

# **CERVEAU ET COMPORTEMENT : STRESS ET COMPORTEMENTS MOTIVÉS**

## I. Hypothalamus sécrétoire et système nerveux autonome

Les deux systèmes ont des points communs : ce sont deux systèmes diffus, organisés d'une manière telle qu'ils peuvent agir sur l'ensemble du cerveau et du corps. Ils interviennent dans tous les comportements.

### 1. Hypothalamus sécrétoire

L'hypothalamus sécrétoire désigne tous les neurones de l'hypothalamus capables de créer des hormones. L'hypothalamus est une région du diencephale qui est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire. Sa fonction est de maintenir l'homéostasie du corps, c'est-à-dire l'équilibre interne de l'organisme, qui doit être maintenu constant quelles que soient les perturbations externes.

#### a. *Structure et connexions de l'hypothalamus*

L'hypothalamus est subdivisé en 3 parties : latérale, médiane, périventriculaire.

Les 3 régions communiquent entre elles et aussi avec le reste du système nerveux central. Elles sont organisées en noyaux (regroupements de corps cellulaires de neurones). C'est dans l'hypothalamus médian que l'on a trouvé les noyaux paraventriculaires qui contrôlent le SNA.

#### b. *Relations hypothalamus sécrétoire / hypophyse*

L'hypophyse est le porte-voix qui permet à l'hypothalamus de s'exprimer dans le corps. Tout neurone de l'hypothalamus sécrétoire ne peut agir sur le corps que par le biais de l'hypophyse. L'hypophyse est composée de deux lobes, et chacun de ces deux lobes est contrôlé de façon différente par l'hypothalamus sécrétoire.

- Contrôle hypothalamique de l'hypophyse postérieure :

Elle est contrôlée par les plus gros neurones de l'hypothalamus sécrétoire, les neurones magnocellulaires. Ces derniers libèrent des substances chimiques dans le sang, des neurohormones. On distingue deux types de neurohormones libérées dans l'hypophyse postérieure : l'ocytocine et la vasopressine.

L'ocytocine possède deux organes cibles en région périphérique : l'utérus et les glandes mammaires.

La vasopressine est une hormone antidiurétique qui maintient l'homéostasie hydrique, sa cible d'action est le rein. Elle contrôle deux paramètres pour maintenir un volume d'eau constant :

- le volume sanguin (et la pression artérielle par le même fait) ;
- la concentration de sels dans le sang.

L'hypothalamus peut donc déclencher des comportements motivés (ex. soif irrésistible lors de déshydratation).

- Contrôle hypothalamique de l'hypophyse antérieure :

On trouve dans l'hypophyse antérieure des cellules sécrétrices d'hormones contrôlées par les petits neurones de l'hypothalamus sécrétoire. Ces hormones de l'hypophyse antérieure sont libérées dans le sang et vont aller dans la périphérie pour agir sur leurs organes cibles, 4 glandes, qui sont : les gonades, la glande thyroïde, les glandes surrénales et les glandes mammaires.

### 2. Système nerveux autonome

Son action étendue au corps vient du fait qu'il agit simultanément sur plusieurs organes : viscères, vaisseaux sanguins et glandes périphériques.

Bien qu'il soit autonome, le SNA est contrôlé par l'hypothalamus.

#### a. *Organisation du SNA*

Il contrôle tous les tissus et organes du corps sauf le muscle squelettique, qui lui est gouverné par le système moteur somatique.

Le SNA est constitué par des milliers de neurones que l'on peut diviser en deux groupes :

- les neurones préganglionnaires situés surtout dans la moelle épinière et pour une minorité dans le tronc cérébral ;
- les neurones postganglionnaires situés à l'extérieur du SNA dans des ganglions autonomes.

Les neurones pré et post ganglionnaires communiquent par l'intermédiaire de synapses chimiques.

Le SNA peut être divisé en deux ; le système sympathique et le système parasympathique. Chacun de ces systèmes contient des neurones pré et post ganglionnaires : les ganglions sympathiques (le long de la moelle épinière) et les ganglions parasympathique (près ou dans les cibles périphériques). Les neurones préganglionnaires exercent leur action via les synapses chimiques sur les neurones postganglionnaires qui eux, exercent leur action sur les cibles. Ces trois systèmes (système moteur somatique et système nerveux sympathique + système nerveux parasympathique = SNA) sont les voies de sortie du système nerveux central qui lui permettent d'être relié à la périphérie.

Voici les principales différences entre le système moteur somatique et le SNA :

- la cible est différente : le muscle squelettique pour le SMS et toutes les autres régions pour le SNA ;
- dans le SMS, un seul type de neurone agit sur la cible (le motoneurone), dans le SNA la communication se fait par l'intermédiaire de deux types de neurones (pré et post ganglionnaires) ;
- seul le SNA contient des neurones situés à l'extérieur du SN central ou des ganglions autonomes ;
- le SMS permet le comportement moteur et le SNA est spécialisé dans l'expression d'autres types de comportements (alimentaire, sexuel, émotionnel, etc.).

