

Drogues et médicaments: le cerveau malléable

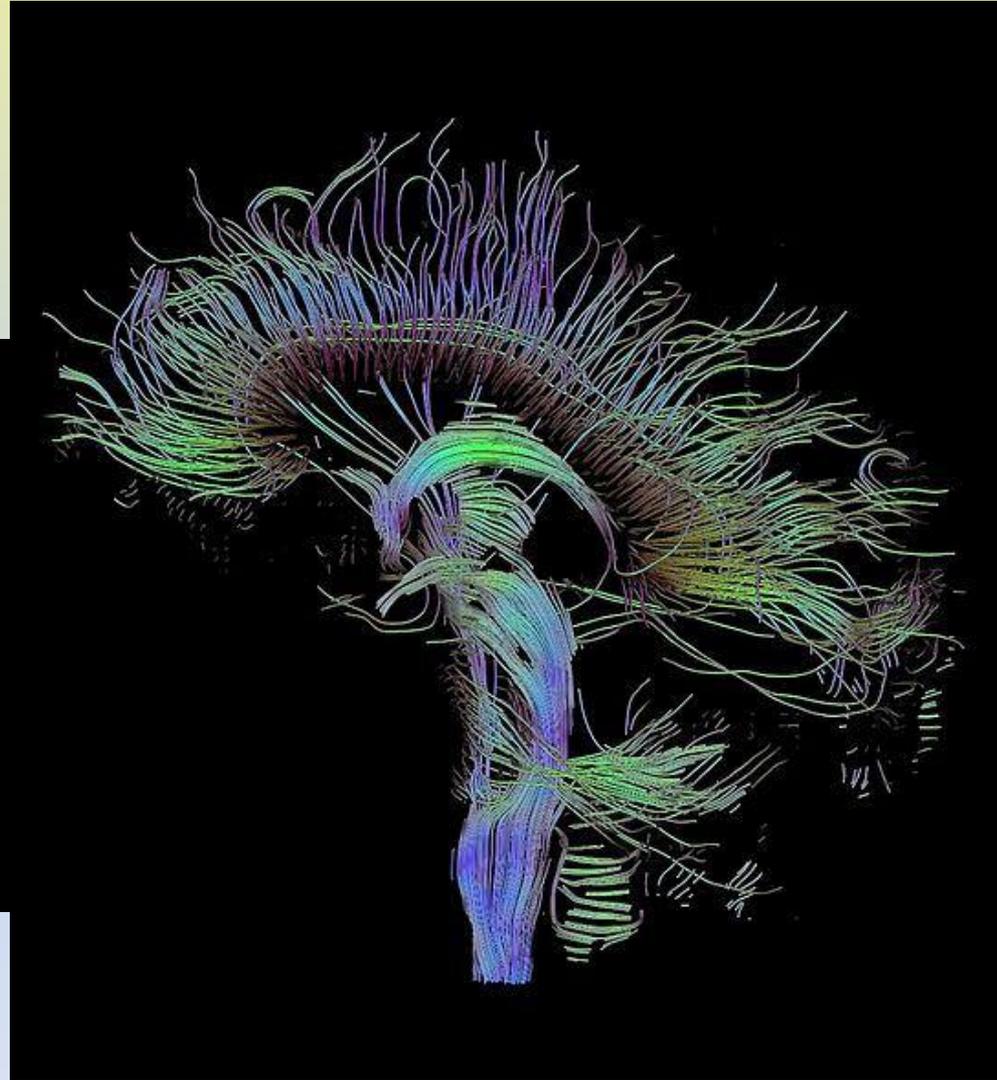
« La potion d'amour est en accord parfait avec cette intuition si importante, celle qui nous indique que tous nos esprits sobres et nos drogues sont les substituts d'une seule substance qui reste à découvrir, la même substance que l'intoxication à l'amour procure. »

