

# NEUROBIOLOGIE DU DÉSIR ET DU PLAISIR : IMPLICATION DU CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

E. HERMANS

Mots-clefs : circuit de la récompense, circuit de la motivation, noyau *accumbens*,  
aire tegmentale ventrale, mémoire, dopamine

Keywords : motivation circuit, brain reward circuit, nucleus *accumbens*,  
ventral tegmental area, memory, dopamine



Correspondance :

Pr. E. Hermans

Directeur de recherches au FNRS, Professeur

de Pharmacologie,

Université catholique de Louvain

Laboratoire de Pharmacologie expérimentale

Avenue Hippocrate 54/5410

B-1200 Bruxelles

## ABSTRACT

The study of the neurobiological mechanisms of addiction to psychotropic substances constitutes the major source of knowledge concerning the cerebral systems responsible for behaviours of desire and pleasure. All substances likely to cause psychological dependence after repeated administration share the same property to directly or indirectly stimulate an excessive activity in the meso-cortico-limbic pathway. Similarly, this pathway is activated by many natural stimuli carrying positive hedonic component such as intake of food, sexuality, social relations or sport activities. Thus, the dopaminergic activity in this pathway is often seen as the fundamental neurochemical signature or satisfaction. Many evidences show that dopamine plays an important role in reward anticipation and in the control of conducts to attain that pleasure. This review summarizes some basic concepts related to the brain reward circuit and its involvement in the processes of pleasure and desire.

L'étude des mécanismes neurobiologiques de l'addiction à des substances psychotropes constitue la source majeure de connaissances relatives aux systèmes cérébraux responsables des comportements de désir et de plaisir. Toutes les substances susceptibles de causer une dépendance psychique après administration répétée partagent la propriété de stimuler directement ou indirectement et de manière excessive l'activité de transmission dans la voie méso-cortico-limbique. De même, cette voie est activée par de nombreux stimuli naturels à composante hédonique positive telles que la prise de nourriture, la sexualité, les relations sociales ou le sport. Ainsi, l'activité dopaminergique dans cette voie est souvent considérée comme le reflet neurochimique fondamental du plaisir. De nombreuses évidences montrent en outre que la dopamine joue également un rôle important dans l'anticipation de la récompense et le contrôle des comportements adoptés pour atteindre ce plaisir. Cette revue résume certains concepts fondamentaux relatifs au circuit de la récompense et son implication dans les processus de plaisir et de désir.

## INTRODUCTION

Le désir est habituellement défini comme une tension traduisant un sentiment de manque et poussant l'individu vers une source potentielle de satisfaction. Cette satisfaction symbolise le plaisir, qui est l'interprétation positive d'un ensemble de sensations. Le désir se traduit également par la volonté de l'individu d'atteindre ce but en mettant en œuvre les moyens nécessaires. A ce titre, le désir évoque également le concept de motivation. La motivation est la composante ou le processus conscient ou inconscient qui règle l'engagement d'un animal (d'un individu) dans une action ou dans une expérience. Elle en détermine le déclenchement dans une certaine direction avec l'intensité souhaitée et en assure la prolongation jusqu'à l'aboutissement ou l'interruption. Ainsi, dans de nombreuses circonstances, la conduite individuelle repose sur des choix conscients, eux-mêmes éventuellement influencés par des pulsions inconscientes. Ces choix

font appel à la capacité de discernement face aux objectifs du désir, aux récompenses potentielles, mais aussi aux obstacles et aux risques éventuels.

Désir, plaisir et motivation apparaissent avant tout comme des sentiments très subjectifs menant à des modifications comportementales objectivables. Néanmoins, au même titre que de nombreux autres comportements, les recherches en neurobiologie ont permis de clarifier les bases tissulaires, cellulaires et moléculaires qui sous-tendent ces activités. Ainsi, le rôle déterminant de diverses régions du système nerveux central encéphalique a été démontré. En toute logique, ces centres du plaisir et de la récompense doivent être le site de convergence directe ou indirecte de nombreux signaux d'origine sensorielle et doivent à leur tour moduler d'autres centres responsables de réponses motrices, émotionnelles et cognitives.