#### b. Organisation fonctionnelle des SS et PS

En général, les SS et SP ont des cibles périphériques communes, et exercent des effets opposés par des mécanismes d'excitation et d'inhibition. Ils interviennent de façon inégale : un système domine toujours l'autre. Tout déséquilibre entre ces deux systèmes crée un désordre du comportement (ex. de l'éjaculation précoce / impuissance : érection déclenchée et entretenue par la dominance du PS et l'orgasme / éjaculation l'est par la dominance du SS ; et comme le stress provoque la dominance du SS...).

#### c. Contrôle central du SNA

Le principal régulateur du SNA est l'hypothalamus. Cette régulation se fait grâce à l'action indirecte qu'exerce l'hypothalamus sur les neurones préganglionnaires. On en conclue donc que l'hypothalamus peut contrôler indirectement les fonctions autonomes. Plusieurs voies permettent à l'hypothalamus de contrôler le SNA, mais la principale voie est : les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus se projettent sur certains noyaux du tronc cérébral, lesquels se projettent sur les neurones préganglionnaires qui vont contrôler les fonctions autonomes (viscères, vaisseaux, glandes).

Le neurotransmetteur le plus important dans le SNA est l'acétylcholine (ACh), elle est aussi le neurotransmetteur du SMS. Au niveau des neurones, l'ACh a un effet excitateur.

- Les neurotransmetteurs préganglionnaires

Les neurones préganglionnaires des deux systèmes (SS et PS) fabriquent et libèrent de l'ACh. Elle se fixe sur les récepteurs nicotiques, il est possible de bloquer la transmission des signaux dans le SNA par une drogue, le curare, qui est un antagoniste des récepteurs nicotinique. Il se fixe sur les récepteurs nicotinique afin d'empêcher l'ACh d'agir.

- Les neurotransmetteurs postganglionnaires

Les neurones postganglionnaires des SS et PS utilisent des neurotransmetteurs différents :

- de l'ACh pour ceux du PS, qui se fixe sur les récepteurs muscariniques au niveau des organes cibles ;
- de la noradrénaline pour ceux du SS.

d. *Pharmacologie du SNA : action des drogues*

On peut distinguer deux types de drogue qui miment l'action du système (SS ou PS) :

- sympathomimétiques : antagonistes des récepteurs à la noradrénaline ;
- parasympathomimétiques : antagonistes des récepteurs muscariniques.

Ces drogues interviennent au niveau de la transmission synaptique entre neurones postganglionnaires et leur cible. Pour renforcer l'action d'un système (SS ou PS), elles réduisent l'action de l'autre système.

## II. Le stress

### 1. Définition

Terme inventé au début du XX siècle par Hans Selye, il le décrit comme «une réaction de défense de l'organisme face à un danger qui le menace».

Au début du XXI siècle, il a été prouvé que le nombre de gens stressés avait doublé en 10 ans. La nouvelle définition du stress est «la réponse de l'organisme à des stimulations réelles ou imaginaires». Chez les humains, le stress peut donc être externe (ex. travail) ou interne (ex. auto-critique, culpabilité, maladies).

### 2. Physiologie et psychologie du stress

Chez l'Homme, l'évolution a fait qu'il hérite du cerveau reptilien, auquel se sont ajoutés le cerveau émotionnel et le cerveau rationnel. Ce dernier exerce une inhibition sur les deux autres cerveaux, il est capable de freiner leur expression.

Devant un stimulus stressant, il aurait été plus simple et plus sain que l'Homme utilise uniquement son cerveau reptilien, mais c'est justement ce qui nous diffère de l'animal, nous utilisons nos trois cerveaux :

- notre cerveau reptilien nous dicte de fuir ou se battre ;
- notre cerveau émotionnel nous dit «attention il y a des émotions fortes» ;
- notre cerveau rationnel nous pousse à comprendre ce qu'il se passe.

L'Homme moderne semble prisonnier de son stress, il ne peut pas l'exprimer par la fuite ou la lutte dans cette société civilisée. Quand le stress perdure, il finit par influencer le psychisme en entraînant un stress psychologique, qui peut se manifester par :

- une instabilité émotionnelle ;
- l'évitement ;
- des pertes de mémoire ;
- une démotivation ;
- de la frustration ;
- des difficultés de concentration.

Si ce stress psychologique se prolonge, il va utiliser le corps comme moyen de communication au moyen de maladies organiques, le stress est donc somatisé, ce sont des maladies psychosomatiques (le plus souvent des troubles viscéraux).

Les causes du stress chez l'Homme se sont complexifiées avec l'évolution du cerveau ; il est toujours lié à notre instinct de conservation mais est le plus souvent causé par des problèmes relationnels avec nos semblables. En effet, l'Homme est le seul mammifère capable par seule imagination de se stresser lui même.

On distingue deux types de stress :

- le stress aigu : transitoire, s'arrête dès que le danger est éloigné ;
- le stress chronique : soumis au stimulus stressant tout au long de la journée et aucune action n'est possible.

