

LES NEURONES A MONOAMINE DU CERVEAU

Laurent Descarries
Alain Beaudet

Plus que tout autre domaine du savoir, les neurosciences posent à l'esprit curieux, à la fois source et objet de leur élaboration, l'irréductible problème du holisme *versus* réductionnisme en tant qu'approches de connaissance. Et pourtant, au cours des trente dernières années, elles ont largement échappé à ce piège épistémologique. Portées par un foisonnement de méthodes et d'observations, ainsi que par l'émergence de nouveaux modèles expérimentaux et conceptuels, elles ont concilié l'étude des « entités » – quelle que soit la définition qu'on leur donne – et celle de leurs « éléments ». La connaissance actuelle des systèmes à monoamine du cerveau témoigne de cette évolution.

Les neurones qui utilisent les monoamines – dopamine, noradrénaline ou sérotonine – comme transmetteur chimique, ont été les premiers à pouvoir être identifiés par leur fonction signalétique dans le système nerveux central. Grâce aux techniques cytochimiques – histofluorescence, autoradiographie et immunocytochimie – on leur a bientôt reconnu des caractéristiques topographiques et ultra-structurales particulières. Leurs corps cellulaires forment des groupes restreints, presque tous confinés au tronc cérébral. Leurs projections axonales s'étendent au contraire à de nombreuses régions du névraxe, où elles s'arborescent en une myriade de « varicosités » ou « terminaisons » aptes à libérer le transmetteur. Dans plusieurs régions cérébrales, ces sites de libération sont en majorité dépourvus de spécialisation membranaire synaptique, laissant supposer

une large diffusion du transmetteur dans l'espace extracellulaire.

Ces caractéristiques topologiques et structurales suggéraient une vaste capacité de transmission de l'information, dont le rôle restait à préciser. L'exploration électrophysiologique et pharmacologique n'a pas tardé à démontrer la participation des systèmes monoaminergiques centraux à de nombreuses fonctions sensorimotrices et cognitives, de même que neurovégétatives. Le dénominateur commun de ces actions a été qualifié de « neuromodulation », pour souligner l'aspect souvent indirect, soutenu, ou variable des effets observés, par rapport aux effets ponctuels et prévisibles des transmetteurs classiques. Ces actions neuromodulatrices semblaient rendre compte de la capacité des monoamines d'exercer une influence sur la plupart des états physiologiques de base, comme la thermorégulation, le cycle veille-sommeil (*voir* l'article de Michel Jouviet, p. 886 de ce numéro), l'apprentissage et la mémoire. Au plan clinique, les neurones à monoamine ont été rapidement impliqués dans la physiopathologie de maladies neurologiques, comme la maladie de Parkinson, et psychiatriques, comme la dépression et la schizophrénie. S'en est suivi le développement d'un arsenal pharmacologique diversifié et puissant, visant la synthèse des monoamines, leur dégradation enzymatique, ou encore l'activation ou le blocage de leurs récepteurs. A ces percées pharmacologiques se sont récemment ajoutés les apports de la biologie moléculaire, qui ont défini la structure des sites d'action de chacune des monoamines, tant au niveau des neurones émetteurs

ADRESSE

L. Descarries : *professeur titulaire*. Département de pathologie et centre de recherche en sciences neurologiques, université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. A. Beaudet : *professeur titulaire*. Institut neurologique de Montréal et département d'anatomie, université McGill, Montréal, Québec, H3A 2B4 Canada.

TIRÉS À PART

L. Descarries.

m/s n° 6, vol. 11, juin 95

(autorécepteurs, transporteurs membranaires et vésiculaires) que de leurs cibles fonctionnelles (hétérorécepteurs et effecteurs). La voie était ainsi ouverte à de nouveaux modes de traitement (par exemple les oligonucléotides antisens) et d'exploration fonctionnelle (animaux transgéniques). Par ailleurs, l'existence de relations asynaptiques et l'action à distance des monoamines justifiaient le développement de thérapies de substitution, pharmacologiques ou biologiques (greffes).

En octobre 1992, avait lieu à l'université de Montréal un colloque de la Fondation Jacques-Cartier dont l'objectif principal était d'examiner l'impact de l'étude des neurones à monoamine du cerveau sur l'émergence de nouveaux concepts en neurosciences. Cette rencontre franco-québécoise a permis de faire le point des acquis récents sur le fonctionnement normal ou pathologique de ces systèmes neuronaux. On y a constaté à quel point l'étude de leurs propriétés avait transformé notre représentation de la communication neuronale. A l'image traditionnelle du cerveau-ordinateur câblé, préprogrammé, additionnant les inhibitions et les excitations, s'était substituée celle d'une immense société de neurones, interactifs, flexibles, capables des ajustements et des adaptations les plus raffinés.

Trois articles de ce numéro donnent des aperçus de cette progression. Une grande partie des effets des monoamines s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G. Le clonage récent d'un grand nombre de ces récepteurs a démontré qu'ils appartiennent à une même famille de protéines à sept domaines transmembranaires. Ces récepteurs sont à l'origine de diverses cascades de transduction, elles-mêmes réglées à l'échelon cellulaire et moléculaire. L'article de Michel Bouvier (*p. 819 de ce numéro*) prend l'exemple du récepteur β -adrénergique pour analyser les aspects intracellulaires de ces régulations. Il montre comment la désensibilisation d'un récepteur couplé à une protéine G peut être décomposée en deux phénomènes. Le premier, véritable découplage fonctionnel, survient très rapidement et implique essentiellement des modifications chimiques du récepteur (par exemple, sa phosphorylation). Le second est plus lent et met en jeu une variété de mécanismes dont l'effet ultime est une augmentation de la vitesse de dégradation du récepteur associée à une diminution de son taux de synthèse.

L'article de Jean-Pol Tassin (*p. 829 de ce numéro*) s'adresse plutôt aux aspects intercellulaires de la régulation d'un récepteur, en prenant l'exemple du récepteur à dopamine de type D1. Ses résultats indiquent que l'hypersensibi-

lité de ce récepteur, consécutive à une dénervation dopaminergique sélective, est elle-même contrôlée par des afférences hétérologues, donc par un ou plusieurs transmetteurs libérés à partir de fibres non dopaminergiques. Dans de telles conditions, on comprend comment la transmission à monoamine cérébrale peut être influencée non seulement directement, par des médicaments qui agissent sur ces neurones eux-mêmes et/ou leurs récepteurs, mais aussi indirectement, *via* d'autres circuits neuronaux.

Le troisième article de la série est celui de Michel Jovet (*p. 886 de ce numéro*). Il offre une réflexion critique sur le cheminement parfois cahotique qui a conduit de la découverte des monoamines à la définition de leur(s) rôle(s). En décrivant la relation sérotonine/sommeil à la manière d'une « histoire sentimentale », il souligne les difficultés inhérentes à l'attribution d'un rôle « fonctionnel » à une molécule, fût-elle un transmetteur, et, de façon plus générale, illustre la complexité de l'élucidation des fondements neurobiologiques d'un comportement.

Aux trois échelons – moléculaire, cellulaire et systémique – des neurosciences, chacun de ces articles rappelle à sa façon combien les neurones à monoamine ont transformé notre représentation des relations mutuelles entre les éléments nerveux ■