourd'hui, on sait que l'activité des neurones modulateurs réapparaît quelques secondes avant le réveil, ce qui entraîne une forte libération de monoamines dans le cortex cérébral pendant cette période, permettant ainsi le retour à un traitement conscient. Il se trouve que chez les mammifères les phases de sommeil sont entrecoupées de périodes d'éveil très courtes, les microéveils. Très variables selon les individus, ces périodes ne durent que quelques secondes et peuvent se répéter de l'ordre d'une dizaine de fois au cours d'une nuit chez l'homme «bon dormeur».

Ainsi, au cours du sommeil, le système nerveux central fonctionne en mode analogique rapide de telle façon que nous n'avons pas conscience des traitements que réalise notre

cerveau. Au cours des périodes de microéveils, mais aussi à l'occasion d'un éveil qui peut durer plus longtemps, la réactivation brutale des neurones modulateurs entraîne un ralentissement du message qui était en cours de traitement, ce qui donne naissance à des images et à des sensations conscientes. Le rêve serait alors le résultat d'une mise en forme consciente des mémoires qui viennent d'être activées juste avant le réveil. Cette opération a nécessairement lieu pendant un temps très court, de l'ordre de quelques centaines de millisecondes, et l'on comprend que la censure qui peut exister à l'état d'éveil n'apparaisse plus dans le rêve qui présente alors ce caractère «bizarre» que nous lui connaissons. En effet, lorsque nous sommes en situation d'éveil stable, le système nerveux central oscille entre les modes analogique et cognitif, rapide et lent, et à l'exception des lapsus ou des actes manqués qui lui échappent, le mode cognitif a tout le temps de donner une cohérence à nos actes et à nos pensées. Si le rêve nous paraît plus long qu'il ne l'est réellement, c'est, notamment, parce qu'en mode de traitement analogique, nous n'avons pas accès au temps, et que la traduction directe de l'analogique en cognitif ne peut pas faire intervenir ce paramètre. Pour en être convaincu, imaginez que vous vous réveilliez dans une pièce noire sans repère particulier : vous ne saurez pas si vous avez dormi quelques minutes ou trois heures, ce qui démontre bien que le traitement analogique ne donne pas cette information.

Ainsi, tout réveil, spontané ou induit, court ou durable, est susceptible de donner naissance à un récit de rêve. C'est sans doute ce qui explique que les neurophysiologistes qui ont réveillé des personnes engagées dans des périodes de sommeil lent ou de sommeil paradoxal aient eu l'impression d'interrompre un rêve. En fait, ils lui donnaient naissance en activant brutalement les neurones modulateurs et en imposant, ce faisant, une expression consciente des mémoires qui étaient en cours de traitement pendant le sommeil.

Il apparaît aujourd'hui que des systèmes modulateurs impliquant la dopamine, la noradrénaline ou encore la sérotonine agissent sur les états de conscience. Les neurones dopaminergiques créent une hiérarchie fonctionnelle entre les structures corticales et sous-corticales qu'ils innervent. Selon la nature des entrées sensorielles, ils peuvent favoriser le cortex préfrontal – et, par conséquent, maintenir l'information entrante activée assez longtemps pour qu'elle ait accès à la conscience – ou favoriser les structures sous-corticales et le traitement rapide de l'information. Dès lors, on comprend que le sommeil, les produits toxicomanoïques et les médicaments antipsychotiques qui perturbent les transmissions dopaminergiques et noradrénergiques (modulatrices en général) agissent également sur les états de conscience.

Jean-Pol TASSIN est neurobiologiste au Collège de France, dans l'unité INSERM U114.

J.-P. TASSIN, *Norepinephrine–dopamine interactions in the prefrontal cortex and ventral tegmental area : relevance to mental diseases*, in *Advances in pharmacology*, pp. 712-716, 1998.

C. DROUIN et al., *Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates*, in *J. of neurosciences*, vol. 22, pp. 2873-2884, 2002.

Jean-Jacques FELDMAYER, *Cerveau et pensée, la conquête des neurosciences*, Georg éditeur, 2002.