Le stress aigu disparaît avec sa cause alors que le stress chronique peut perdurer même en l'absence du stimulus qui l'a entraîné.

On peut aussi distinguer le stress positif (excitation qui mobilise nos sens, c'est un stimulant) du stress négatif qui s'installe souvent de manière chronique. En général, le stress est bon si l'on parvient à rétablir l'homéostasie. Les dérèglements prolongés de l'homéostasie cérébrale entraînent de l'anxiété qui peut évoluer en dépression.

### 3. Stress et SNA

- Quand la survie d'un individu est en danger, que se passe-t-il ?
  - Phase d'alarme : prépare l'organisme à l'action et à faire face au danger en déséquilibrant l'homéostasie (augmentation irrigation des muscles, respiration, tension artérielle, cardiaque), donc en mobilisant le SNA avec une dominance du SS.

- Phase de détente : juste après l'action on assiste à une réaction du PS qui freine l'action du SS et le domine. Son rôle est de préparer l'organisme à la détente et la récupération dans le but de rétablir l'homéostasie (relâcher sphincters et muscles, éliminer toxines, ralentir coeur et respiration).

- Que se passe-t-il lorsque le stress se prolonge dans le temps ?

- Phase d'adaptation : le PS n'arrive pas à dominer le SS, le dérèglement de l'homéostasie se maintient. L'organisme essaye de s'adapter aux contraintes ce qui va réduire la perception désagréable de ces stimulations.
- Phase d'épuisement / d'effondrement (*break down*) : à cause de demandes énergétiques trop importantes, l'organisme n'est plus capable de faire face au stress. Les défenses immunitaires sont donc affaiblies, état de tension. Les conséquences peuvent être plus graves, il peut entraîner des hémorragies cérébrales, ulcères perforés, suicides, infarctus.

#### 4. Neurochimie du stress

- Comment le stress entraîne-t-il la sécrétion de cortisol ?

Le stress stimule les neurones parvocellulaires de l'hypothalamus sécrétoires. Neurones qui vont fabriquer et libérer le système porte hypothalamo-hypophysaire, la CRH. Une fois cette hormone libérée, elle va se diriger vers l'hypophyse antérieure afin de provoquer la sécrétion d'une autre hormone : l'ACTH qui passe dans la circulation sanguine et se dirige vers la corticosurrénale pour provoquer une libération de cortisol.

- Quelles sont les actions périphériques du cortisol, de la noradrénaline et de l'adrénaline ?

Le cortisol exerce des effets opposés à ceux produits par la noradrénaline et l'adrénaline (qui mettent l'individu en condition physique pour faire face à un danger). Il va essayer de freiner les actions de l'adrénaline et noradrénaline pour rétablir l'homéostasie. Il va donc essentiellement intervenir pendant la phase de récupération en empruntant l'hypothalamus puis certains noyaux du tronc cérébral, puis des neurones pré-ganglionnaires du SNA lesquels agissent sur les cibles.

- Quelles sont les actions centrales du cortisol ?

Il arrive à passer la barrière hémato-encéphalique (contrairement adrénaline et noradrénaline). Dans le cerveau, il atténue l'activité des neurones sollicités par le stress.

Quand le stress est aigu le taux de cortisol augmente puis diminue rapidement .

Quand le stress est chronique le taux de cortisol dans le cerveau augmente mais se maintient élevé.

- Quels sont les effets du stress chronique sur le cerveau ?

Un taux élevé et maintenu de cortisol entraîne une souffrance cérébrale particulièrement visible au niveau de l'hippocampe. Cela entraîne donc des troubles de la mémoire, troubles de décision...

À l'échelle neuronale, l'un des effets du cortisol est qu'il provoque une entrée anormalement élevée de calcium dans les neurones qui dégénèrent puis meurent.

- Le cortisol peut-il tuer ?

Les effets du stress chronique sur le cerveau sont comparables aux effets de l'âge sur cet organe, il accélère le vieillissement cérébral.

### III. Les comportements motivés

#### 1. Approche psychologique des comportements motivés

Sur le plan évolutif, les motivations les plus puissantes nous viennent des comportements qui ont été bénéfiques pour la survie de l'espèce. Pour nous inciter à exécuter ces comportements vitaux, l'évolution a mis en place un système dans notre cerveau, le système activateur de l'action. Ce système nous pousse à agir et récompense nos actions par une sensation de satisfaction. Ce système comprend deux circuits neuronaux : le circuit de la récompense et le circuit de la punition.

##### a. *Comportements motivés liés au plaisir et le circuit de la récompense*

L'action est gratifiante et son exécution procure une satisfaction qui peut correspondre à un sentiment de plaisir. Le plaisir est donc le moyen qu'a mis en place l'évolution pour nous inciter à assurer les fonctions vitales. La motivation est déclenchée par l'activation du circuit de la récompense.

