

Alcool

L'alcool passe directement du tube digestif aux vaisseaux sanguins. En quelques minutes, le sang le transporte dans toutes les parties de l'organisme, y compris le cerveau.

L'alcool a des effets à plusieurs niveaux sur les neurones : il modifie leurs membranes ainsi que certains de leurs canaux ioniques, enzymes et récepteurs. L'alcool se lie d'ailleurs directement sur les récepteurs de l'acétylcholine, de la sérotonine, du GABA et les récepteurs NMDA du glutamate.

L'animation montre l'exemple de l'effet de l'alcool sur une synapse au GABA. Le GABA a pour effet de diminuer l'activité neuronale en permettant aux ions chlore de pénétrer à l'intérieur du neurone post-synaptique. Le chlore, porteur d'une charge électrique négative, contribue à rendre le neurone moins excitable. Cet effet physiologique sera amplifié par la fixation d'alcool sur le récepteur, probablement en permettant au canal ionique de rester ouvert plus longtemps et de faire ainsi entrer plus de Cl⁻ dans la cellule.

L'activité neuronale s'en trouverait donc davantage diminuée, d'où l'effet sédatif de l'alcool. Un effet accentué par une réduction du pouvoir exciteur du glutamate sur le récepteur NMDA en présence l'alcool.

Cependant, une consommation chronique d'alcool amène progressivement une "hypersensibilité" des récepteurs NMDA au glutamate ainsi qu'une "désensibilisation" des récepteurs GABAergiques. C'est ce type d'adaptation qui causerait l'état d'excitation caractéristique du sevrage à l'alcool.

L'alcool contribue aussi à l'augmentation de la libération de dopamine par un processus encore mal compris, mais qui impliquerait la diminution de l'activité de l'enzyme qui détruit la dopamine.

Opiacés (héroïne, morphine...)

Notre organisme utilise naturellement des substances similaires aux opiacés comme neurotransmetteurs. Il s'agit des endorphines, des enképhalines et de la dynorphine, que l'on désigne souvent sous l'appellation d'opioïdes endogènes. Ces molécules modulent les réactions aux stimuli douloureux, régulent les fonctions vitales comme la faim ou la soif, interviennent dans le contrôle de l'humeur, de la réponse immunitaire, etc.

Les effets très puissants des opiacés comme l'héroïne ou la morphine s'expliquent par le fait que ces substances exogènes vont se fixer sur les mêmes récepteurs que nos opioïdes endogènes. Il existe 3 sortes de récepteurs : mu, delta et kappa très largement distribués dans le cerveau.

Ces récepteurs, par l'entremise de seconds messagers, influencent la probabilité d'ouverture de canaux ioniques ce qui leur permet par exemple de diminuer l'excitabilité des neurones. Cette baisse d'excitabilité serait à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés et serait médiée par les récepteurs mu et delta.

Cet effet euphorisant impliquerait aussi un autre mécanisme faisant intervenir les interneurons inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur leurs récepteurs mu, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relâché (voir l'animation). Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc en bout de ligne la production de dopamine et la sensation de plaisir ressenti.

La prise chronique d'opiacés inhibe la production d'AMPc, inhibition qui est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMPc. Lorsque la disponibilité de la drogue vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMPc est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et le sentiment de manque.

La cocaïne

La cocaïne agit en bloquant la recapture de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. En se fixant sur les transporteurs chargés d'éliminer l'excès de ces neurotransmetteurs de la fente synaptique, la cocaïne empêche ceux-ci d'être recaptés par le neurone émetteur et fait ainsi augmenter leur concentration dans la synapse (voir animation). Ceci va donc amplifier l'effet naturel de la dopamine sur le neurone post-synaptique. L'ensemble des neurones ainsi modifiés produit une plus grande dépendance (dopamine), le sentiment de confiance (sérotonine) et d'énergie (noradrénaline) typiques de la prise de cocaïne.

De plus, les neurones à noradrénaline du locus coeruleus projetant leurs axones sur toutes les principales structures télencéphaliques et diencéphaliques, on comprend mieux l'effet global et puissant de la cocaïne.

Avec la prise chronique de cocaïne, le cerveau vient qu'à s'en remettre à cette drogue exogène pour maintenir un niveau élevé de plaisir associé à l'élévation artificiel du taux de certains neurotransmetteurs dans ses circuits de la récompense. La membrane post-synaptique va même aller jusqu'à s'adapter à ce haut taux de dopamine en

synthétisant de nouveaux récepteurs. Cette sensibilité accrue provoquera la dépression et le sentiment de manque quand cessera l'apport extérieur de la cocaïne et le retour à la normale du taux de dopamine.

La dépendance à la cocaïne est donc intimement liée à son action sur les neurones du circuit de la récompense.

La nicotine du tabac

La nicotine imite l'action d'un neurotransmetteur naturel, l'acétylcholine, et se fixe sur un type particulier de ses récepteurs appelé justement récepteur nicotinique.