Sigmund Freud



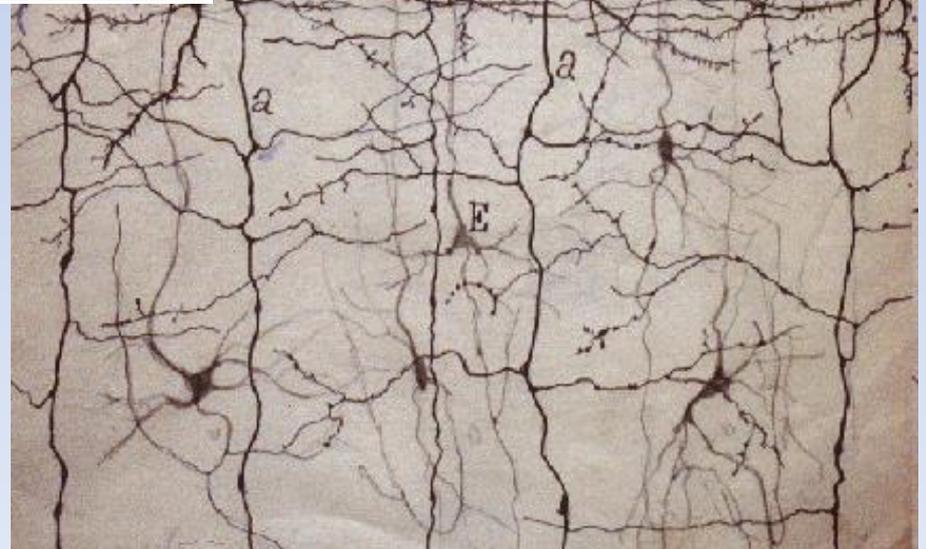
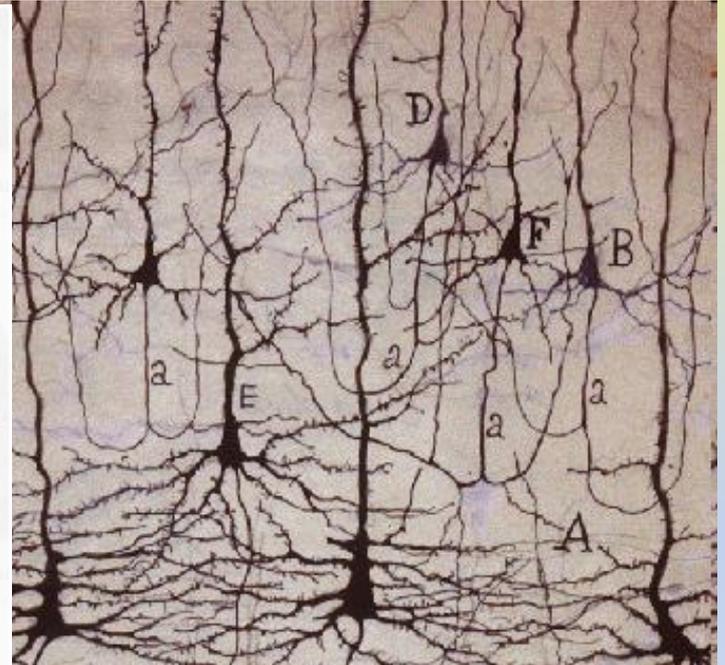
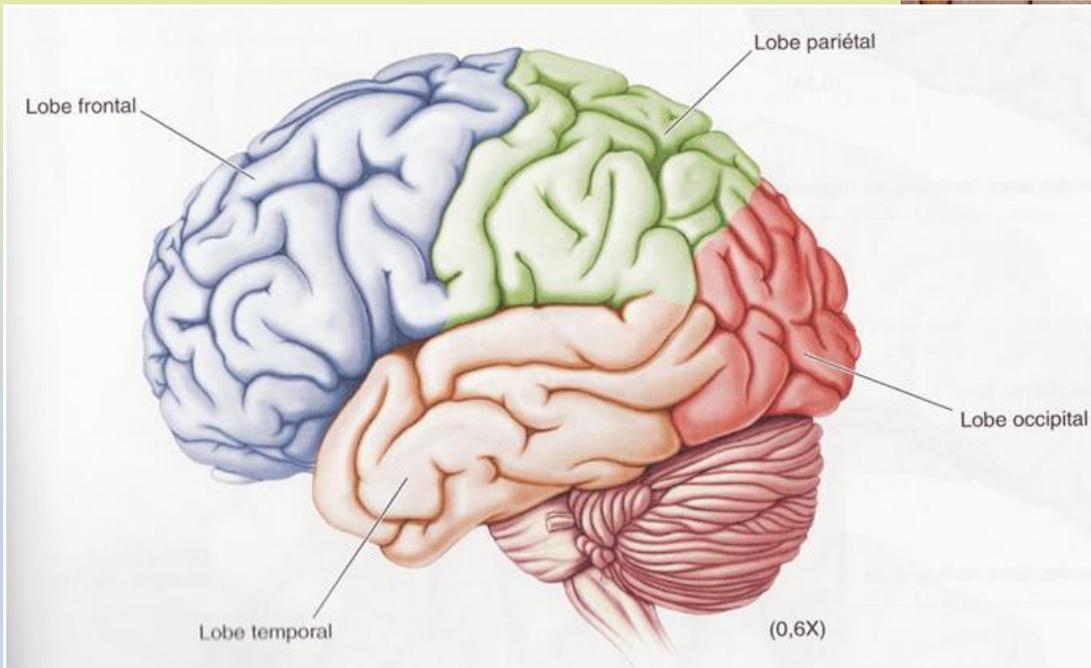
Professeur Bernard Sablonnière
Médecin neurobiologiste
Faculté de Médecine de Lille
INSERM UMR S 1172 Centre JPARC
bernard.sablonniere@inserm.fr

Une tête bien remplie



Un organe mou « riche en graisse »

Des replis et des cellules innombrables



Des cellules, des câbles et des clés chimiques

- * 170 milliards de cellules dont la moitié de neurones: ça représente 30 millions dans le volume d'un apéricube.
- * Un réseau câblé admirable! Chaque neurone peut se connecter à 5000 autres.
- * Des clés-chimiques ou neurotransmetteurs, messagers du fonctionnement des réseaux de neurones