##### b. *Fuite ou lutte et le circuit de la punition*

L'exécution de ces comportements lutte ou fuite résulte de l'activation du circuit de la punition. La réussite de ces comportements apporte une satisfaction mais sans aucun sentiment de plaisir.

Il arrive parfois qu'aucune action ne soit possible, un troisième système va alors se mettre en route : le système inhibiteur de l'action. La soumission et l'acceptation deviennent la seule possibilité. Lorsque ce système est activé de façon prolongée, cela provoque un stress chronique.

#### 2. Comportement alimentaire

##### a. *Pourquoi mangeons-nous ?*

- Nous aimons la nourriture
- Nous avons faim
- Cela permet de compenser un mal-être ou combler un vide
- Pour maintenir l'équilibre de la balance énergétique
- Car notre cerveau a un besoin continu de glucose

L'équilibre énergétique (stocker le surplus d'énergie ou déstocker cette énergie) est contrôlé par l'hypothalamus.

La prise de nourriture (l'appétit) est gouvernée par l'hypothalamus latéral.

##### b. *Digestion et synthèse des glucides, lipides, protides*

Ces trois combustibles alimentaires vont être digérés pour dégrader les grosse molécule en leur élément de base. Ainsi, la dégradation des glucides va donner naissance à la glucose, celle des triglycérides à des acides gras et du glycérol, et celle des protides à des acides aminés.

Cette digestion est très importante car seules les petites molécules peuvent passer du tube digestif (intestin grêle) vers le sang ; c'est l'absorption. Les molécules absorbées s'appellent les nutriments.

L'ATP est une molécule chimique, c'est la seule forme d'énergie utilisée par toutes les cellules de l'organisme.

##### c. *Métabolisme de l'état prandial et de l'état postprandial*

Ce sont deux états nutritionnels.

L'état prandial correspond à la période du repas ou celle qui suit immédiatement le repas. Il se caractérise par la digestion et l'absorption. C'est une période où l'énergie cellulaire provient des aliments que nous consommons.

L'état postprandial est la période de jeûne où le tube digestif est censé être vide. C'est une période où l'énergie cellulaire provient de la dégradation des réserves de l'organisme.

- État prandial

C'est une phase où l'organisme va se consacrer davantage aux opérations qui vont stocker l'énergie, une période où l'anabolisme (synthèse et stockage d'énergie) va l'emporter sur le catabolisme.

Pendant cette phase, le glucose alimentaire constitue la principale source d'énergie des cellules. Le glucose est la seule molécule énergétique utilisée par les neurones (ATP).

- État postprandial

Il se caractérise par une hypoglycémie (chute du taux de glucose dans le sang). Le principal objectif de cette phase est de maintenir la glycémie et d'économiser le glucose pour les organes qui ne savent utiliser que cette molécule énergétique (le cerveau).

C'est une phase où l'énergie cellulaire sous forme d'ATP provient du catabolisme (dégradation) des réserves de l'organisme.

# **PSYCHOPHARMACOLOGIE**

## I. Introduction

### 1. Avertissement

La maladie, c'est certainement moins compliqué que le non pathologique et sa diversité, le fonctionnement normal d'un individu.

### 2. Niveau de complexité

Le cerveau est l'organe le plus complexe que l'évolution a créé. Et le plus étonnant c'est que le cerveau d'un animal a les mêmes composantes de base que celles qui constituent le cerveau humain, tout résiderait donc dans une organisation différente ?

Selon les cérébralistes, tout est question d'un jeu cellulaire, où les principaux acteurs seraient les canaux et les récepteurs. L'âme fonctionnerait à l'électricité.

Les réductionnistes tentent d'expliquer et comprendre le complexe par l'élémentaire (démarche versus mode d'explication).

### 3. Le cerveau, le neurone et l'animal

#### a. *Le cerveau*

Capable d'autoréparation spontanée, phénomène non expliqué pour le moment. Certains mécanismes de réparation dans le cerveau ne sont ni compris, ni imitables.

#### b. *Les neurones*

Tous les êtres vivants ont les mêmes constituantes, les mêmes bases qui forment les différents cerveaux.

Nous avons entre 10 et 100 milliards de neurones et nous pouvons compter jusqu'à 600 millions de neurones au niveau du cortex. Le neurone seul n'est rien, il ne prend sens que lorsqu'on le considère dans son véritable ensemble : il fait partie d'un réseau, il est forcément relié à un ensemble de neurones.

#### c. *L'animal*

Les facultés mentales comme la pensée, l'abstraction, les processus de conscience peuvent être considérées comme spécifiques aux humains ?

Non, on les trouve aussi chez les animaux, mais pas au même niveau.

### 4. Les psychotropes et la synapse

La synapse est le lieu d'action des psychotropes qui augmentent ou diminuent l'activité de celle-ci.