Que ce soit l'acétylcholine ou la nicotine qui se fixe sur ce récepteur, celui-ci se comporte de la même façon : il change d'abord de conformation, ce qui ouvre le canal ionique qui lui est associé pendant quelques millisecondes ; celui-ci laisse entrer des ions sodium qui vont dépolariser la membrane et exciter le neurone. Puis, le canal se referme et le récepteur nicotinique devient transitoirement réfractaire à tout neurotransmetteur. C'est cet état de désensibilisation qui va être artificiellement allongé par l'exposition continue à la nicotine.

La dépendance au tabac, qui se développe très rapidement par la suite, vient du fait que les récepteurs nicotiniques sont présents sur les neurones de l'aire tegmentale ventrale qui projettent leurs terminaisons dans le noyau accumbens. Les stimulations nicotiniques répétées chez les fumeurs augmentent donc la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Cependant, le fumeur chronique maintient, entre chaque cigarette, une concentration de nicotine suffisante pour désactiver les récepteurs et pour ralentir leur renouvellement. D'où la tolérance et la réduction du plaisir ressenti.

Après une brève période d'abstinence (une nuit de sommeil par exemple) la concentration basale de nicotine redescend et permet à une partie des récepteurs de retrouver leur sensibilité. Le retour de tous ces récepteurs à un état fonctionnel hausse la neurotransmission cholinergique à un niveau anormal affectant l'ensemble des voies cholinergiques du cerveau. Le fumeur éprouve alors de l'agitation et de l'inconfort qui le conduit à fumer une nouvelle cigarette.

Une autre substance encore mal identifiée de la fumée du tabac inhibe la monoamine oxydase B (MAO B), une enzyme chargée de dégrader la dopamine recapturée. D'où une concentration plus élevée de dopamine dans le circuit de la récompense qui contribue aussi à la dépendance du fumeur.

La caféine

L'effet stimulant du café lui vient en grande partie de son action sur nos récepteurs membranaires à l'adénosine. L'adénosine est un neuromodulateur du système nerveux central qui possède des récepteurs spécifiques. Quand l'adénosine se fixe sur ses récepteurs, l'activité nerveuse est ralentie et nous devenons somnolents. L'adénosine facilite donc le **sommeil** et dilate aussi les vaisseaux sanguins, probablement pour assurer une bonne oxygénation lorsque nous dormons.

Or, la caféine est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Cela veut dire qu'elle se fixe sur les mêmes récepteurs, mais sans réduire l'activité neuronale. Il y a donc moins de récepteurs disponibles pour le frein naturel qu'est l'adénosine, ce qui mène à une activation des neurones (voir animation).

L'activation de plusieurs circuits neuronaux par la caféine va aussi amener l'hypophyse à relâcher des hormones qui vont faire produire davantage d'adrénaline aux glandes surrénales. L'adrénaline étant l'hormone de la fuite ou de la lutte, elle va augmenter notre niveau d'attention et donner un pic d'énergie à tout notre organisme. Un effet que les buveurs de café recherchent souvent.

En général, chaque tasse bue est stimulante et la tolérance au café, si elle existe, n'est pas très importante. En revanche, il existe une dépendance physique. Les symptômes du sevrage apparaissent une ou deux journées après l'arrêt de la consommation. Ils sont constitués surtout de maux de tête, de nausées et de somnolence chez environ un individu sur deux.

Enfin, comme la plupart des drogues, la caféine augmente la production de dopamine dans les circuits du plaisir, ce qui contribue à entretenir la dépendance à cette drogue que consomment quotidiennement 90 % des adultes américains.

Les amphétamines

Les amphétamines sont des drogues utilisées pour lutter contre la fatigue. Comme la cocaïne, les amphétamines augmentent la concentration de dopamine dans la fente synaptique mais par un mécanisme distinct. Les amphétamines entrent dans le bouton pré-synaptique par les transporteurs à dopamine (grâce à leur structure qui ressemble à celle de la dopamine) ainsi qu'en diffusant directement à travers la membrane. Une fois à l'intérieur du neurone pré-synaptique, les amphétamines feraient sortir les molécules de dopamine de leurs vésicules de stockage, et expulseraient celles-ci dans la fente synaptique en faisant fonctionner en sens inverse les transporteurs à dopamine (voir animation).

Les amphétamines agiraient aussi par plusieurs autres mécanismes. Par exemple, elles diminueraient la recapture de la dopamine et, à forte concentration, inhiberaient la monoamine oxydase A (MAO-A).

Les amphétamines pourraient aussi exciter les neurones dopaminergiques par l'entremise des neurones au glutamate. Les amphétamines lèveraient alors un effet inhibiteur dû aux récepteurs métabotropiques au glutamate. En enlevant ainsi ce frein naturel, les amphétamines rendraient ainsi les neurones dopaminergiques plus facilement excitables.

Le cannabis

La sensation d'euphorie légère, de relaxation et de perceptions auditives et visuelles amplifiées que produit la marijuana s'explique presque entièrement par son action sur les récepteurs cannabinoïdes. Ces récepteurs sont présents un peu partout dans le cerveau et une molécule endogène qui s'y lie naturellement, l'anandamide, a été identifiée. On est donc en présence du même cas de figure qu'avec les opiacés qui se lient directement sur les récepteurs aux endorphines, nos morphines naturelles.

