

# Mécanismes d'action de la cocaïne sur le cerveau

L'addiction est quelque chose qui n'est pas très simple. Le mot lui-même, utilisé aujourd'hui de façon habituelle, a une origine complexe. Et quand on essaye de s'interroger sur cette origine, on comprend mieux comment on a pu, y compris les neurobiologistes, se tromper dans la compréhension du phénomène addiction.

L'homme compte cent milliards de neurones. C'est le contact entre terminaisons et neurones récepteurs qui nous intéresse, nous les neurobiologistes, et on compte environ 1 000 à 10 000 contacts par neurone. On imagine la complexité, avec 100 milliards de neurones et une centaine de neurotransmetteurs. Certaines molécules de neurotransmetteurs nous intéressent plus particulièrement, ce sont les monoamines : noradrénaline, dopamine, sérotonine.

## Un problème de dopamine ?

La première découverte importante date de 1988 : toutes les drogues qui déclenchent de la pharmacodépendance, de l'addiction (morphine, héroïne, cocaïne, amphétamines, alcool et même tabac) entraînent la libération d'une molécule, donc d'un neurotransmetteur parmi la centaine existant, qui est la dopamine.

Deuxième donnée, connue depuis une cinquantaine d'années : il existe dans le cerveau un système de récompense avec des structures (quatre ou cinq) reliées entre elles qui permettent au cerveau de savoir à tout moment dans quel état psychique et physique il se trouve. Si le système de récompense est stimulé, on n'a plus aucun sens du risque extérieur ou des difficultés qu'on peut rencontrer.

Troisième point : la libération de dopamine stimule le circuit de la récompense.

Donc les drogues qui libèrent de la dopamine stimulent le circuit de la récompense, et du coup le cerveau dit "ça va bien". Et là, ça devient difficile : on a stimulé le circuit de la récompense par l'intermédiaire de la dopamine, donc le problème de l'addiction c'est que la dopamine ne fait plus son travail correctement. La personne "addict" est une personne qui a un problème de dopamine.

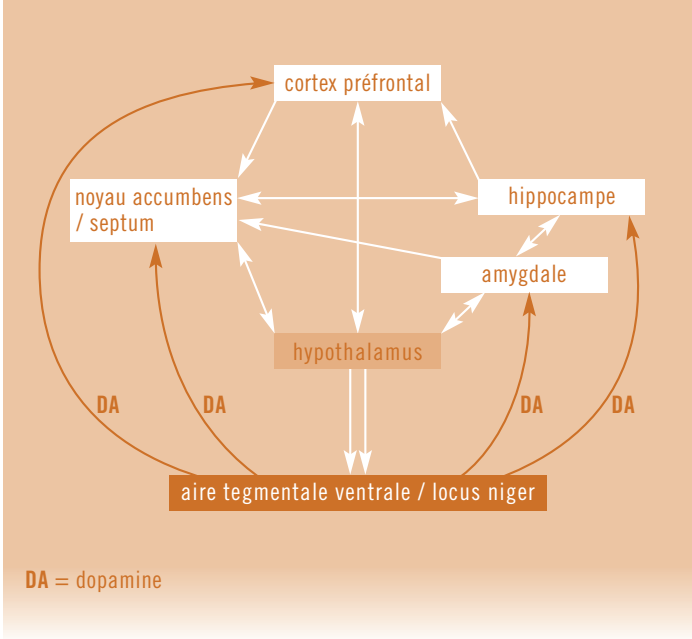
Il se trouve que tous les mammifères ont un système dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique avec des axones qui vont vers l'avant du cerveau, vers des zones comme le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le noyau accumbens, c'est le système limbique qui intervient sur les émotions, dont fait partie le circuit de la récompense.