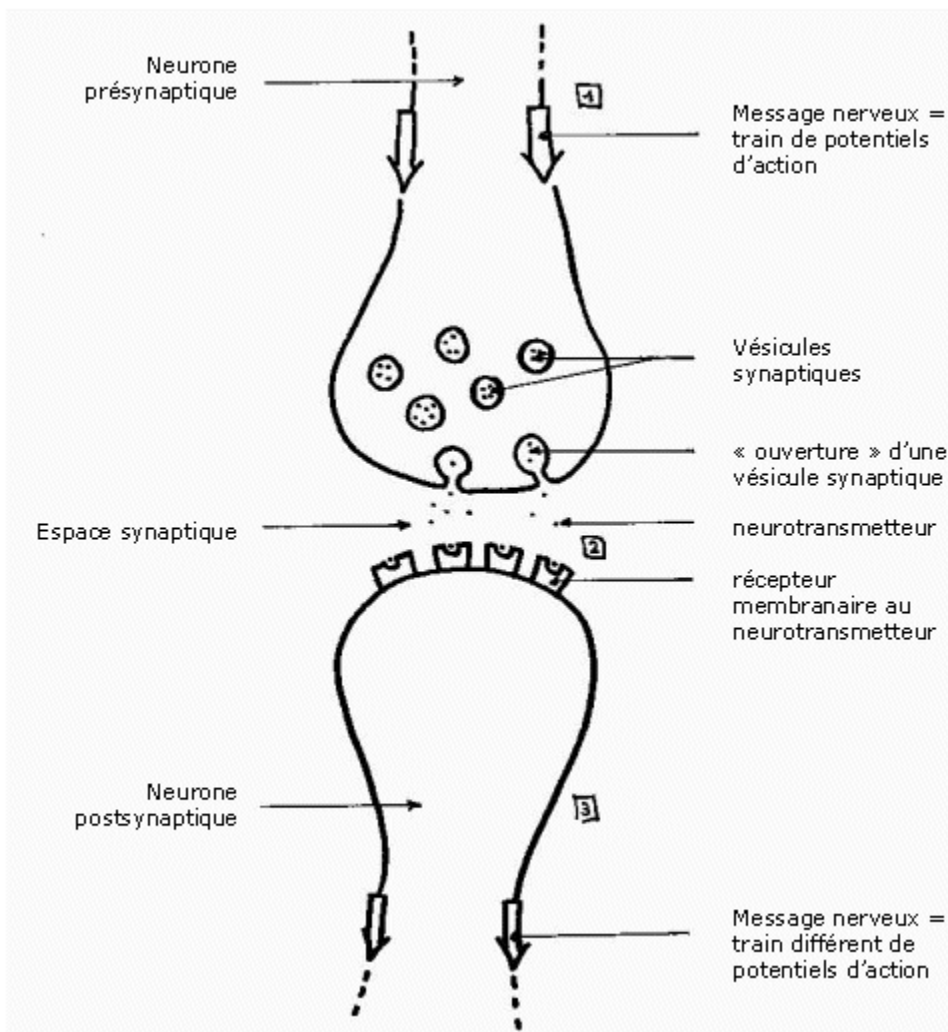
### 5. Origine des psychotropes

Jean Delay a découvert par hasard les premiers psychotropes, et développe les premiers neuroleptiques en 1952.

Les psychotropes ont apporté à la clinique mais aussi et surtout à la recherche fondamentale. La clinique a aussi eu l'aide de la galénique (présentation du médicament, comme cachet ou pilule, et les différentes voies d'absorption) et de la pharmacocinétique (étude du comportement des médicaments dans l'organisme : absorption, diffusion, distribution, biotransformation, élimination, le tout en fonction de la dose et du temps).

Les outils thérapeutiques ont été donnés à la psychiatrie avant de savoir quelles étaient leurs actions chez l'Homme et on ne sait toujours pas comment ils fonctionnent exactement.

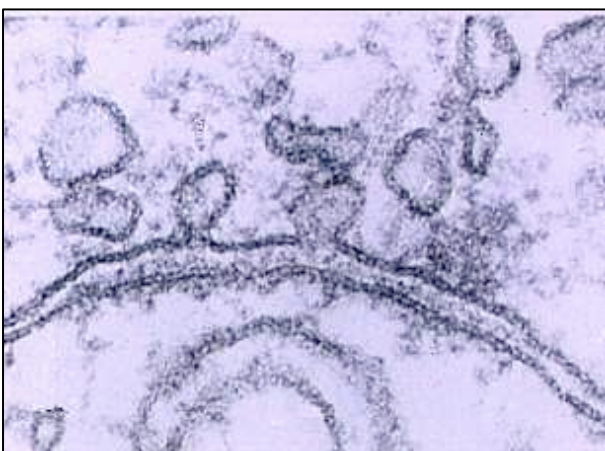
## II. La synapse



### III. Complications

#### 1. Vision moins théorique de la synapse

En réalité, un neurone a en moyenne 10 000 à 100 000 synapses ce qui en fait un système très complexe.