Des accélérateurs usuels

- Le glutamate, l'acétylcholine

Des accélérateurs occasionnels

- Adrénaline, noradrénaline, dopamine

Un frein usuel

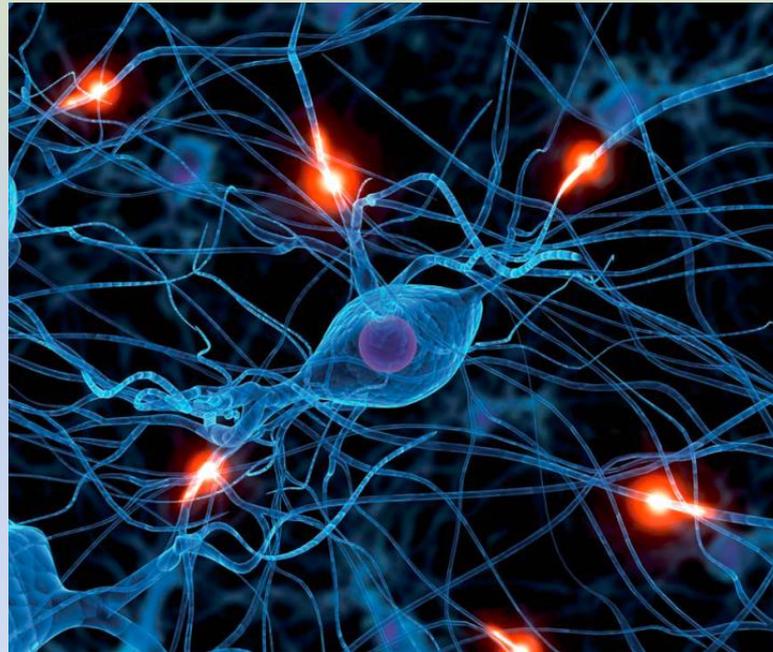
- Le GABA (acide gamma aminobutyrique)

Des modulateurs ou régulateurs

- Sérotonine, anandamide

La chimie de la communication : le cerveau et ses messagers

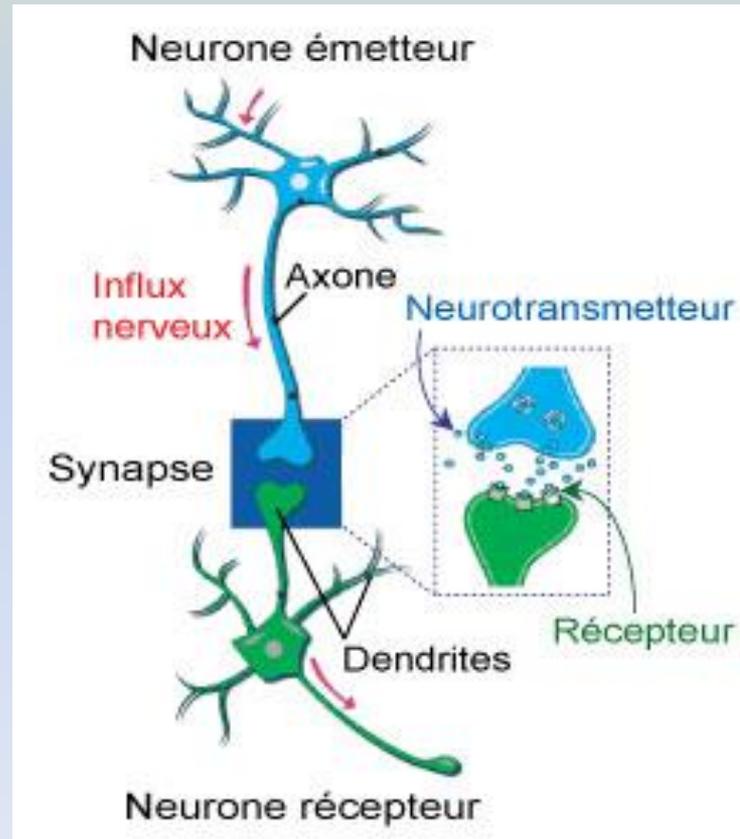
Se déplacer, désirer, dormir, avoir faim...., toutes les conséquences de l'activation de réseaux de neurones qui déclenchent nos comportements.



Pour cela le cerveau utilise un réseau de cellules spécialisées: les neurones. Parallèlement au cerveau câblé, les neurones utilisent des clés chimiques ou neurotransmetteurs, sortes de « mots de passe » qui permettent l'envoi rapide d'informations aux cellules voisines.

Les neurones se connectent : la « synapse »

Quand 2 neurones se « donnent la main », ils établissent un contact. Grâce à ce contact, dans les synapses chimiques, l'influx ou message est transmis d'un neurone à l'autre par la libération d'une clé qui diffuse dans la fente ou espace synaptique. Cette clé ou neurotransmetteur se fixe et « ouvre une serrure » sur le neurone contacté et ainsi déclenche un influx dans le deuxième neurone.



Les clés chimiques de l'éveil....