Marc JEANNEROD, *Le cerveau intime*, Odile Jacob, 2002.



La fée électricité & les neurosciences

L'électricité est née dans le cerveau humain en 600 avant notre ère, quand Thalès de Milet constata que le bâton d'ambre qu'il portait à la ceinture attirait des objets légers lorsqu'il était frotté. Quels changements de la condition humaine allaient naître de cette «expérience d'amateur»! Toutefois, la gestation fut longue : il fallut attendre les travaux des physiciens français et anglo-saxons du XVIII^e, XIX^e et XX^e siècles pour que les lois de l'électricité soient élucidées et que l'électricité puisse être produite.

Les inventions ne sont, la plupart du temps, que des découvertes, et l'électricité ne fait pas exception : après avoir discerné les manifestations de l'électricité en laboratoire et les règles qui les gouvernaient, les physiciens ont observé l'universalité des phénomènes électriques. Les lois découvertes par Coulomb, Faraday et Maxwell opèrent dans les objets extra-galactiques situés aux confins de l'Univers et dans le détail de l'organisation cellulaire.

In situ, l'énergie électrique n'est pas beaucoup plus facile à utiliser qu'une autre : ce qui la rend incomparable c'est l'efficacité de son transport. Les ingénieurs ne l'ont pas découvert immédiatement : à la fin du XIX^e siècle, les revues scientifiques décrivaient encore des mécanismes ingénieux pour transporter l'énergie avec de l'air comprimé, des poulies et des chaînes. Parallèlement, le transport de l'information gagnait en importance mais là, dès le début et presque sans rivale, la téléphonie tira parti des courants électriques.

Dans ces deux domaines, les ingénieurs auraient pu s'inspirer de la nature : le cerveau est un exquis réseau de distribution de l'électricité et de l'information. La circulation de l'électricité détermine l'activation de milliers de neurones constituant le support de l'esprit, pensées et mémoires. Ce réseau est toutefois délicat et son dysfonctionnement entraîne des pathologies... lesquelles éclairent le fonctionnement normal. Les progrès de la médecine du cerveau résulteront d'une compréhension affinée du transport cérébral de l'électricité.

Les projets de mécénat santé soutenus par la Fondation Électricité de France concernent des utilisations innovantes de l'électricité au service des progrès de la médecine dans la recherche médicale, les soins ou l'amélioration de la vie quotidienne des malades. Parallèlement, les compétences d'Électricité de France sont mobilisées pour adjoindre à l'aide financière un appui technique et humain.

Les trois axes thématiques du mécénat santé sont :

- * Les travaux portant sur l'électricité dans le corps humain et visant à une meilleure connaissance du cerveau, de la neurobiologie au sens large et des anomalies de la transmission de l'influx nerveux.
- * Les applications de l'électricité pour explorer l'organisme, diagnostiquer et traiter les troubles, notamment les méthodes d'imagerie et de stimulation électrique de zones cérébrales, la chirurgie assistée, la télé médecine.
- * L'utilisation de l'électricité pour rompre la dépendance et l'isolement du malade : domotique pour les handicapés moteurs, mise en place de neuroprothèses implantables à stimulation électrique.

L'édition 2002 du Grand Prix Santé, sur le thème Neurosciences et Pathologies du système nerveux, a consacré le Docteur **Yézékiel Ben-Ari** pour ses travaux sur l'épilepsie et les pathologies du développement cérébral. Ce prix d'un montant de 45 000 euros sera utilisé pour l'achat de matériel de laboratoire.

Trois subventions de recherches d'un montant de 30 000 euros chacune ont été attribuées aux Docteurs **Frank Pfrieger** (CNRS/Max-Planck, Centre de neurochimie, Strasbourg), **Pascale Belenguer** (Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS/Toulouse), **Christelle Peyron** (Laboratoire de physiopathologie des réseaux neuronaux contrôlant le cycle veille-sommeil, CNRS/Lyon). Enfin, cinq bourses post doctorales d'une valeur de 15 000 euros chacune ont été remises.