## Une piste **exceptionnellement** prometteuse

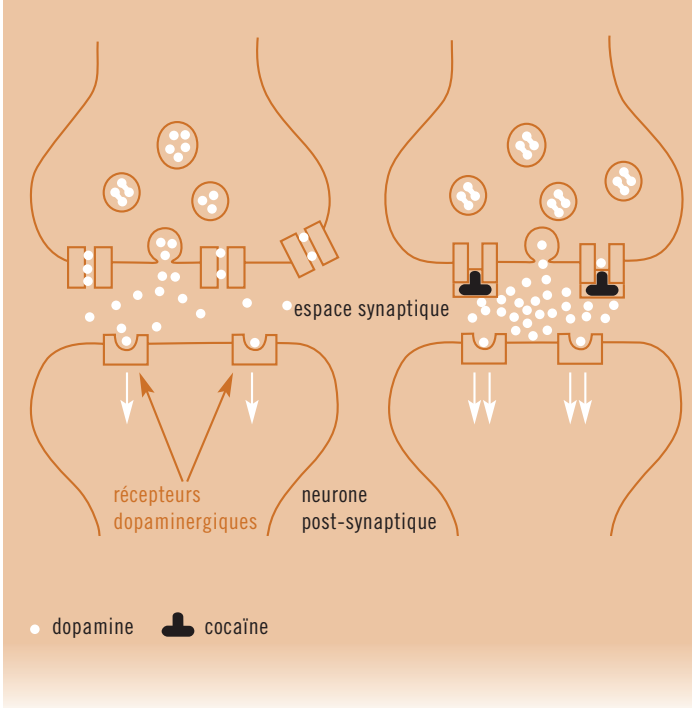
Donc, première donnée révolutionnaire en 1988 : les drogues qui déclenchent de la dépendance libèrent de la dopamine, pas n'importe où mais dans le noyau accumbens, c'est-à-dire dans une structure qui est en lien avec les émotions. C'est le premier pas, et des milliers de chercheurs vont se lancer sur cette piste exceptionnellement prometteuse.

Mais il y a un autre apport très important : le suisse Wolfgang Schultz a enregistré des neurones à dopamine chez un singe éveillé. Il a implanté une électrode (un petit fil de fer) dans le mésencéphale (là où se trouvent les corps cellulaires à dopamine) et a enregistré ces neurones à dopamine en donnant au singe, par l'intermédiaire d'un cathéter qui lui arrive dans la bouche, une goutte de jus de pomme de façon aléatoire. Quand la

### Schéma 1. Le circuit de la récompense



### Schéma 2. La cocaïne inhibe la recapture de dopamine



goutte de jus de pomme arrive dans la bouche, on peut voir l'augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques.

Puis, une seconde avant l'arrivée de la goutte de jus de pomme qui donc, est aléatoire, l'expérimentateur allume une lumière rouge et ceci de façon systématique. Petit à petit, l'observateur se rend compte d'une chose extrêmement intéressante : ce n'est plus la goutte de jus de pomme qui active les neurones à dopamine, mais la lumière rouge. Cela veut dire que le cerveau a appris à repérer les signaux qui vont apporter une récompense

(évidemment, sur le plan sexuel ou celui de la nourriture, on peut tout imaginer...). Dès la naissance, le cerveau va apprendre, par l'intermédiaire de la dopamine, à repérer les signaux. Les signaux annoncent la récompense, le système fait le nécessaire pour obtenir la récompense, et quand il l'obtient, la dopamine n'a plus rien à faire, ce n'est plus son problème.

Nouvelle situation : la lumière rouge arrive, mais la goutte de jus de pomme n'arrive pas. Il y a l'activation, donc l'annonce de la récompense, mais au moment où la goutte de jus de pomme aurait dû arriver il ne se passe pas grand-chose, et dans le quart de seconde qui suit, les neurones à dopamine s'arrêtent. Sous-entendu : les neurones à dopamine indiquent au système de la récompense qu'il y a un problème, il y a frustration, c'est insupportable, il faut faire le nécessaire pour que la récompense arrive.

Et là, on se dit : "C'est ça la solution de la toxicomanie, c'est cette frustration." Mais il ne faut pas oublier deux points. Le premier c'est que le jus de pomme n'est en principe pas un produit toxicomanogène. C'est donc un peu gênant qu'il soit capable de produire un tel effet. Le second point c'est que cela dure 250 millièmes de seconde et que normalement, on doit être capable de résister à ce phénomène, même s'il y a une petite frustration. Cela ne ressemble absolument pas au craving.

## Capture et recapture

Malgré tout, il est clair que la dopamine intervient dans le plaisir, dans la stimulation du circuit de la récompense, et que sa libération entraîne du plaisir. Mais nous allons voir que ce n'est pas aussi simple. Le schéma n°1 présente le circuit de la récompense : on peut observer l'aire tegmentale ventrale et la substance noire, les corps cellulaires dopaminergiques. Ils envoient de la dopamine dans l'amygdale, dans l'hippocampe, le cortex préfrontal, le septum et le noyau accumbens. Ces quatre structures sont en relation les unes avec les autres, et ce sont elles qui donnent l'information à une petite structure située au fond, l'hypothalamus, qui se trouve dans une chambre noire, sans contact avec l'extérieur. Toutes les informations que reçoit l'hypothalamus ont été filtrées par ce circuit. Donc si ce circuit reçoit de la dopamine, considère que ça va, l'hypothalamus considère lui aussi que ça va et ne va pas chercher plus loin.