Activatrices de nombreux circuits, elles activent la plupart de nos comportements: bouger, réfléchir, se souvenir, réagir, bref être pleinement conscient de son environnement:

Glutamate, acétylcholine, noradrénaline, histamine...

Les clés chimiques pour nous calmer et/ou nous reposer....

L'adénosine nous fait piquer du nez. Le GABA nous endort et déconnecte le cerveau de son environnement conscient.

Les enképhalines (« endomorphines ») bloquent le transfert des informations douloureuses.

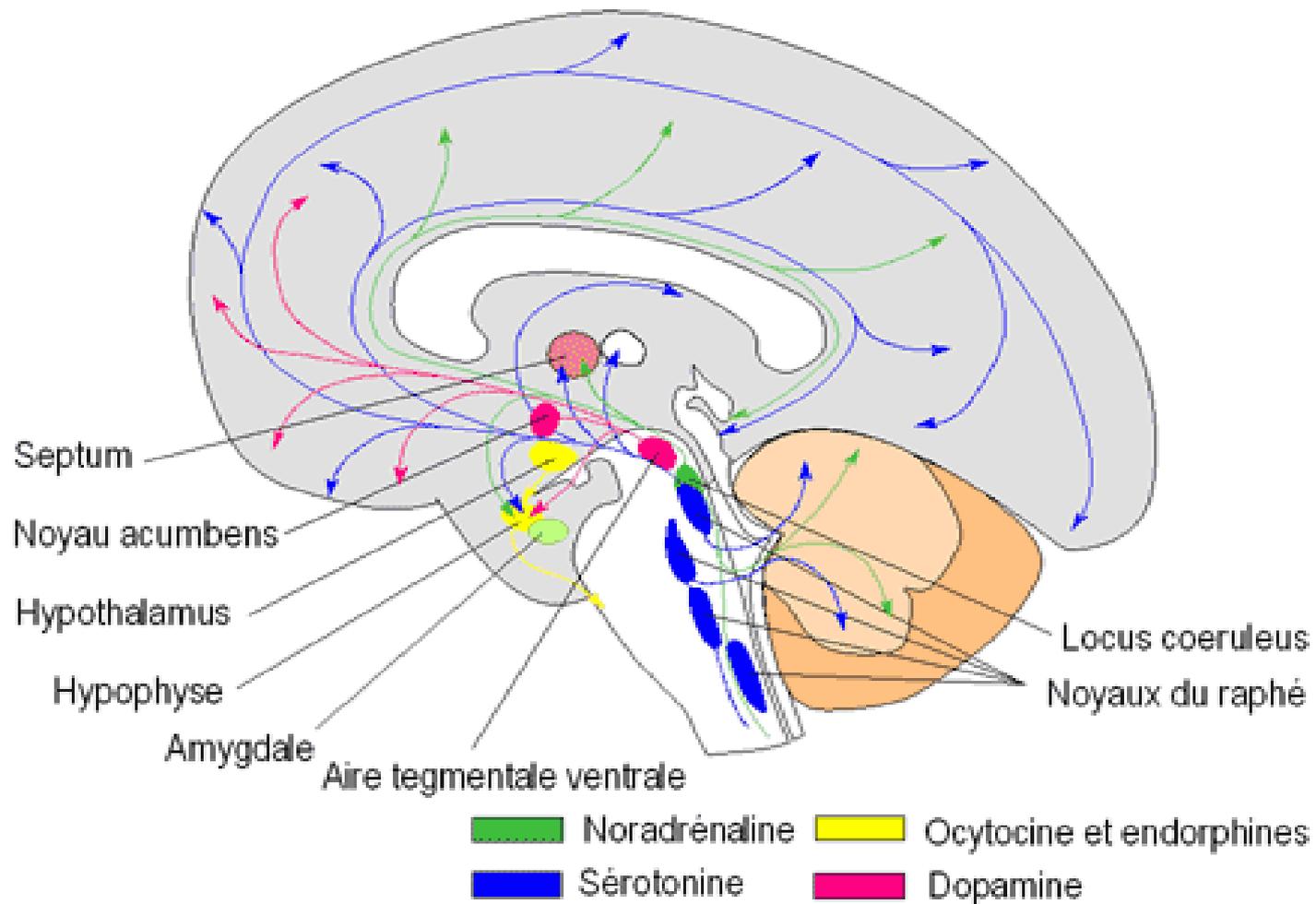
Des clés « boosters »

On va se dépêcher, se hâter en cas de stress: adrénaline

On veut quelque chose, on a une folle envie: dopamine

On déguste, on savoure, on se fait plaisir: anandamide, endorphines

le cerveau et ses messagers



Drogues et médicaments: même signification scientifique

Drogues et médicaments qui modifient le fonctionnement des circuits de neurones = « PSYCHOACTIVES » Certaines peuvent induire une dépendance

Trois catégories de leurs effets:

- * Les dépresseurs: diminuent le rôle des excitateurs et des boosters des circuits
- * Les stimulants: suractivent la fonction des excitateurs et/ou réduisent l'effet des freins et des modulateurs
- * les perturbateurs: modifient des circuits liés à la perception de l'environnement



Drogues et médicaments: des moyens d'action efficaces!



