

NOBEL 2000

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2000

Arvid Carlsson

### Le père de la dopamine

Pierre Sokoloff

**Arvid Carlsson, né à Uppsala (Suède) le 25 janvier 1923, professeur au Département de Pharmacologie de l'Université de Göteborg, vient d'être récompensé par le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine pour sa découverte du rôle de la dopamine comme neuromédiateur du cerveau contrôlant le mouvement, et de l'implication de cette amine dans le mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement de la schizophrénie. Ses travaux ont conduit à l'observation que la maladie de Parkinson résulte du manque de dopamine, puis à l'utilisation de la L-DOPA, précurseur immédiat de la dopamine, comme remède efficace contre cette maladie.**

Lorsque Arvid Carlsson débute ses recherches au début des années 1950, la dopamine est déjà connue comme produit de décarboxylation de la L-DOPA, mais elle est essentiellement considérée comme un précurseur de la noradrénaline, son produit de  $\beta$ -hydroxylation. Le rôle de la dopamine est négligé, essentiellement parce que ses propriétés sympathico-mimétiques sont très faibles par rapport à celles de la noradrénaline. L'administration à l'animal de L-DOPA par Guggenheim en 1913, à des doses qui se sont révélées plus tard beaucoup trop faibles, n'avait en effet pas permis de mettre en évidence ses remarquables propriétés stimulantes.

A cette époque, les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine sont déjà connues par les travaux de Delay et Dennicker en 1952 [1] et utilisées dans le traitement de la schizophrénie, de même que celles de la réserpine, un alcaloïde extrait de *Rauwolfia serpentina*, qui induit une puissante sédation chez l'animal. A. Carlsson observe alors que la sédation induite par la réserpine est inversée par la L-DOPA, mais sans que les taux intracérébraux de noradrénaline ne soient augmentés. Il a alors l'intuition que la dopamine pourrait être impliquée dans les effets de la réserpine et de la L-DOPA et met au point une méthode de dosage très sensible, qui permettra de montrer que la dopamine est distribuée dans le cerveau d'une manière distincte de celle de la noradrénaline, et s'accumule particulièrement dans certaines régions du cerveau, le noyau caudé et le putamen, qui forment une partie importante du système extrapyramidal contrôlant le mouvement. Les hypothèses de A. Carlsson sur le rôle de la dopamine se trouvent remarquablement confirmées par la découverte de O. Hornykiewicz [2], qui observe qu'elle est presque totalement absente dans le noyau caudé de malades atteints de la maladie de Parkinson, une affection marquée par de graves troubles moteurs.

Le fait que les patients schizophrènes traités par la chlorpromazine déve-

loppent un syndrome « neuroleptique », dans lequel les symptômes moteurs sont, au moins en début de traitement, indistincts de ceux de la maladie de Parkinson, conduit ensuite A. Carlsson à s'intéresser aux effets des antipsychotiques sur la dopamine. En 1963, il publie un article, très abondamment cité depuis, où il montre avec M. Lindqvist que la chlorpromazine et le halopéridol, un autre antipsychotique, augmentent les taux cérébraux du métabolite de la dopamine [3]. A partir de ces résultats, A. Carlsson fait une double déduction : premièrement, il postule que les antipsychotiques bloquent les effets de la dopamine en se liant à des récepteurs spécifiques et que leurs effets se manifestent par l'augmentation de l'utilisation de la dopamine qui vient compenser ce blocage et, deuxièmement, qu'il doit exister un mécanisme autorégulateur, par lequel la dopamine contrôle sa propre fonction.

La première partie du postulat est l'élément fondateur de la théorie, dite « dopaminergique », de la schizophrénie qui suppose un hyperfonctionnement de la dopamine dans la maladie ; la seconde conduira à la découverte – à laquelle A. Carlsson prendra une part importante – des autorécepteurs dopaminergiques, présents sur les neurones dopaminergiques et contrôlant leur fonction. La

théorie dopaminergique est d'abord fondée sur le fait, jamais encore démenti, que tous les antipsychotiques bloquent les récepteurs de la dopamine. Ces récepteurs seront identifiés, une dizaine d'années plus tard, par l'équipe de P. Greengard, autre prix Nobel cette année, qui montrera que l'activation par la dopamine produit une augmentation de l'adénosine-monophosphate cyclique [4], et qu'ils sont des sites de liaison des antipsychotiques radioactifs [5, 6]. D'autres sous-types de récepteurs de la dopamine plutôt inattendus, seront ensuite découverts [7]. La théorie dopaminergique de la schizophrénie est par ailleurs fondée sur le fait que les psychostimulants (amphétamine, cocaïne) sont capables de déclencher chez le malade schizophrène en rémission un épisode psychotique et qu'ils peuvent provoquer, lorsqu'ils sont consommés comme drogue, des symptômes assez proches de ceux de la schizophrénie (hallucinations). Cette théorie reste valable en grande partie encore maintenant, des preuves directes de l'hyperfonctionnement de la dopamine dans la schi-

zophrénie venant d'être révélées en imagerie, même s'il n'est pas établi si ce dysfonctionnement en est la cause ou une conséquence ni s'il rend compte de toutes les formes de la maladie. Durant ces dernières années, A. Carlsson a contribué à enrichir la théorie «dopaminergique» de la schizophrénie, en considérant les interactions de la dopamine avec d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Il propose ainsi qu'une déficience dans la transmission glutamatergique au niveau du cortex associatif soit responsable d'une variété de désordres cognitifs et affectifs, entraînant une élévation de la fonction de la dopamine sous-corticale et, éventuellement d'autres neuromédiateurs comme la sérotonine.

Nul doute que ce Prix Nobel récompense un esprit visionnaire, dont la pensée et les découvertes ont alimenté la recherche des 50 dernières années dans le domaine de la dopamine, et ont contribué à faire progresser de manière spectaculaire le traitement des affections neuropsychiatriques liées à ce neuromédiateur ■

## RÉFÉRENCES

1. Delay J, Denicker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP). *Ann Med Psychol* 1952; 110: 112-7.
2. Ehringer H, Hornykiewicz O. *Klin Wschr* 1960; 38:1236-9.
3. Carlsson ALM. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20: 140-4.
4. Clement-Cormier YC, et al. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: a possible site of action of antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 71: 1113-7.
5. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-3.
6. Seeman P, et al. Dopamine receptors in human and calf brains, using [<sup>3</sup>H] apomorphine and an antipsychotic drug. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 4354-8.
7. Sokoloff P, Schwartz JC. The novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 270-5.

### Pierre Sokoloff

Inserm U. 109, Centre Paul-Broca, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.