

## SCIENCES COGNITIVES ET NEUROPHARMACOLOGIE

---

**Marc-André Bédard  
Roger Godbout**

---

**O**n s'entend aujourd'hui à reconnaître que la découverte de la chlorpromazine et des autres neuroleptiques, dans les années 1950-1960, a marqué les débuts de l'approche pharmacologique de la maladie mentale et, par conséquent, d'une conception biochimique du fonctionnement intellectuel. L'étude des mécanismes par lesquels ces composés favorisent le contrôle des délires et hallucinations chez le schizophrène a conduit à l'identification de plusieurs sites d'action pour la dopamine, différents tant par leurs mécanismes que par leur distribution cérébrale. En retour, la découverte de ces différents récepteurs a permis le développement de médicaments encore plus sélectifs sur le plan moléculaire et spécifiques sur le plan clinique. On sait, par exemple, que l'efficacité des neuroleptiques envers les symptômes dits « positifs » d'hallucination et de délire semble proportionnelle à leur affinité pour les récepteurs D2. En revanche, les neuroleptiques atypiques, tels que la clozapine, qui bloque principalement les récepteurs D4, ou la rispéridone qui possède une grande affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, améliorent les symptômes négatifs tels que l'alogie et l'aboulie\* du schizophrène (voir l'article de E. Stip et R. Godbout, p. 1531 de ce numéro).

La mise en relation des effets cliniques d'un produit et de son profil pharmacologique peut donc être gratifiante en ce qui concerne les applications thérapeutiques. Cependant, cette approche s'avère problématique lorsqu'il s'agit d'identifier les fondements neurochimiques des comportements observés ou d'identifier les processus cognitifs mis en cause. Si ce sont ces buts que l'on poursuit, deux difficultés principales doivent être surmontées. La première est d'arriver à une définition opérationnelle précise des variables comportementales ou cognitives à l'étude, car des changements connexes ou plus fondamentaux peuvent être responsables des effets observés. Ainsi, certains effets favorables des amphétamines dans les tests d'attention sélective peuvent s'expliquer par un accroissement de la vigilance, celle-ci représentant une condition nécessaire à la réalisation des processus attentionnels. Une deuxième difficulté tient au fait que les effets observés après administration d'une substance pharmacologique, aussi sélective soit-elle, peuvent tout aussi bien résulter de l'action directe de la molécule sur le système neurochimique visé que d'une action indirecte ou secondaire *via* d'autres systèmes reliés par leurs voies neurochimiques. Citons l'exemple de la clonidine et de la bromocriptine qui agissent comme agonistes, respectivement, des récepteurs noradrénergiques  $\alpha_2$  et dopaminergiques D2 et qui, malgré

---

### ADRESSES

M.A. Bédard : *professeur*. Département de psychologie et laboratoire de neuroscience de la cognition, université du Québec de Montréal et service de neurologie, hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1, Canada. R. Godbout : *professeur agrégé*. Département de psychiatrie, université de Montréal, et centre de biomédecine, hôpital du Sacré-Cœur, 5400, boulevard Gouin Ouest, Montréal, Québec, H4J 1C5, Canada.

\* *alogie* : trouble dans la logique de la pensée ; *aboulie* : inertie intellectuelle ou incapacité.

cette action sur des systèmes différents, exercent un effet facilitateur similaire sur les tâches de mémoire de travail\* [1, 2].

Au cours de la dernière décennie, l'élaboration de nouveaux modèles opérationnels en psychologie cognitive et en neuropsychologie, de même que la production d'agents pharmacologiques de plus en plus sélectifs, ont permis des percées importantes. Parmi les progrès les plus significatifs, il faut signaler l'évolution considérable des connaissances sur la mémoire. Outre les opérations mentales bien connues de l'acquisition, de la consolidation et du rappel de l'information, on établit maintenant une distinction très nette entre les processus mnésiques traitant l'information épisodique (contextuelle), sémantique (didactique) ou procédurale (savoir-faire), de même qu'entre la forme explicite ou implicite des processus de rappel.

Cette nomenclature spécifique du fonctionnement mnésique a permis de mieux caractériser les effets amnésiant ou promnésiant de certains produits. On a pu montrer, par exemple, qu'un blocage de la neurotransmission cholinergique centrale par la scopolamine empêche le traitement du matériel sémantique ainsi que du matériel épisodique, aussi bien durant la phase de consolidation que durant la phase de rappel de l'information [3]. Ces effets de la scopolamine sur la mémoire rappellent les troubles observés dans les démences de type Alzheimer, où l'on soupçonne une perturbation des capacités associatives du cortex. Or l'intégrité fonctionnelle du cortex associatif dépend en partie des afférences cholinergiques [4], ce qui laisse entrevoir le pouvoir heuristique d'un tel modèle en neuropsychopharmacologie expérimentale.

Grâce au développement des benzodiazépines (BZD), le rôle de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, a également pu être précisé au cours des processus mnésiques. En effet, les substances qui augmentent

l'activité du complexe récepteur-GABA<sub>A</sub>, comme les BZD, sont perturbatrices des processus mnésiques (voir l'article de F. Sellal, p. 1519 de ce numéro). On a pu montrer ainsi que la mémoire épisodique est très vulnérable à l'administration de BZD, alors que la mémoire sémantique et la mémoire procédurale sont peu touchées. On sait également maintenant que les BZD affectent de façon plus importante la phase d'acquisition que les phases de consolidation ou de rappel. En revanche, certaines substances qui s'opposent à l'action du GABA, telles que les agonistes inverses des récepteurs à BZD, les  $\beta$ -carboline, ont plutôt des effets stimulants sur les processus mnésiques [5]. Les modes d'action GABAergiques des BZD et des  $\beta$ -carboline laissent supposer une action directe de ces composés sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> des hippocampes cérébraux, structures fortement impliquées dans les processus d'acquisition mnésique. Toutefois, la possibilité que cet effet puisse être lié à une augmentation sélective de la dopamine dans le cortex préfrontal [6] ou à une modulation de la neurotransmission à sérotonine dans l'hippocampe [7] indique bien comment plusieurs systèmes neurochimiques peuvent participer à l'élaboration d'un même processus cognitif.