Comment ces substances affectent les neurotransmetteurs ?

- Ils bloquent: exemple de la caféine, ou l'alcool qui bloque certains récepteurs du glutamate
- Ils stimulent: exemple de la cocaïne, qui active le transport et la libération de dopamine
- Ils imitent: exemple de la morphine ou encore de la nicotine

Des effets multiples et variés dans le temps

L'alcool (éthanol)



- Effet rapide sédatif: active les récepteurs du GABA
- Effet sédatif prolongé/ effet perturbateur du comportement (confusions): bloque les récepteurs du glutamate
- Effet retard par état de manque: hypersensibilisation des récepteurs du glutamate (augmentation de la libération endogène du glutamate): hyperexcitabilité, agressivité
- Effet de dépendance à long terme: active la libération de dopamine, diminue la dégradation de la dopamine

Des effets multiples et variés dans le temps

La caféine

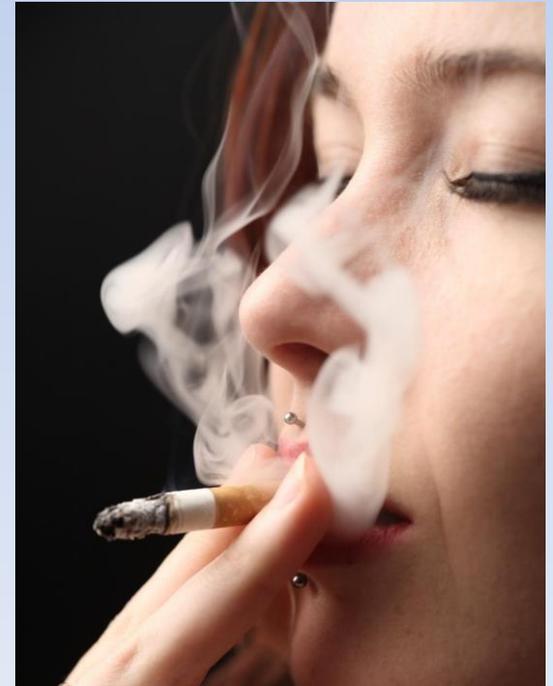


- Effet rapide bloquant des récepteurs de l'adénosine
- Effet indirect de stimulation de la libération d'adrénaline: effet stimulant (régulation activité/repos)
- Effet de dépendance à long terme: active la libération de dopamine, diminue la dégradation de la dopamine

Des effets multiples

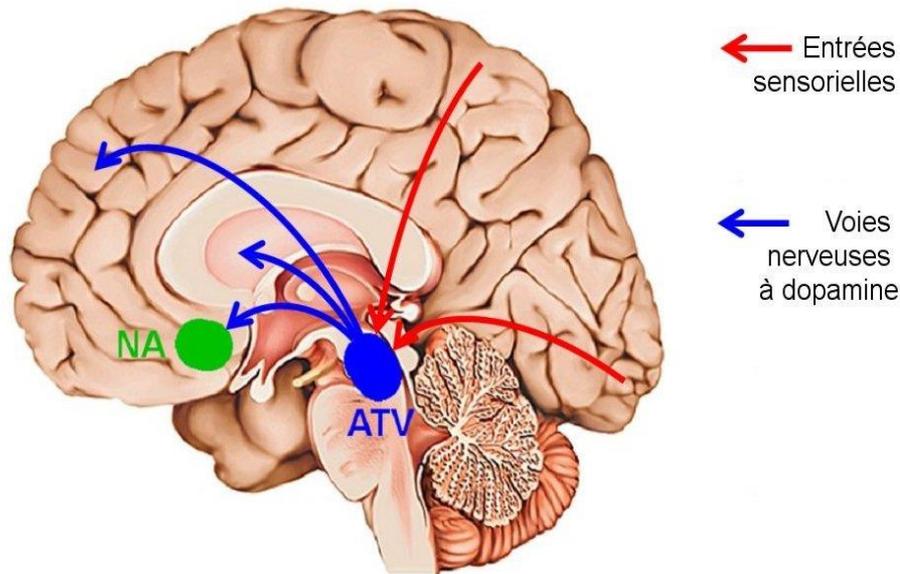
La nicotine (tabac)

- Effet rapide imitateur de l'acétylcholine. Stimulation de la libération de dopamine. Activation du circuit désir/plaisir
- Effet prolongé: désensibilisation des récepteurs.
- Effet retard par action prolongée:
tolérance et état de manque: agitation et inconfort
- Effet de composés de la fumée: inhibition de la dégradation de la dopamine



Le circuit de la récompense

« Chaque désir est ainsi associé à cet empressement si particulier à trouver l'objet ou celui/celle qui nous manque, que ce soit les aliments, le sexe, le pouvoir ou l'argent...Le désir déclenche un ressenti, véritable moteur du comportement motivé par l'obtention d'une récompense.....plaisir indispensable à notre survie »



La dopamine, messagère du désir

Le wanting...et le liking

Ce désir, convoitise effrénée de l'objet apportant le plaisir attendu, est le témoin de l'activation d'un circuit cérébral indispensable à tout comportement de motivation : le circuit du plaisir et de la récompense.