La terminaison à dopamine. (schéma n°2) La dopamine se trouve dans les vésicules, et, à l'occasion d'un signal qui vient du corps cellulaire, les vésicules se précipitent vers la terminaison, libèrent la dopamine et stimulent les récepteurs dopaminergiques qui sont en face de cette terminaison.



La dopamine est évacuée extrêmement rapidement, puisqu'il y a une libération de dopamine environ toutes les 200 ou 300 millisecondes (chez un individu "normal", quand tout va bien, on compte deux ou trois libérations par seconde, peut-être encore moins). Il faut évacuer cette dopamine pour que le train suivant ait un sens. Du coup, la nature a créé un système de recapture qui fait que la dopamine, dès qu'elle est libérée et a rencontré son récepteur, est recaptée à l'intérieur des vésicules. C'est une économie et ça permet d'avoir un sens pour le train suivant.

Or quand on prend de la cocaïne, on bouche ce retour. C'est le principe de la baignoire : on ferme le siphon, on laisse l'eau couler et finalement le niveau d'eau dans la baignoire augmente, le niveau de dopamine augmente, on stimule plus les récepteurs à dopamine et du coup on obtient une stimulation du circuit de la récompense... et tout le monde est content. On a effectivement l'effet plaisir de la cocaïne, et tout peut s'expliquer à partir de là, au moins en ce qui concerne le plaisir.

## Quand tout se complique

Là où ça se complique, c'est lorsqu'on essaye de faire des études un peu plus sophistiquées, avec ce qu'on appelle l'auto-administration. Une souris ou un rat reçoit un produit injecté par une pompe, et ce produit est injecté à chaque fois que l'animal va le chercher. L'animal met son nez dans un trou qu'on appelle le trou actif, il coupe un faisceau lumineux ce qui provoque une injection de cocaïne chez l'animal. Un trou inactif existe pour vérifier que ce n'est pas seulement la curiosité qui fait que l'animal va regarder tous les trous de sa boîte. Et de fait, il va faire beaucoup plus d'actions au niveau du trou actif qu'au niveau du trou inactif. La mesure réalisée est : nombre d'interventions dans le trou actif moins le nombre d'interventions dans le trou inactif.

Or, en 1996, on a réussi à "fabriquer" des animaux qui n'ont plus de système de recapture de dopamine. On appelle ça des "knock out" du système de recapture. Cela veut dire, en principe, que lorsque la cocaïne est ingérée, elle n'a plus de site de fixation. Il ne devrait donc plus y avoir d'effets de la cocaïne sur ces animaux qui sont en auto-administration.

On examine donc deux groupes : un constitué d'animaux normaux (contrôles), et un second groupe qui n'a plus le site de recapture de la dopamine. Les contrôles s'auto-administrent de la cocaïne sans problème, mais surtout que ceux qui n'ont plus le système de recapture de la dopamine s'auto-administrent toujours de la cocaïne. Et ça c'est quand même drôlement embêtant, ça veut dire que sans système de recapture de la dopamine, sans le

site sur lequel se fixe la cocaïne, ça continue à marcher exactement comme si de rien était. On se trouve donc devant trois possibilités :

- Ou bien le système d'auto-administration est un très mauvais modèle ;
- Ou bien, ce n'est pas la dopamine qui est responsable ;
- Ou alors – troisième possibilité un peu compliquée – peut-être que ces animaux qui n'ont plus le système de recapture ont fabriqué des compensations. Et c'est ce qui a été dit pendant pas mal de temps. Ces animaux sont différents, ils ont fabriqué des systèmes de compensation, donc les résultats qu'on obtient sont en fait dus au fait qu'ils sont mutants.