## MOTIVATION, ADDICTION ET DÉPENDANCES

Des progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de la motivation et de la récompense sont issus des recherches menées dans le domaine des dépendances liées à la consommation abusive de substances psychotropes. La consommation de ces substances entraîne des modifications dans le fonctionnement du système nerveux central et l'apparition d'effets psychoactifs, modifiant les perceptions, l'humeur et le plaisir. Dans certains cas, l'usage répété de la substance peut entraîner l'apparition d'une dépendance, qui empêche paradoxalement l'arrêt de la consommation malgré une volonté pourtant réelle de s'en abstenir. La dépendance physique à une substance est définie d'une part par l'apparition d'une tolérance aux effets du produit et d'autre part par des manifestations de sevrage lorsque l'organisme n'est plus soumis à son action. Par ailleurs, la tolérance est un phénomène d'adaptation à la consommation d'une substance, qui s'accompagne d'une perte de sensibilité à l'égard de celle-ci. Elle se manifeste par la nécessité d'absorber des quantités croissantes afin de maintenir des effets identiques et par la diminution notable de ces effets en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance. Le sevrage se manifeste par des signes physiques, qui traduisent une activation neurovégétative objectivable et dont la nature varie selon la substance concernée. La dépendance psychique (ou *addiction*) est caractérisée par une pulsion psychique à absorber continuellement le produit et/ou par la présence d'une angoisse d'en être privé. Le sujet est alors soumis à un besoin

impérieux de consommation de la drogue, en anglais le *craving*. Outre la tolérance et le sevrage, la dépendance psychique implique entre autres un désir persistant de consommation ou des efforts infructueux pour la contrôler, un temps prolongé consacré à l'utilisation ou à la recherche du produit, une réduction des autres activités et un maintien de cette utilisation malgré des complications physiques ou psychiques.

## LE SYSTÈME MOTIVATIONNEL : RENFORCEMENTS POSITIF ET NÉGATIF

La dépendance à une substance serait ainsi le résultat conjoint d'un renforcement positif, la recherche d'une récompense apportée par les effets euphorisants du produit, qui prédominerait lors des premières utilisations, et d'un renforcement négatif, l'évitement de la souffrance psychique et physique liée au syndrome de sevrage, après une consommation chronique (1). Les travaux pionniers réalisés par stimulation électrique cérébrale ont permis d'identifier le rôle de certaines régions de l'hypothalamus dans le processus de renforcement positif. Ainsi, chez l'animal de laboratoire, l'autostimulation électrique, grâce à une électrode implantée dans l'hypothalamus provoque l'apparition de comportements répétitifs de recherche, comparables à ceux observés chez les animaux dépendant aux psychotropes (2). Les animaux cherchent à répéter la stimulation sans que celle-ci ne satisfasse un quelconque besoin physiologique et sans que la faim ou la satiété n'influencent leur comportement de recherche. Ignorant les éventuelles sanctions que l'expérimentateur peut associer aux stimulations, les animaux vont même jusqu'à négliger les relations avec les congénères, la prise de nourriture et de boisson pour privilégier la répétition effrénée des stimulations électriques de l'hypothalamus. La théorie du renforcement positif explique également les comportements de répétition compulsive d'auto-administration par voie intra-veineuse de substances psychostimulantes telles que les amphétamines. Ces produits ont donc été décrits comme des renforceurs positifs, à l'instar des réponses obtenues lors de la stimulation de l'hypothalamus.