Trace-amines et alimentation

*phényléthylamine

*tyramine

*tryptamine

Les messagers du plaisir

*endorphines

*anandamide

*sérotonine

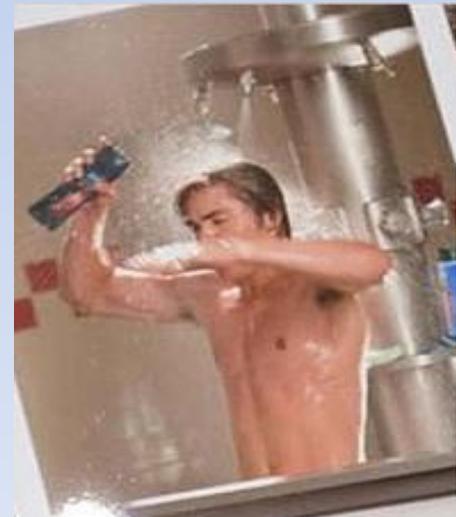
endorphines



anandamide



sérotonine



Le sucre, le chocolat et le fromage de chèvre!

Les amphétamines-like de nos aliments = mimétiques de la dopamine

- Rôle de nombreuses substances « étiquetées » responsables de l'addiction au chocolat:
- La phényl-éthylamine (1mg/100g chocolat ou 60 mg/100g fromage)
- L'anandamide (5 mg/Kg ou « un joint » 150 mg)
- L'onctuosité et la palatabilité apportée par la recette du chocolat



Des effets mimétiques

Vin, fromages, boissons fermentées...

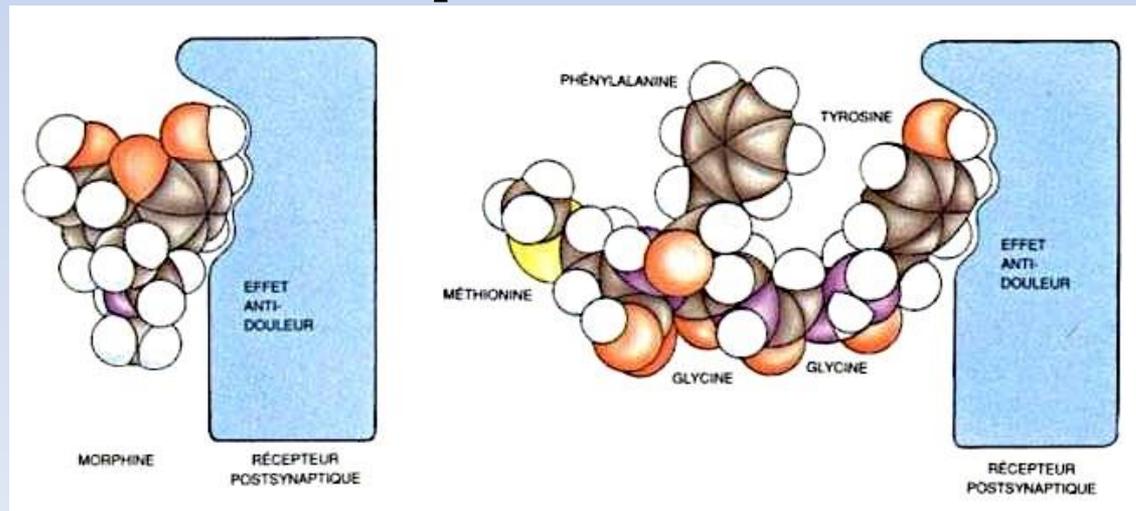
Les amphétamines et amines de l'alimentation

- Action stimulante et anti-fatigue: facilitent la libération extra-synaptique de dopamine dans le circuit désir/plaisir
- Effet indirect de diminution de la recapture de la dopamine.
- Inhibent la dégradation de la dopamine
- Facilitent l'activation des neurones dopaminergiques par le glutamate

Des effets mimétiques encore plus forts!!!