## Dettes et quiproquos

Avant d'aller un peu plus loin, on va essayer de comprendre comment et pourquoi les chercheurs, dont je fais partie, se sont accrochés à cette idée de dopamine. Revenons au terme "addiction". J'ai entendu plus d'une vingtaine de présentations avec des intervenants différents qui commencent toutes par définir le mot addiction, qui vient d'un terme du vieux français, "addicté", qui signifie obligé (en justice) de rembourser ses dettes. Toute l'assistance trouve ça normal : le toxicomane est quelqu'un qui rembourse ses dettes. Moi aussi je trouvais ça pas mal, mais il rembourse ses dettes de quoi ? Évidemment les dettes sont en lien avec les drogues. Et que font les drogues par rapport aux dettes ? Elles donnent du plaisir. On commence à comprendre le processus : le toxicomane a eu du plaisir, il est normal qu'il rembourse ce plaisir en continuant à prendre des produits. Il est dans une situation d'"addict".

Le chercheur qui travaille sur la dopamine a trouvé, effectivement, que la dopamine intervenait dans le plaisir, et bien maintenant, il faut rembourser la dopamine. Il raisonne comme ça, même si c'est un neuroscientifique. Et pourtant, ça ne tient pas la route. Regardons la sexualité, bien qu'elle déclenche un des plaisirs les plus intenses, pour ceux qui ont cette chance, il n'y a pas tellement d'"addicts" à la sexualité, c'est relativement rare. Si on prend l'exemple d'un autre produit comme le tabac, qui donne une certaine satisfaction mais peu de plaisir, c'est un des produits les plus addictifs qui existent. On le savait depuis longtemps, mais jamais on ne s'est posé la question de dire : non, le plaisir n'est pas forcément responsable de l'addiction. Il y a même peut-être une dissociation entre ce plaisir et l'addiction.

En fait, le cerveau fonctionne de la façon suivante : il reçoit des afférences sensorielles, visuelles, auditives, somato-sensorielles, qui sont traitées par le thalamus, lequel envoie ces informations vers le cortex. Et simulta-

nément, des neurones à noradrénaline et à sérotonine modulent cette information de telle façon que tout ce monde se retrouve dans le cortex, où les informations prennent un sens, en fonction de ce qui s'est passé. Si on présente un revolver à quelqu'un qui n'a jamais vu de revolver, il n'aura pas peur. Mais si on présente l'arme à quelqu'un qui sait qu'on peut le tuer avec cet instrument, il aura peur.

Donc il y a une prise de conscience qui est liée à la fois à la perception, et à la modulation qui est bien sûr apprise. Et en fonction de ce sens, il y a un cheminement de l'arrière vers l'avant du cortex vers le cortex préfrontal. Et à ce moment-là, la dopamine, qui est le dernier maillon de la chaîne, une sorte d'esclave, va décider de la hiérarchie entre le cortex et les structures sous-corticales, qui va faire que la sortie comportementale (qui peut être de tous ordres, la course ou la réflexion) est adaptée au sens des entrées sensorielles, et évidemment au sens que les entrées sensorielles ont pris au cours du développement de l'individu. C'est le sens de l'entrée qui va décider des structures qui vont être activées.

Si on intervient directement au niveau de la dopamine, on crée des processus un peu compliqués qui vont faire que l'individu sera dans une situation différente puisqu'on va modifier sa dopamine et qu'elle ne pourra plus recevoir des messages cohérents de ce qui vient d'en-haut, du cortex.

## Le couple sérotonine-noradrénaline

Mais alors, que font les systèmes noradrénergique et sérotoninergique? Qu'ont-ils de différent? On a vu que la dopamine était là pour anticiper la récompense, mais elle fait énormément d'autres choses, y compris dans la motricité. Et la sérotonine et la noradrénaline, que font-elles? Pour bien le montrer, j'ai l'habitude de crier soudainement "OUAH !!!" ... Ceux qui ne me connaissent pas en font presque une crise cardiaque, les autres, qui étaient préparés, réagissent un peu moins. Mais le principe, c'est ça: je parlais de façon assez régulière dans les secondes qui ont précédé, et au moment où je crie, chacun a son locus coeruleus qui est activé, il y a un sursaut moteur, mais aussi tout un travail psychique qui se met en place: "Que se passe-t-il?" "Faut-il courir dehors? Puis-je rester?" Ça, c'est le travail de la noradrénaline: elle augmente la vigilance vis-à-vis de l'extérieur, le rapport signal sur bruit, et va d'une certaine façon intervenir dans le désir, dans l'extérieur. Tout ce qui vient de l'extérieur va être traité par cette noradrénaline qui est prête à réagir à toute chose nouvelle, et va effectivement donner des informations à la dopamine qui elle, réagit ensuite. Si