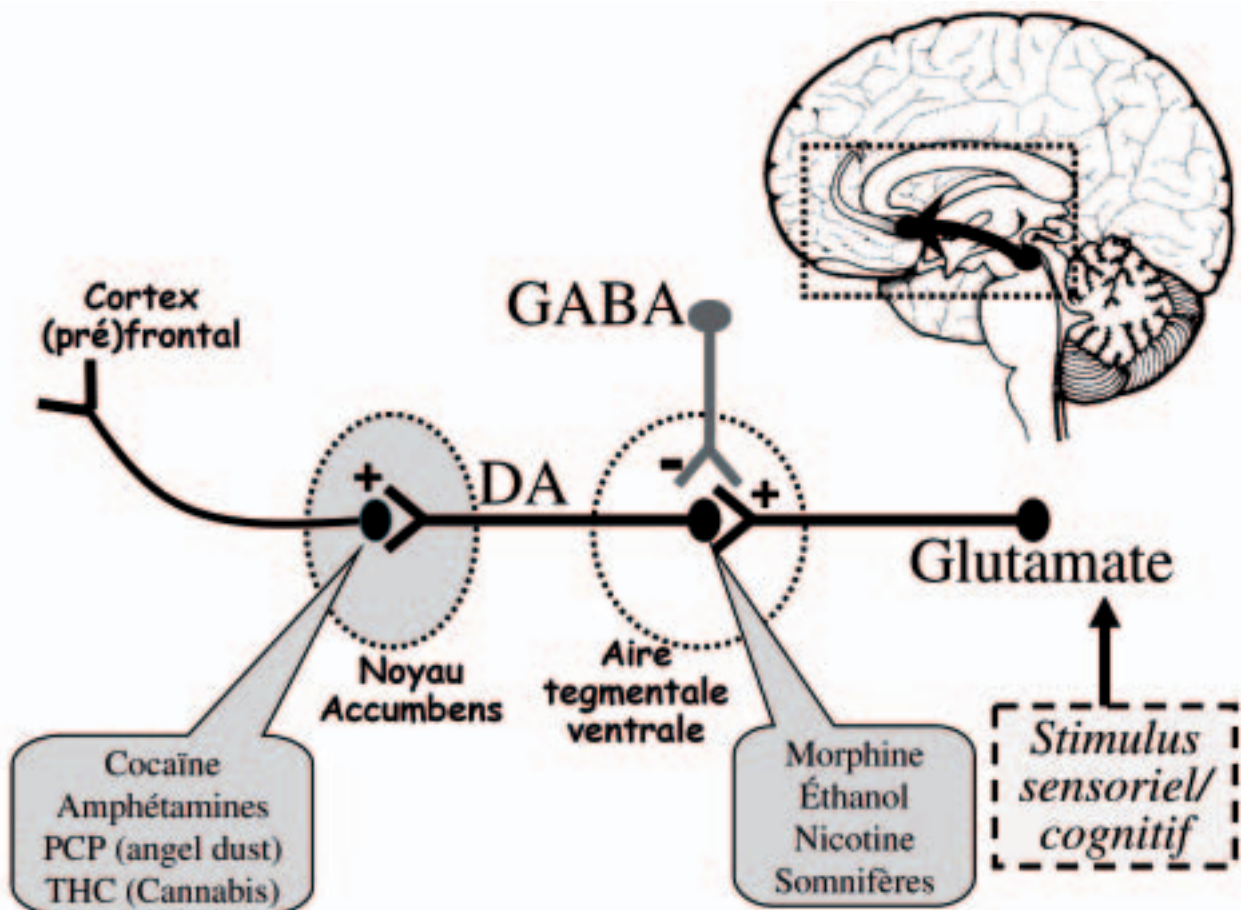
## LA DOPAMINE, MOLÉCULE DU PLAISIR

Au fur et à mesure de l'évolution des théories interprétant les nouvelles données expérimenta-

les, « les centres cérébraux du plaisir », découverts par Olds et Milner ont été rebaptisés successivement « systèmes de récompense » et « système motivationnel ». Il est aujourd'hui admis que ce circuit est mis en jeu, tant dans les réponses aux substances d'abus que dans les réponses aux comportements hédoniques (recherche du plaisir). En effet, de multiples stimuli d'origine sensorielle et modulés par des afférences cognitives activent ce système en déclenchant au niveau cérébral un sentiment de plaisir et induisant finalement leur recherche. Ces stimuli sont variés : la nourriture, les boissons, la sexualité, les relations sociales, la sécurité etc. Ce circuit exercerait donc une action tout à fait essentielle en soutenant la motivation d'une série de fonctions vitales telles que la nutrition et la reproduction de l'espèce. Des recherches en ont permis la localisation au sein de certaines

zones cérébrales précises telles que l'aire tegmentale ventrale, le noyau *accumbens* et le cortex préfrontal (figure 1), constituant ainsi le faisceau dopaminergique méso-cortico-limbique (3). Il est remarquable de constater que ce système localisé dans les régions profondes et les plus primitives du cerveau est parfaitement conservé au cours de l'évolution, suggérant ainsi sa nécessité absolue dans la persistance des espèces. Les afférences d'origine sensorielles qui stimulent le système impliquent essentiellement des neurones excitateurs glutamatergiques et des neurones libérant des enképhalines dont la résultante est une activation des neurones de l'aire tegmentale ventrale. Par ailleurs, les substances psychoactives agissent directement ou indirectement sur ces mêmes zones dont elles modifient le tonus. Elles peuvent ainsi solliciter ce système naturel et mimer de