#### 2. Les neurotransmetteurs classiques

ACh - Acétylcholine

DA - Dopamine  
 Na - Noradrénaline  
 5-HT - Sérotonine  
 HA - Histamine  
 Gly - Glycine  
 Glu - Glutamate  
 Asp - Aspartate  
 GABA  
 Neuropeptides

Les neurotransmetteurs concernés dans la majorité des psychotropes sont la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

La dopamine n'a pas de fonction propre mais on la retrouve dans des phénomènes liés à la toxicomanie, la dépression, le Parkinson et la schizophrénie.

### 3. Exemple : les DSTA et l'acétylcholine

DSTA : démences séniles de type Alzheimer.

Données neurophysiologiques de la maladie d'Alzheimer :

- affection dégénérative du cortex cérébral ;
- des protéines dites amyloïdes s'accumulent sous forme d'agrégats dans les tissus ;
- diminution drastique de l'activité des neurones cholinergiques ;
- perte sélective des neurones cholinergiques au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal ;
- évolution : dépendance totale du sujet, état grabataire ;
- c'est un problème social, médical et économique ;
- utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase chez l'animal
- inhibe la destruction du Nt et prolonge son activité (à condition qu'il reste des neurones cholinergiques) ;
- ACh et apprentissage animal ;
- utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholine chez l'animal prolonge l'activité cholinergique en inhibant la destruction de l'acétylcholine.

La fin du vide thérapeutique se fait sentir avec l'apparition de Cognex en 1994, d'Aricept en 1998, Exelon en 1998 et Reminyl en 2000 ; mais ils ont une faible efficacité, fonctionnent pour des formes légères à modérées et ont de nombreux effets secondaires (fatigue, diarrhées, nausées, vomissements, anorexie, crampes musculaires, vertiges).

### 4. Les interactions entre ces différents neurotransmetteurs (modèle de Calder)

Il ne faut pas confondre cible primaire et secondaire : affecter un neurotransmetteur va forcément affecter les autres. On ne connaît pas exactement le résultat d'un traitement, ce qui pose des problèmes pour les traitements chroniques.

### 5. Co-localisation et co-transmission

La loi de Dale veut qu'à un neurone soit associé à un neurotransmetteur. Pourtant, en observant des neurones, on a pu distinguer plusieurs neurotransmetteurs (2 à 9) pour un neurone : il peut donc y avoir une co-localisation qui peut entraîner une co-sécrétion (libération simultanée de plusieurs neurotransmetteurs à l'arrivée du potentiel d'action).

Des expériences ont montré qu'en imposant une fréquence élevée de potentiels d'action, il y a libération des neuropeptides alors que pour une fréquence basse, il y a une libération préférentielle du neurotransmetteur.

Les psychotropes actuels ne peuvent pas interagir avec les neuropeptides ; ils agissent avec les neurotransmetteurs classiques alors qu'il serait préférable qu'ils agissent avec les neurotransmetteurs non classiques.

## 6. Neurotransmission locale

De part ses prolongements, un neurone se situe à plusieurs endroits du cerveau.

La neurotransmission classique est sur le modèle du «point par point» : les neurones émetteurs ont des projections axonales vers les dendrites ou soma d'autres neurones.

Cependant, il y a parfois une neuromédiation chimique locale : des neurotransmetteurs libérés vont diffuser dans un rayon d'action dépendant de leur quantité.

## 7. Les récepteurs

### a. *Avancées respectives de la biochimie et de la pharmacologie*

Ce que la nature fait parfois très bien, le chimiste a du mal à le reproduire.

La biochimie a identifié de nombreux récepteurs différents pour lesquels on ne dispose pas (encore) de molécules spécifiques. Il serait possible de créer des molécules n'existant pas dans la nature, qui seraient spécifiques de ces récepteurs.

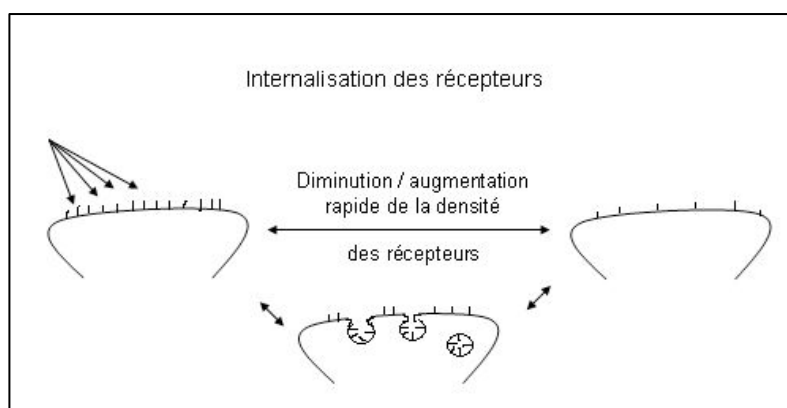
### b. *Régionalisation, down & up-regulation, et internalisation*

#### • Régionalisation :

Il existe une certaine proportion (faible) de récepteurs extra-synaptiques (régionalisation des récepteurs) ce qui permettrait de comprendre la communication extra-synaptique. Les cellules gliales jouent aussi un rôle important dans la modulation du signal et peuvent transmettre les neurotransmetteurs aux neurones. Les cellules gliales ont les mêmes propriétés que les neurones mais n'ont pas de potentiel d'action.