Outre les systèmes neurochimiques « classiques », les structures cérébrales impliquées dans les processus mnésiques comprennent une multiplicité d'autres récepteurs, dont le rôle fonctionnel commence à être précisé. Ainsi, l'activité des récepteurs des glucocorticoïdes situés dans les hippocampes cérébraux pourrait être à l'origine des troubles de la mémoire observés dans les conditions cliniques caractérisées par un déséquilibre en cortisol, telles que la dépression majeure (pseudo-démence), le syndrome de Cushing ou la corticothérapie (voir l'article de S. Lupien et H. Forget, p. 1524 de ce numéro). L'implication de ces récepteurs pourrait également expliquer pourquoi, chez l'homme, les performances lors des tâches cognitives à forte charge mnésique semblent varier selon le rythme circadien de sécrétion du cortisol [8].

Outre les structures télencéphaliques telles que l'hippocampe et le cortex, des structures sous-corticales comme les noyaux gris centraux font également l'objet d'études de pointe en neuropsychopharmacologie (voir l'article de M.A. Bédard et M. Panisset, p. 1541 de ce numéro). Il semble que les noyaux gris centraux joueraient un rôle important, notamment dans la mémoire procédurale, c'est-à-dire dans l'apprentissage graduel d'une habileté (motrice ou cognitive) suivie de sa réalisation automatique. Ainsi, il a été démontré récemment que l'administration de neuroleptiques à des sujets sains entraîne des troubles de mémoire procédurale imputables à un blocage des mécanismes dopaminergiques dans le striatum [9]. Par ailleurs, nous avons nous-mêmes observé récemment que les neuroleptiques classiques n'ont pas les mêmes effets que les neuroleptiques atypiques sur la mémoire procédurale. Les neuroleptiques classiques, qui bloquent les récepteurs D2 massivement concentrés dans le striatum, interfèrent avec la phase d'automatisation de la procédure, alors que les neuroleptiques atypiques, qui affectent peu l'activité striatale, n'affectent pas l'automatisation, mais perturbent davantage la phase d'apprentissage procédurale [10]. Cela laisse entrevoir la possibilité d'interventions pharmacologiques sélectives, non seulement à l'endroit de certains processus cognitifs spécifiques, mais aussi de certaines composantes de ces processus.

Les progrès récents en neuropsychopharmacologie expérimentale, y compris ceux décrits dans le présent numéro de *médecine/sciences*, permettent de penser qu'une approche fondée, d'une part, sur la sélectivité des systèmes neurochimiques à l'étude et, d'autre part, sur une définition à la fois exhaustive et spécifique des opérations cognitives, pourrait considérablement améliorer notre compréhension des bases neurochimiques du fonctionnement intellectuel. A long terme, cette approche apportera certainement des bénéfices concrets sur le plan des applications thérapeutiques ■

\* Mémoire de travail : rétention à court terme d'une information, pendant l'exécution d'une seconde tâche.

---

## RÉFÉRENCES

1. Arnsten AFT, Contant TA. Alpha-2 adrenergic agonists decrease distractibility in aged monkeys performing the delayed response task. *Psychopharmacology* 1992 ; 108 : 159-69.
2. Luciana M, Depue RA, Arbisi P, Leon A. Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *J Cognit Neurosci* 1992 ; 4 : 58-68.
3. Caine ED, Weingartner H, Ludlow C, Cudahy EA, Wehry S. Qualitative analysis of scopolamine-induced amnesia. *Psychopharmacology* 1981 ; 74 : 74-80.
4. Kopelman MD. How far could cholinergic depletion account for the memory deficits of Alzheimer-type dementia or the Korsakoff syndrome? In : Stahl SM, Iversen SD, Goodman EC, eds. *Cognitive neurochemistry*. Oxford : Oxford University Press, 1987 : 303-26.
5. Venault P, Chapoutier G, Prado de Carvalho L, Simiand J, Morre M, Dodd RH, Rossier J. Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performances in learning and memory tasks. *Nature* 1986 ; 321 : 864-6.
6. Tam SY, Roth RH. Modulation of mesoprefrontal dopamine neurons by central benzodiazepine receptors. I. Pharmacological characterization. *J Pharmacology Exp Ther* 1990 ; 252 : 989-96.
7. Lista A, Blier P, de Montigny C. Benzodiazepine receptors modulate 5-hydroxytryptamine neurotransmission in the rat hippocampus : *in vivo* electrophysiological evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 254 : 318-23.
8. Folkard S, Monk TH. Chronopsychology circadian rhythms and human performance. In : *Physiological correlates of human behaviour*. Londres : Academic Press, 1983 : 57-78.
9. Danion JM, Peretti S, Grangé D, Bilik M, Imbs JL, Singer L. Effect of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1992 ; 108 : 345-51.
10. Bédard MA, Stip E, Gaudreau S, Lalonde P. Effects of different types of neuroleptics on procedural learning in schizophrenia. *Comptes rendus de la 17<sup>e</sup> réunion annuelle du Collège Canadien de Neuropsychopharmacologie*, mai 1994, Québec, Canada : 88.

---

## TIRÉS À PART

M.A. Bédard.

m/s n° 11, vol. 11, novembre 95