Figure 1 – système de la motivation. Le système de la motivation s'appuie principalement sur l'effet activateur des efférences dopaminergiques (DA) issues de l'aire tegmentale ventrale et dirigées sur les neurones du noyau *accumbens*. Ceux-ci envoient leurs projections essentiellement sur le cortex (pré)frontal. L'activité des neurones de l'aire tegmentale ventrale est modulée par des neurones glutamatergiques excitateurs et GABAergiques inhibiteurs, relayant eux-mêmes l'information en provenance des centres sensoriels et cognitifs. Mimant l'effet des stimuli physiologiques activateurs (nourriture, boisson, sexualité, sports,...) Les substances psychoactives addictogènes agissent soit au niveau de l'aire tegmentale ventrale (morphiniques, éthanol, nicotine, somnifères et tranquillisants) soit au niveau du noyau *accumbens* (cocaïne, amphétamines, phencyclidine ou PCP, cannabis). A ces niveaux, elles contribuent à l'augmentation de la transmission dopaminergique.



manière puissante, les stimuli physiologiques à composante positive. À terme, l'hyperactivité ainsi produite de manière non-physiologique conduit à un déséquilibre permanent et ces modifications durables sont impliquées dans l'apparition des dépendances psychiques (et physiques) (4).

Selon leur cible cellulaire, les substances d'abus influencent certains éléments du circuit (5). L'étude de leur mécanisme d'action sur des modèles animaux a permis de mieux comprendre son fonctionnement. Leurs cibles préférentielles dans le cerveau sont étudiées grâce à un procédé expérimental utilisant l'auto-injection de la substance par les rats dans certaines zones cérébrales. Si le rongeur répète l'auto-administration dans une zone, l'affinité de la substance injectée pour celle-ci est validée. Des études de microdialyse affinent ces observations en mesurant les variations des taux extra-cellulaires des neurotransmetteurs induites par la substance étudiée. Ainsi, il est aujourd'hui démontré que les opioïdes agonistes mu, injectés dans l'aire tegmentale ventrale, inhibent les neurones GABAergiques, qui ont eux-mêmes une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques projetant leurs axones sur le noyau *accumbens*. L'effet global est donc un accroissement de la concentration synaptique de dopamine dans ce noyau. Les agonistes nicotiniques de l'acétylcholine activent directement sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Leur injection dans cette zone stimule la libération de dopamine par les projections neuronales au sein du noyau *accumbens* et cette action est inhibée par l'injection d'antagonistes dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale ou par voie systémique. Le noyau *accumbens* est la cible la plus importante des projections neuronales dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale. Situé dans l'hypothalamus sous le *striatum*, il est constitué essentiellement de neurones épineux moyens GABAergiques et à dynorphine (opioïde endogène) qui projettent leurs axones sur le thalamus, le *striatum* et le mésencéphale, mais aussi sur l'aire tegmentale ventrale, permettant ainsi un rétrocontrôle du circuit. Plusieurs substances psychoactives, telles que la cocaïne ou les amphétamines, agissent à ce niveau en y augmentant la concentration extra-cellulaire de dopamine. Leur auto-administration par les rats est nettement atténuée par l'injection dans le noyau *accumbens* d'antagonistes dopaminergiques ou par une déplétion en dopamine. De même, les sentiments de plaisir et de désir sont bloqués par les neuroleptiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques. En résumé, les substances addictogènes produisent leurs effets sur la motivation en stimulant la libération de