#### • Internalisation (séquestration, translocation) des récepteurs :

L'apparition ou la disparition des récepteurs peut être très rapide et très important. Il peut y avoir une formation très rapide de vésicules intracellulaires post-synaptiques contenant des récepteurs fonctionnels. Ce phénomène est parfaitement irréversible.



S'il y a moins de récepteurs, il y a diminution de la réponse fonctionnelle. C'est pour se «protéger» de l'arrivée massive d'une molécule que le nombre de récepteurs est réduit.

#### • «Down-regulation» :

C'est la dégradation des récepteurs après une stimulation prolongée. Il s'agit d'un phénomène plus lent. L'organisme peut donner l'impression d'un manque apparaissant comme irréversible. On pense qu'il se passe un phénomène irréversible introduisant un déséquilibre à la suite d'exposition trop prolongée et massive à une substance.

### c. *Évolution plus ou moins spontanée de l'architecture neuronale*

Selon des conditions d'évolution de rats (seuls, à plusieurs, à plusieurs avec des jeux) on s'aperçoit que plus l'environnement s'enrichit, plus l'arborisation dendritique est dense. La substance fine du cerveau apparaît donc comme modifiable par l'environnement.

Si l'on reproduit l'expérience avec des rats adultes (ayant évolués jusque là dans un milieu intermédiaire) on obtient les mêmes résultats. Le cerveau adulte reste donc sensible à l'environnement. Le cerveau apparaît ainsi comme encore plus complexe par son aspect dynamique.

L'Homme apparaît comme l'espèce la plus épigénétique (génétique pure en interaction avec l'environnement), ce qui renforce l'aspect dynamique et individuel du cerveau humain.

Sauf pathologie particulière, on ne peut pas distinguer à l'œil nu, un cerveau âgé d'un cerveau jeune.

On doit distinguer le facteur temps du facteur maladie, même si la probabilité d'avoir ces maladies augmente avec le temps.

#### d. *La plasticité neuronale via la maladie de Parkinson*

La maladie de Parkinson concerne environ 1% de la population de plus de 60 ans et se traduit par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire (tronc cérébral).

On distingue trois symptômes majeurs : le tremblement de repos, la rigidité des membres et l'akinésie (impossibilité d'effectuer des mouvements voulus).

L'évolution est relativement longue (20 ans environ) et la maladie peut s'associer avec divers troubles nerveux et psychiques.

Les symptômes apparaissent quand le malade a moins de 20% de ses neurones de la substance noire. Il faut avoir perdu 4 neurones sur 5 pour que les symptômes apparaissent.

## IV. Thérapeutiques non pharmacologiques

### 1. La sismothérapie

En 1938, Cerletti a constaté qu'un courant électrique ne tue pas et provoque une crise d'épilepsie généralisée typique.

Delay va mettre au point la sismothérapie en introduisant l'anesthésie et le curare, ce qui rend les mouvements indolores et quasi invisibles. Cette méthode sera largement désaffectée avec l'arrivée des neuroleptiques et des antidépresseurs mais il reste des indications indiscutables dans le cas de dépressions résistantes, accès maniaques résistants aux neuroleptiques, etc.

L'effet apparaît après un certain nombre de séances. Les effets secondaires se limitent principalement à une amnésie forte a priori nécessaire à une certaine restructuration.

C'est une technique très peu latrogène (causant des problèmes : 1 décès pour 100 000 patients dû à l'anesthésie).

On prévoit 2/3 séances par semaine avec 6 à 12 séances pour un état mélancolique, 8 à 12 pour un état maniaque, 15 à 20 pour des délires schizophréniques. En cas de rechute, cette méthode garde son efficacité

### 2. Électrostimulation : une alternative à la dopathérapie

#### a. *La dopathérapie*

C'est une thérapie substitutive à un manque de dopamine dans le cerveau. C'est un traitement symptomatique qui est devenu le traitement de référence depuis les 70's.

#### b. *Pace-maker neurologique*

La stimulation intracérébrale s'adresse à tout parkinsonien (>65 ans) souffrant de complications motrices invalidantes sévères de la dopathérapie. Il s'agit d'une stimulation cérébrale profonde

chronique par l'implantation d'électrodes au niveau du noyau subthalamique. Ce pace-maker neurologique est extrêmement efficace.

Elle se met en place par une opération réversible, ajustable et adaptable dans le temps, pratiquement dépourvue de complications. Cependant, l'opération est très délicate (longue, non remboursée). On constate aussi un effet anti épileptique obtenu par une stimulation aiguë ou chronique intermittente du nerf vague à la base du cou.