L'anandamide participe à la régulation de l'humeur, de la mémoire, de l'appétit, de la douleur, de la cognition et des émotions. Lorsqu'on introduit du cannabis dans l'organisme, son ingrédient actif, le Delta-9-tetrahydrocannabinol (ou THC), peut donc perturber toutes ces fonctions.

Le THC commence par se fixer sur les récepteurs CB1 de l'anandamide. Ce récepteur modifie alors l'activité de plusieurs enzymes intracellulaires, dont l'AMPc dont il diminue l'activité. Moins d'AMPc signifie moins de protéine kinase A. La baisse d'activité de cette enzyme affectera les canaux potassiques et calciques de façon telle que la quantité de neurotransmetteurs relâchés sera diminuée. L'excitabilité générale des réseaux de neurones s'en trouvera donc elle aussi amoindrie.

Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe comme pour les autres drogues une augmentation de la libération de la dopamine. Comme pour les opiacés, cet accroissement paradoxal s'explique par le fait que les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs CB1 mais sont inhibés par des neurones GABAergiques qui eux en possèdent. Le cannabis va donc provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine.

Enfin, la perte de récepteurs CB1 au niveau des artérioles cérébrales des consommateurs chroniques provoque la réduction du flux sanguin et, par conséquent, de l'apport en glucose et en oxygène. Ceci se traduit principalement par des troubles de l'attention, des capacités mnésiques et de d'apprentissage.

L'ecstasy

L'effet à la fois stimulant et hallucinogène de l'ecstasy, une drogue synthétique aussi appelée MDMA, lui vient de sa structure moléculaire proche des amphétamines et du LSD. Comme les amphétamines ou la cocaïne, l'ecstasy bloque les pompes à recapture de certains neurotransmetteurs, augmentant ainsi leur présence dans la fente synaptique et leur effet sur les récepteurs des neurones post-synaptiques.

Tout en potentialisant aussi l'effet de la noradrénaline et de la dopamine, l'ecstasy se distingue des autres psychostimulants par sa forte affinité avec les transporteurs de la sérotonine. On assiste donc dans un premier temps à une libération accrue de sérotonine par les neurones sérotoninergiques. L'individu peut alors ressentir un regain d'énergie, une euphorie et la suppression de certains blocages ou interdits dans les relations avec les autres.

Quelques heures après, on assiste à une diminution de la sérotonine qui est amplifiée par la baisse d'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de sérotonine, réduction qui peut être beaucoup plus prolongée que celle de l'augmentation initiale de sérotonine. Encore une fois, on constate que l'augmentation artificielle d'un neurotransmetteur exerce une rétroaction négative sur l'enzyme chargée de le fabriquer. Résultat : quand cesse l'apport extérieur de la drogue, l'excès se traduit en manque.

Comme toutes les drogues psychoactives procurant une sensation de plaisir, l'ecstasy augmente également la libération de dopamine dans le circuit de la récompense. De plus, la sérotonine additionnelle produite par l'ecstasy excite indirectement les neurones dopaminergiques par les neurones sérotoninergiques qui y font des connexions.

La toxicité de l'ecstasy chez l'homme n'a pas été clairement établie même si chez l'animal on sait que des doses élevées chroniques de MDMA amènent une destruction sélective des terminaisons sérotoninergiques.

Les benzodiazépines

Les benzodiazépines comme le diazépam (Valium) ou le clonazépam (Rivotril) sont des anxiolytiques qui peuvent aussi avoir des effets hypnotiques ou amnésiants. Comme l'alcool, ils augmentent l'efficacité des synapses au neurotransmetteur GABA en agissant sur ses récepteurs.

Le récepteur GABA est en réalité un complexe macromoléculaire qui, en plus des sites de fixation du GABA, comporte des sites de fixation pour d'autres molécules comme les benzodiazépines qui vont moduler son activité.

En se liant à une sous-unité spécifique du récepteur GABA, les benzodiazépines ne stimulent pas directement le récepteur mais le rend plus efficace. En effet, il augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore lorsque le GABA se fixe à son récepteur (voir l'animation). L'élévation du Cl^- intracellulaire qui s'ensuit va immédiatement hyperpolariser le neurone et le rendre moins excitable.

C'est à une autre sous-unité du récepteur GABA que se lient les barbituriques pour produire des effets semblables. Mais l'avantage des benzodiazépines est que, contrairement aux barbituriques, elles n'ouvrent pas directement les canaux Cl^- mais agissent plus subtilement en potentialisant l'effet du GABA. Le mélange de benzodiazépines et d'alcool demeure toutefois très dangereux, puisque leurs effets respectifs sur les canaux Cl^- peuvent s'additionner.

On sait maintenant que les benzodiazépines peuvent causer une pharmacodépendance avec des doses dites thérapeutiques et ce, même après un traitement de courte durée.