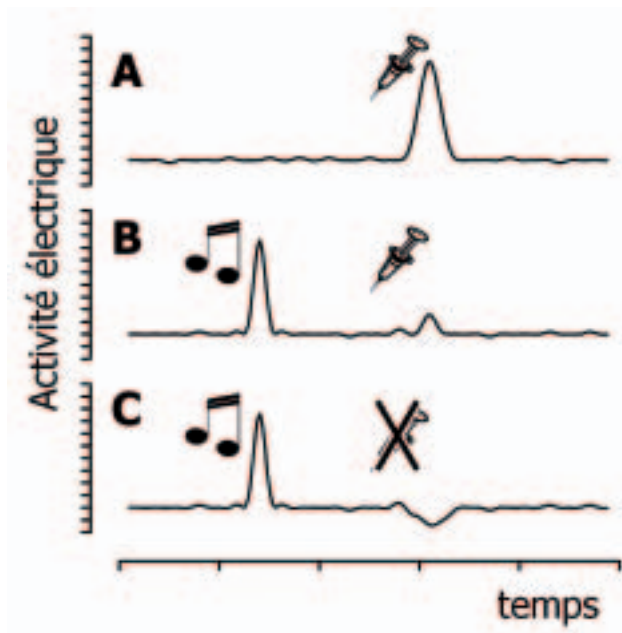
dopamine au niveau du noyau *accumbens* par les projections neuronales issues de l'aire tegmentale ventrale (6). C'est ce même circuit de la récompense qui est activé par des neurotransmetteurs endogènes lors de sentiments de satisfaction et de plaisir, associés à la prise de nourriture ou de boissons, ou lors d'activités appréciées par l'individu. Outre la dopamine parfois vulgarisée comme le transmetteur du plaisir, le GABA et le glutamate et d'autres neurotransmetteurs interviennent dans le circuit de la récompense, en particulier l'acétylcholine, la noradrénaline et des peptides tels que les enképhalines. La meilleure connaissance de ces systèmes permet de mieux en comprendre les dérèglements (7). Ainsi, le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention est typiquement lié à un déficit motivationnel constitutif suite à une insuffisance de transmission dopaminergique, expliquant ainsi le bénéfice obtenu lors de l'administration de dérivé amphétaminiques. De même, des dysfonctionnements dans le circuit de la récompense pourraient être impliqués dans d'autres pathologies psychiatriques telles que les troubles de l'humeur et la dépression (8).

## LA DOPAMINE, MOLÉCULE DU DÉSIR

Initialement centrées sur l'étude des mécanismes sous-jacents aux plaisir et récompenses, les recherches plus récentes ont également mis en évidence l'importance des phénomènes d'apprentissage et de prédiction. En effet, il est concevable que le désir soit renforcé par le souvenir conscient ou inconscient de l'expérience antérieure appréciée. De fait, le circuit de la récompense est anatomiquement et fonctionnellement lié à d'autres structures limbiques telles l'hippocampe et l'amygdale, sièges des processus de mémorisations. L'importance des phénomènes d'apprentissage et de conditionnements dans le développement du désir a elle aussi été mise en évidence dans l'étude des comportements addictifs (9). Les phénomènes d'association entre l'effet psychique d'une substance et le contexte environnemental particulier lié à la consommation de celle-ci ont pu être démontrés expérimentalement chez le rat (figure 2) (10). Après une exposition répétée au produit, l'induction de la libération de dopamine est observée dès l'apparition des modifications de l'environnement associées à la consommation, avant même l'obtention de la récompense. On en conclut qu'il y a association entre les indices environnementaux et le plaisir déclenché par la consommation. À l'inverse, lorsque ces indices ne sont pas suivis de l'administration du psycho-

Figure 2 – Importance du conditionnement et de l'anticipation

- A : Chez un animal naïf, lorsque la substance est administrée (seringue) et produit son effet, une augmentation de l'activité électrique est mesurée dans l'aire tegmentale ventrale du rongeur.
- B : Lorsque l'animal a été préalablement exposé à une modification de son environnement (signal sonore, par exemple) prédisant la consommation de la substance, l'augmentation de l'activité électrique est observée dès que l'environnement est modifié, avant même que la substance ne lui ait été donnée. On en conclut que le rongeur associe les effets de la consommation aux modifications de son environnement, indices extérieurs de l'arrivée imminente des effets psychotropes.
- C : Une baisse significative de l'activité électrique de base est en outre enregistrée, après l'augmentation liée à l'exposition aux indices environnementaux (signal sonore), si la substance n'est pas donnée au rongeur (seringue barrée). Cette observation est interprétée comme le signe biologique du manque.



trope, on observe une diminution de l'activité de base du circuit. Cette observation peut être interprétée comme le signe biologique de la déception ou du manque. Il est ainsi de plus en plus proposé que la libération de dopamine ne soit pas liée à la représentation neurochimique de la récompense, mais plutôt à des mécanismes d'apprentissage liés à l'anticipation de la récompense.