### 3. Un point d'histoire : la psychochirurgie

C'est l'ensemble des techniques chirurgicales ayant pour but de modifier le comportement. La lobotomie consiste en la section d'un faisceau de substance blanche (axone) reliant le thalamus au lobe préfrontal. On compte environ 100 000 interventions de ce genre entre 1935 et 1974 dont 50 000 aux USA ; c'est une technique simple et peu coûteuse. Mais c'est ensuite devenu un sujet tabou. Il s'agissait d'opérations graves (éthiquement, du moins) et irréversibles sans le consentement du patient (Jack le fendeur de crâne, Frances Farmer) et partant du postulat qu'à une région correspondrait une fonction.

### 4. Stimulations cérébrales profondes et troubles psychiques

Il s'agit d'une technique en plein essor mais aux indications très limitées pour des raisons éthiques. Les interventions doivent s'inscrire dans un cadre de recherche très précis.

## V. **Thérapeutiques pharmacologiques**

### 1. Les agonistes : généralités

Une molécule agoniste est toute substance capable de se lier avec un récepteur, et par cette liaison, d'entraîner une action biologique de même nature que le neurotransmetteur correspondant à ce récepteur.

Le neurotransmetteur est un ligand endogène, naturel, physiologique ; alors que l'agoniste est un ligand exogène, synthétique et pharmacologique. Il y a aussi une différence de durée d'action : très peu de temps pour le neurotransmetteur et plus longtemps pour l'agoniste.

### 2. La supplémentation en L-Dopa

La dopamine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. On utilise alors la L-Dopa qui est un précurseur de la dopamine et passe très bien cette barrière.

La L-Dopa est transformée en dopamine grâce à une enzyme présente dans le cerveau.

La dopamine a un effet ciblé d-sur le cerveau puisqu'elle ne peut pas non plus repasser la BHE dans l'autre sens.

Le syndrome pseudo-parkinsonien rencontré chez des schizophrènes sous neuroleptiques pourrait s'expliquer par le fait que les neuroleptiques font chuter le taux de dopamine sous le seuil «parkinsonien».

À l'inverse, un excès de L-Dopa chez les parkinsoniens peut entraîner des hallucinations.

### 3. Héroïne, méthadone, subutex

#### a. *Héroïne*

C'est la diacétylmorphine.

Contrairement à la morphine, elle passe rapidement la BHE et est transformée en morphine qui reste piégée dans le cerveau. Les effets sont plus précoces, plus intenses, plus brefs. Il y a pharmacodépendance, c'est-à-dire pas de consommation modérée, et cette dépendance est due à la pharmacinétique (rapidité d'action).

En 1973, on identifie les récepteurs aux opiacés ; on isole les récepteurs à la morphine pour pouvoir traiter les toxicomaniaques à l'héroïne.

### b. *Méthadone*

C'est un opioïde sucré non injectable qui se prend quotidiennement par voie orale. L'alliance de la méthadone au sucre fait qu'elle est stockée dans le foie et sera libérée, avec le sucre, durant toute la journée de façon stable et sans pic ; sans effet de manque.

Il s'agit d'un médicament de substitution n'induisant qu'une toxicologie douce et permettant une possible réinsertion.

Les toxicomaniaques se l'injectent afin d'obtenir un effet pic car la méthadone ne va pas vers le foie.

### c. *Subutex*

C'est un agoniste partiel de la morphine : les effets plafonds ne seront jamais maximum. Il vient occuper le récepteurs auparavant stimulés par l'héroïne.

Il prévient la sensation de manque sans entraîner de «flash» et est délivré sur ordonnance. Il y a un effet secondaire handicapant : grande sudation au moindre effort.

## 4. Les antagonistes

Alors que les agonistes stimulent le récepteur, une substance antagoniste le bloque. Elle occupe son site sans engendrer de réaction. Il n'y a pas de substances antagonistes dans le corps humain à l'état naturel.

## 5. Le prozac

C'est un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine. Il n'y a qu'une seule et unique dose et une bonne tolérance ainsi que des effets secondaires réduits. C'est devenu un miracle commercial, il est prescrit dans des maladies ayant une répercussion sur le moral. Il y a eu extension des indications : TOC, dépression, pathologies alimentaires, syndrome prémenstruel, prévention des attaques de panique, anxiété généralisée, phobie sociale, etc.

Les principaux atouts du Prozac sont sa précision d'action, la pauvreté d'effets secondaires et son champ d'action large. Mais les effets sont surestimés et, comme tous les antidépresseurs, il peut y avoir un virage maniaque.

## VI. **Conclusion**

La psychiatrie est la seule branche de la médecine sans localisation anatomo-pathologique. Par référence avec la neurobiologie et en opposition fondamentale avec cette dernière, la psychiatrie n'a pas de base structure identifiable.

L'action des drogues sur un système de neurotransmetteurs ne ressemble en rien à l'activité biologique spontanée de ce système.

La complexité de la biochimie du cerveau indique à l'évidence qu'il est difficile d'imaginer à partir de base rationnelle des agents psychopharmacologiques.