je criais plusieurs fois de suite, progressivement, personne ne réagirait plus, tout simplement parce que le système noradrénergique se désensibilise. Si la même information est renvoyée plusieurs fois, petit à petit il se désensibilise, du moins quand il n'y a pas de pathologies. Mais à quoi sert l'autre système, la sérotonine? Il est aussi activé à l'occasion du cri, mais lui est chargé de protéger le système nerveux central de tout ce qui vient de l'extérieur. Ce n'est pas parce qu'il y a de nouveaux événements extérieurs qu'il faut tout arrêter, le cerveau doit continuer à travailler. Et la suite devient logique: les deux systèmes noradrénaline et sérotonine sont couplés. L'activation de l'un va entraîner l'activation de l'autre. C'est la métaphore du sprinter et du coureur de fond qui sont liés par une ficelle: la noradrénaline est le sprinter qui réagit très vite, qui va éventuellement se fatiguer assez vite; la sérotonine est le coureur de fond qui court avec la noradrénaline, l'accélère quand elle est un peu lente et fatiguée et la ralentit quand elle est un peu trop rapide.

## L'engrenage du découplage

Et les drogues là-dedans? Lorsqu'on en prend (qu'il s'agisse de cocaïne, amphétamine, morphine, héroïne, alcool ou tabac), ces drogues interviennent sur ces systèmes noradrénergique et sérotoninergique, et cette activation fait qu'ils vont se découpler. L'un va être désactivé sans que l'autre le ralentisse, et au bout de quelques prises (ça dépend des gens, disons qu'il y a des vulnérabilités et des fragilités qui sont différentes) d'un produit toxicomanogène, le couple noradrénaline/sérotonine se défait, la noradrénaline est activée à l'occasion d'une émotion sans que la sérotonine suive. L'impulsion ne peut plus être contrôlée. Réciproquement, il peut y avoir des activations sérotoninergiques très fortes sans que la noradrénaline suive, ce qui induit une situation qu'on pourrait dire d'introversión importante. Un individu qui a pris des produits et n'en a plus, a ses systèmes découplés et se trouve dans une situation de malaise parce que cette incapacité à contrôler ses émotions (c'est particulièrement frappant chez les cocaïnomanes) est très difficile à supporter. Comment supporter le découplage? Le paradoxe, c'est que le meilleur système est de reprendre du produit, ce qui remet les deux systèmes en phase. Les deux systèmes repartent alors de façon synchronisée et le malaise disparaît temporairement.

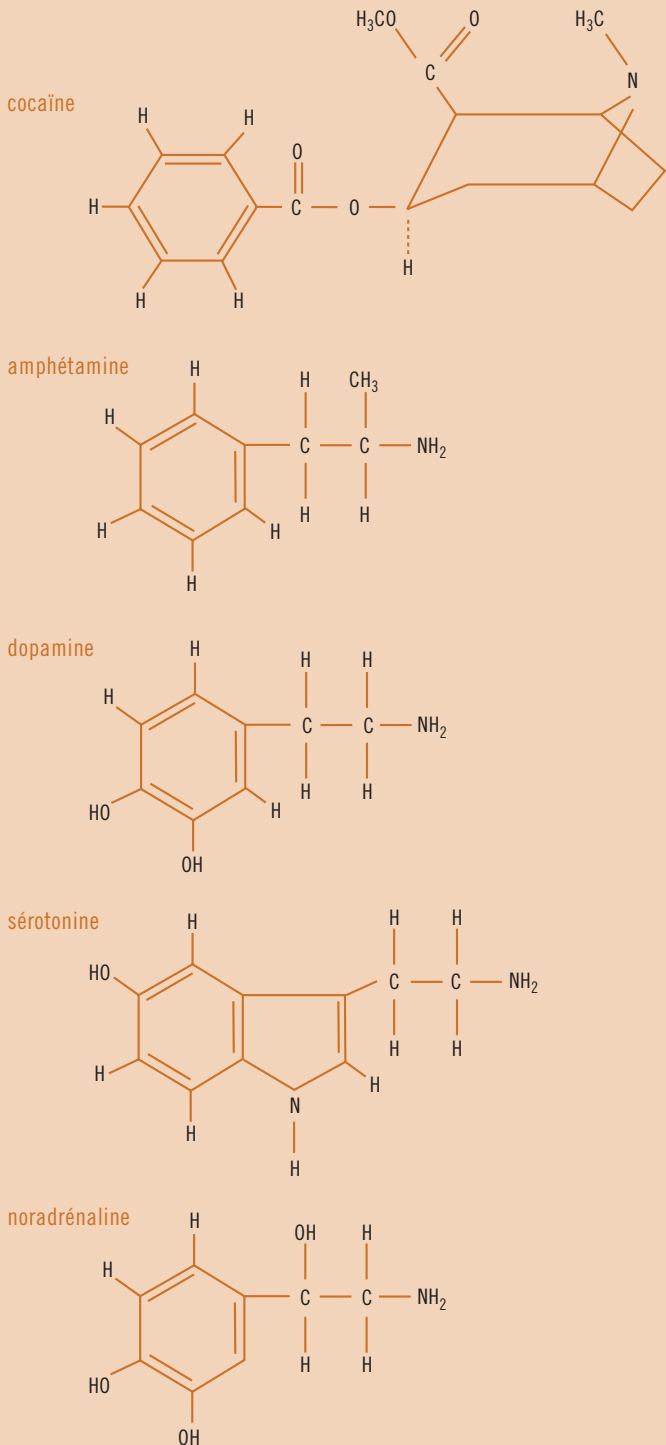
C'est ce qui se passe avec les drogues que l'on prend de façon répétée: il y a le découplage, et ensuite quand on reprend du produit, pendant sa période d'activité tout va bien, et on ne retrouve pas ce malaise.