Héroïne, morphine++

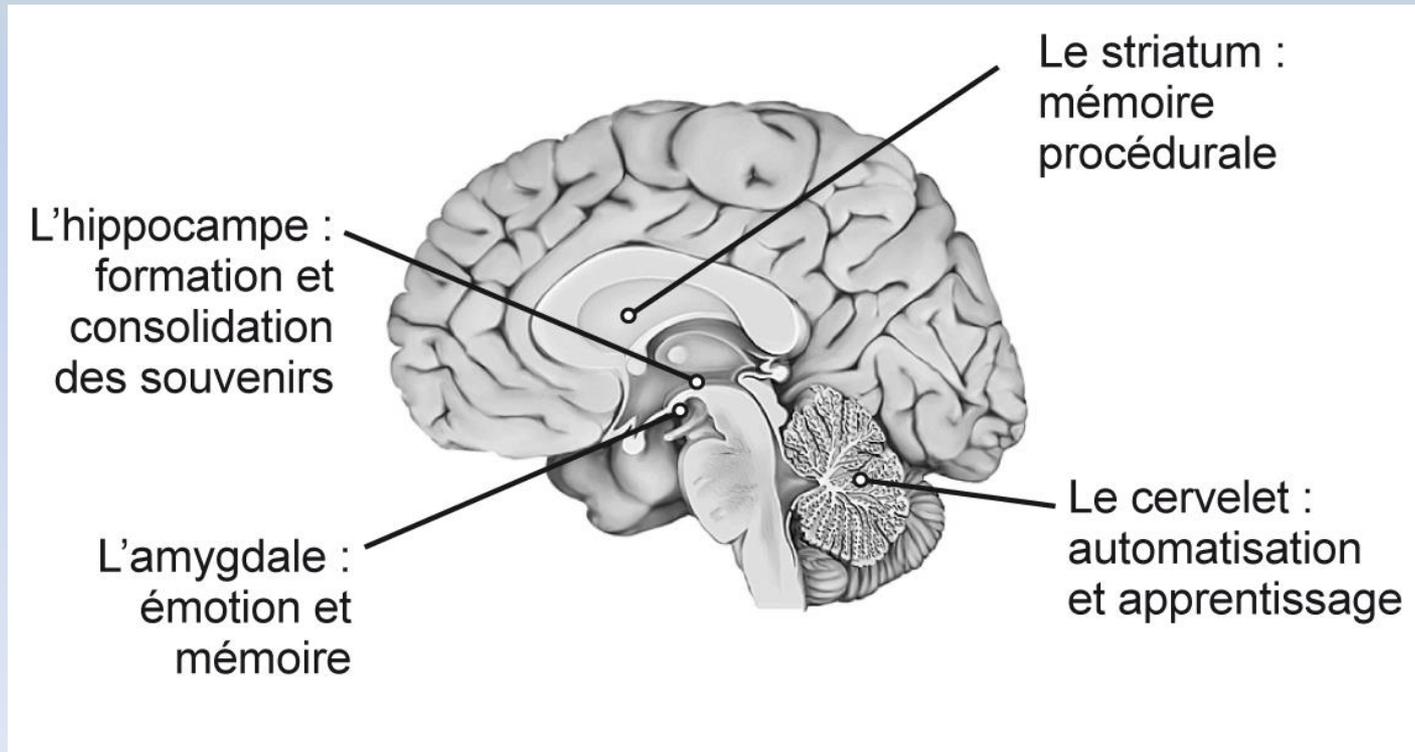
- Action mimétique sur les récepteurs des endorphines
- Effet dépresseur global par diminution de l'excitabilité des neurones.
- Inhibent l'action inhibitrice du GABA dans le noyau accumbens
- Augmentent la libération de dopamine



Le circuit de la mémoire

Le parcours d'un souvenir....

...Encoder, consolider et remémorer...Une coopération d'aires multiples du cerveau.



Les effets amnésiants des drogues

Rôle clé du glutamate++

- L'hippocampe devient moins facilement habile à réactiver ses circuits (effet mimétique des BZD sur les récepteurs du GABA)
- Une perturbation de la vigilance: modification des fréquences d'activation des circuits

Le sommeil nécessaire à la mémoire....

...Rôle opposé et complémentaires des deux grandes phases de sommeil: sommeil lent et consolidation, sommeil paradoxal : tri des informations et reconstruction..

La capacité de retenir....

...Le cerveau est capable par cette faculté de concentration des informations, qu'il trie, intègre et élimine ce qui est non essentiel...

La preuve par l'IRM fonctionnelle de l'hippocampe

Les effets du cannabis

- Action mimétique du THC sur les récepteurs cannabinoïdes (récepteur de l'anandamide)
- Ces récepteurs participent avec leur clé, l'anandamide à la régulation de nombreux circuits: humeur, mémoire, appétit, cognition, émotions..
- Réduction générale de l'activité des neurones excitateurs
- Action à moyen terme si prise chronique: désensibilisation des récepteurs: réduction du flux sanguin, troubles de l'attention, de la mémoire et de l'apprentissage.



L'encodage et la mémoire: trouver la bonne fréquence



Selon John Lisman, repris par les travaux de Stanislas Dehaene, l'accumulation d'informations à mémoriser est codée par le jeu d'ondes cérébrales, c'est-à-dire une fréquence synchrone d'un grand nombre de neurones d'un même réseau.

Pour mémoriser le contexte temporel d'un évènement, l'hippocampe utilise des ondes theta. Le rappel du contexte spatial et épisodique met en jeu des ondes gamma activant les réseaux du lobe préfrontal et de l'hippocampe.

Ce couplage theta-gamma est essentiel pour le souvenir du fait mémorisé :
encodage/consolidation/rappel.

