

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

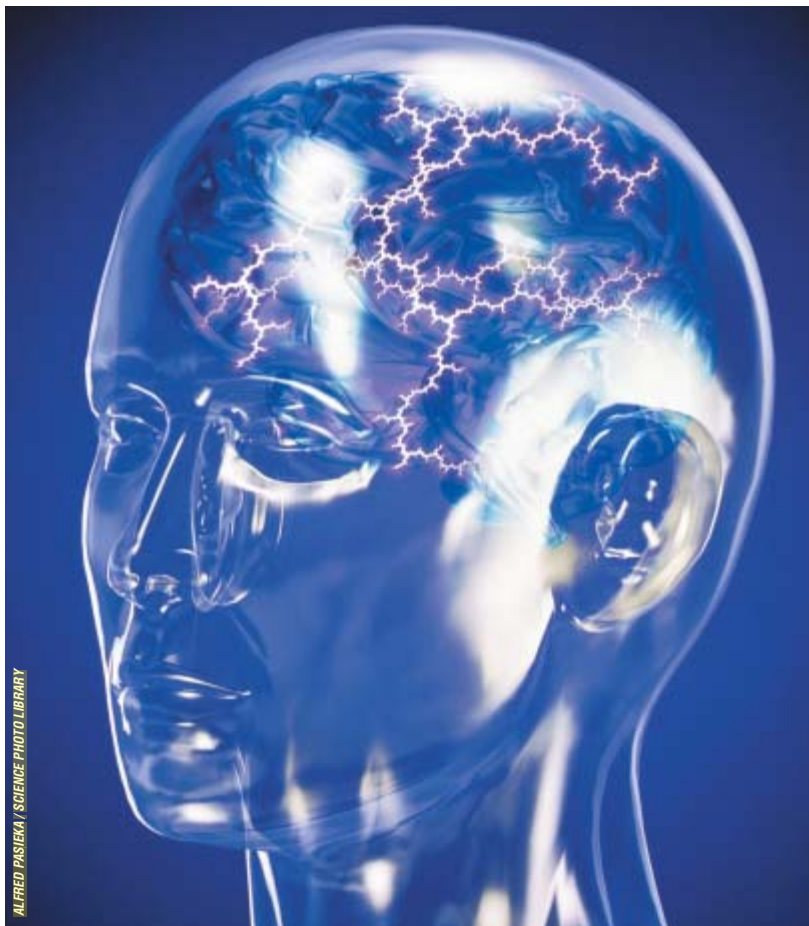
Des expériences réalisées par l'équipe de Patricia Goldman-Rakic, du Département de neurobiologie de l'Université Yale, montrent que certaines cellules du cortex préfrontal restent actives pendant la phase où les sujets étudiés maintiennent une information donnée dans leur «mémoire de travail». Ces expériences 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, analogique. 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 analogique 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'analogique 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 analogique 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 – analogique – 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 analogique (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.