La difficulté, c'est qu'une fois l'animal découplé, il ne se



## Un air de famille

Si on compare la formule de la cocaïne, la formule de l'amphétamine, celle de la dopamine et celles de la sérotonine et de la noradrénaline, on peut noter de nombreux points communs entre elles.



recouple plus. On se trouve dans une situation d'irréversibilité. Jusqu'à maintenant nous n'avons pas été capables de recoupler ces animaux. Ils restent trois ou six mois découplés, et gardent cette même hyperréactivité

noradrénergique non contrôlée par le système sérotoninergique et réciproquement. Il faut aussi savoir que la sérotonine est, elle aussi, hyperréactive. Quand on la stimule, elle se met à être réactive de façon importante parce que la noradrénaline n'étant plus là pour la ralentir, elle fait un peu n'importe quoi. Donc voilà le message général.

## Produits bloquants et vulnérabilités

Ce que je n'ai pas détaillé, faute de temps, c'est qu'il y a un contrôle noradrénergique vers la sérotonine, et on sait maintenant que ce sont des récepteurs alpha1b-adrénergiques, un sous-type de récepteur noradrénergique, et de l'autre côté la sérotonine contrôle la noradrénaline par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT2A. Le miracle, d'une certaine façon, pour des neurobiologistes, c'est que si l'on donne de la morphine, de l'alcool, de l'héroïne, de l'amphétamine, de la cocaïne à ces animaux, mais qu'on a pris la précaution de bloquer ces deux récepteurs (alpha1b-adrénergique et 5-HT2A) avant de donner le produit, on peut en donner autant de drogues que l'on veut, il ne se passe rien. Donc on pourrait dire que c'est génial, sauf que le toxicomane évidemment ne va pas prendre le produit bloquant avant de prendre son produit, ça n'a aucun sens sur un plan thérapeutique.

En présence de drogue, une fois qu'il y a prise de drogues, il y a une rupture entre ces deux systèmes, entre le raphé dorsal et le locus coeruleus. Du coup, l'activation noradrénergique n'est pas contrôlée, et l'activation sérotoninergique non plus, et finalement vraisemblablement des effets dopaminergiques arrivent derrière. Tant que le recouplage n'aura pas été obtenu, cette hyper-réactivité se maintiendra.

Le dernier point qui me paraît important, c'est qu'il existe des vulnérabilités. Ce couplage n'existe pas à la naissance puisque les systèmes sérotoninergique et noradrénergique sont présents en tant que corps cellulaires mais n'ont pas encore développé leurs axones ou ne l'ont fait que très partiellement. Le couplage va donc se mettre en place au cours du développement de l'individu, disons de sa naissance à son adolescence. Certains, qui ont eu un développement harmonieux ont un couplage solide, on pourra toujours leur donner de la cocaïne, ils ne vont pas se découpler, ils n'arriveront pas à devenir des "addicts" comme d'autres qui ont eu une histoire socio-économique ou familiale chargée et pour qui le couplage s'est peu ou mal mis en place. Et du coup, pour ces derniers, peu de prises suffiront à entraîner un découplage qui aura des conséquences comme, entre autres, la pharmacodépendance. Je vous remercie.