La Sérotonine: le couteau suisse du cerveau



- L'équipe de Kenji Doya attribue à la sérotonine un rôle régulateur essentiel dans la patience et l'impulsivité
- Selon Barry Jacobs, la sérotonine est un sphinx, impliquée dans toutes les capacités cérébrales.
- Cette clé chimique module, régule, tempère l'activité de très nombreux réseaux neuronaux grâce à ses effets inhibiteurs.
- Agissant sur de multiples récepteurs, la sérotonine facilite l'adaptation au stress, modulant notre capacité à réagir, voire à empêcher une impulsion soudaine qui pourrait mener au danger

Un mécanisme naturel pour nous protéger: la déprime

- **Inflammation à bas-bruit, fatigue, maladie chronique**
 - Baisse de la motivation
 - Humeur négative
 - Perception de mal-être
 - Envie de repos
- **Activation de l'axe du stress**
 - Activation des enzymes de dégradation du trp
- **Le tryptophane serait le responsable?**
 - Baisse du tryptophane dans le LCS
 - Diminution d'activité de la Tyr-Hydroxylase
 - Baisse du taux de dopamine et sérotonine
 - Baisse du taux disponible du trp sanguin

Les effets des antidépresseurs

Trois grandes catégories

- Action inhibitrice des enzymes de dégradation (IMAO), mais peu sélectifs (Années 1960)
- Les antidépresseurs tricycliques (Années 1970): inhibent la recapture par les neurones et les astrocytes: augmentent la concentration des clés dans les espaces synaptiques (peu sélectifs)
- Les ISRS (Années 1990) : plus spécifiques (fluoxétine), mais élèvent indirectement le taux de noradrénaline...d'où des effets secondaires..

Quand la génétique nous aide à être heureux: le gène SERT

- Il existe bien une prédisposition naturelle à apprécier notre environnement et notre qualité de vie. C'est ce qui contribue à avoir un penchant naturel à être plutôt optimiste où plutôt pessimiste.
- Les individus porteurs de la version LL sont 35% à se déclarer heureux contre seulement 19% chez ceux porteurs de la version SS.



Conclusion



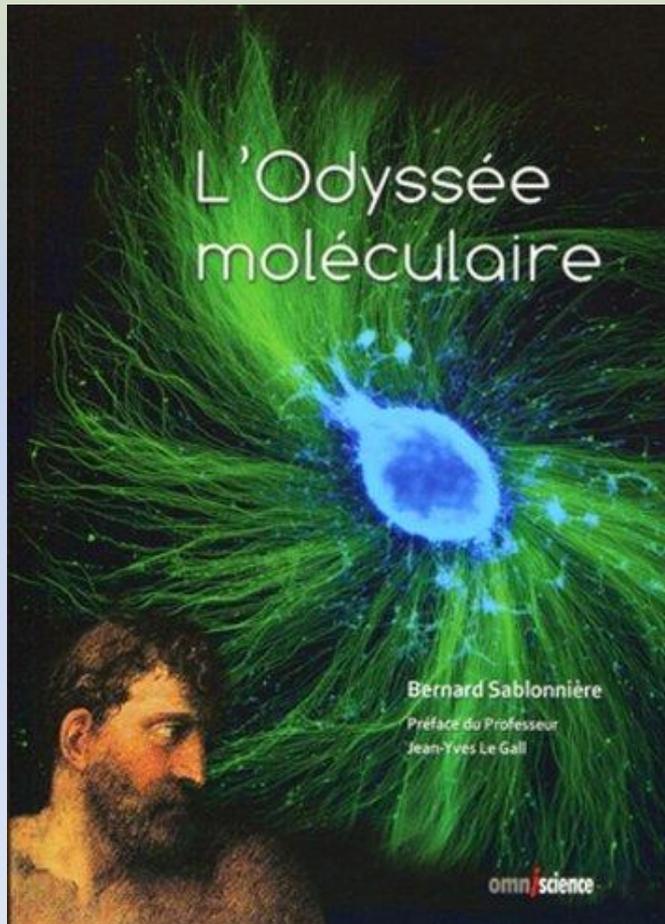
Les drogues et substances psychoactives perturbent la chimie naturelle du cerveau , preuve de l'action d'une dizaine de clés chimiques, relai des communications neuronales.

Le cerveau est égoïste et fabrique lui-même ses clés chimiques. Il utilise des barrières efficaces pour généralement ne pas se laisser modifier par des substances étrangères...

Certaines drogues sont des chevaux de Troie qui fonctionnent parfaitement: morphine, cannabis...

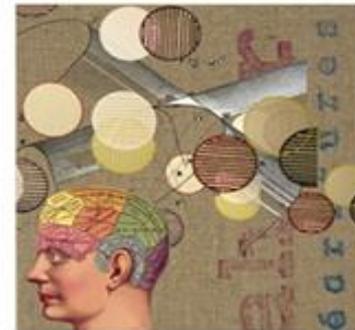
D'autres sont des perturbateurs dont l'action et les effets restent complexes: alcool, tranquillisants...

Pour en savoir plus:



Pr BERNARD SABLONNIÈRE

LES NOUVEAUX TERRITOIRES DU CERVEAU



Odile
Jacob
sciences