

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 neuromodulateur, 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.