

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

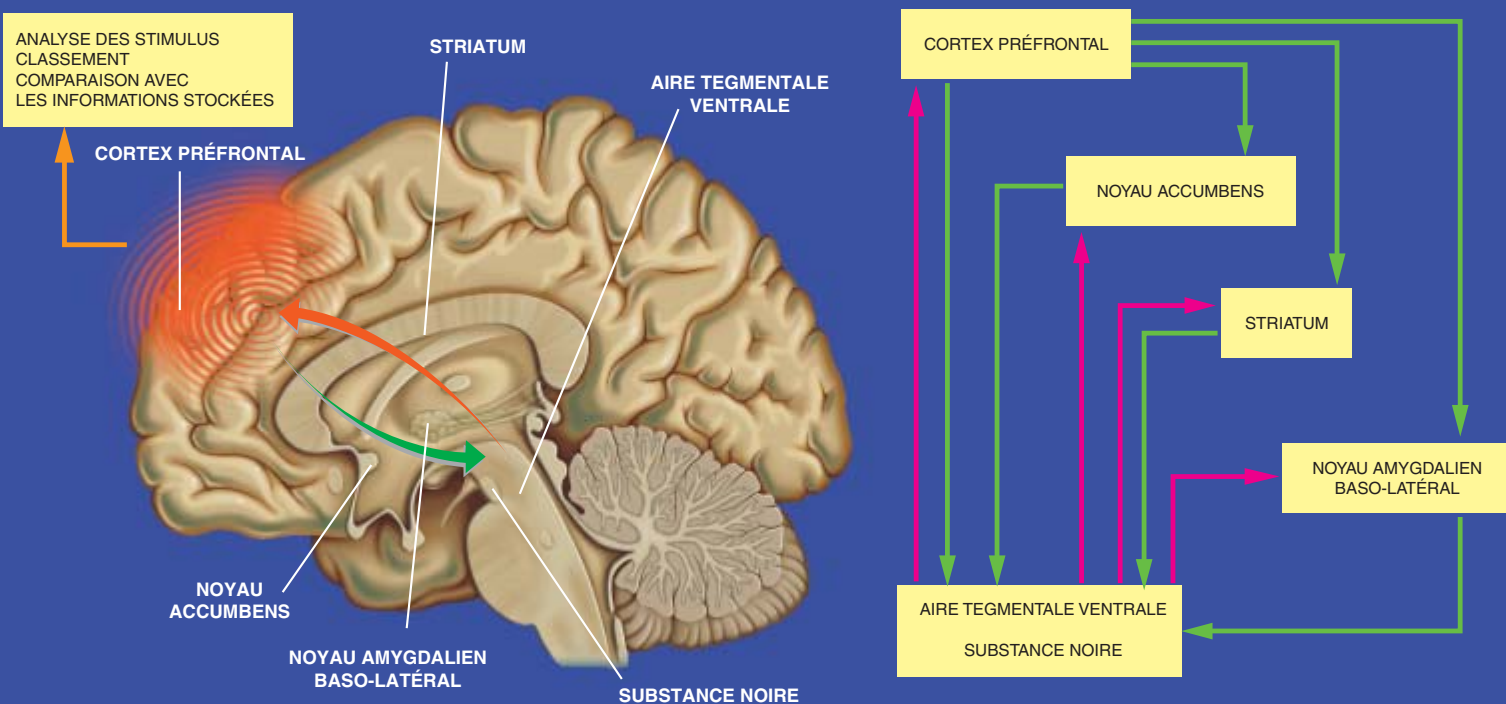
Ces résultats ont-ils des conséquences sur les mécanismes des états de psychose, dont on sait, par ailleurs, qu'ils sont caractérisés par une hyperactivité des neurones dopaminergiques innervant les structures sous-corticales? Selon notre hypothèse, cette hyperactivité dopaminergique sous-corticale serait 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.

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 inadaptée.

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 basolatéral 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.