En étendant ces conclusions à l'homme, on pourrait déduire qu'il existe des mécanismes neuronaux d'apprentissage associant les effets attendus de la drogue à son contexte de consommation. Ces indices environnementaux seraient très variés : les lieux privilégiés de consommation, les rituels accompagnant l'absorption du produit, les techniques de consommation, les compagnons

de consommation etc. Après arrêt de la surconsommation d'un produit psychoactif, l'exposition à ces indices environnementaux peut être à l'origine d'une rechute, comme cela a pu être observé chez l'animal. Le conditionnement environnemental, ou rappel contextuel, est le paramètre cognitif responsable des rechutes chez les individus sevrés de leur envie de consommer depuis très longtemps. Même après des années d'abstinence, cette association peut activer le circuit de la récompense et réveiller le besoin de consommation. De telles expériences ont été aujourd'hui répétées chez l'homme par imagerie cérébrale, mettant en évidence une induction d'une activité dopaminergique chez le toxicomane exposé à des indices environnementaux spécifiques (11). D'un point de vue neurobiologique, il est à présent établi qu'à l'instar d'autres structures cérébrales, le circuit de la récompense et en particulier les neurones du noyau *accumbens* sont le siège de plasticité synaptique en réponse aux drogues et aux stimuli sensoriels. Ainsi, l'exposition répétée à un stimuli entraîne des modifications persistantes des réseaux neuronaux, avec renforcement ou affaiblissement synaptiques, modifications de connexions et modification de l'expression de divers gènes contrôlant la signalisation cellulaire etc (12).

## CONCLUSION

La recherche sur les processus neurobiologiques impliqués dans les réponses comportementales aux drogues et à la mise en place de l'addiction a permis la découverte et l'étude du fonctionnement du circuit de la récompense. Situé aux confins du système limbique, lequel contrôle divers comportements de l'individu tels l'humeur, les émotions, la mémorisation, ce circuit joue un rôle clef dans l'interprétation des désirs et le contrôle des comportements guidés vers la recherche du plaisir. Siège de plusieurs troubles pathologiques, il est également la cible des substances d'abus qui en provoquent le dérèglement. Interagissant avec de nombreux autres systèmes de communication cellulaire, la dopamine constitue le transmetteur majeur de ce circuit. La dopamine intervient non seulement dans l'interprétation des réponses hédoniques, mais également dans leur anticipation contextuelle. La compréhension de ces mécanismes aux niveaux moléculaires, cellulaires et tissulaires est un prérequis pour le développement d'approches pharmacologiques visant à corriger les dysfonctionnements des comportements motivationnels essentiels aux sentiments de désir et de plaisir.



## RÉFÉRENCES

1. Koob GF : Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; **909** : 170-185.
2. Olds J, Milner P : Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.* 1954; **47** : 419-427.
3. Esch T, Stefano GB : The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; **25** : 235-251.
4. Kauer JA, Malenka RC : Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2007; **8** : 844-858.
5. Wise RA : Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 1996; **6** : 243-251.
6. Spanagel R, Weiss F : The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci.* 1999; **22** : 521-527.
7. Chau DT, Roth RM, Green AI : The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2004; **6** : 391-399.
8. Nestler EJ, Carlezon WA, Jr.: The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry.* 2006; **59** : 1151-1159.
9. Hyman SE : Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry.* 2005; **162** : 1414-1422.
10. Schultz W, Dayan P, Montague PR : A neural substrate of prediction and reward. *Science.* 1997; **275** : 1593-1599.
11. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR *et al.* : Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci.* 2006; **26** : 6583-6588.
12. Hyman SE, Malenka RC : Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci.* 2001; **2** : 695-703.