

NOBEL 2000

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2000

Arvid Carlsson

### *L* la dopamine dans tous ses états

Bertrand Bloch

**Arvid Carlsson est né le 25 janvier 1923 à Uppsala (Suède). Professeur émérite, il dirige le département de pharmacologie de l'université de Göteborg (Suède).**

A. Carlsson, a reçu à soixante-dix-sept ans, le prix Nobel de Médecine et de Physiologie, pour l'ensemble de ses travaux de neurophysiologie et de neuropharmacologie. Depuis la fin des années 1950, ces travaux ont ouvert la voie à la compréhension des modalités d'action des neurotransmetteurs aminergiques dans le système nerveux central, et ont permis de découvrir certaines des fonctions centrales de la dopamine. Au-delà de l'intérêt direct de ces travaux pour la compréhension et le traitement de maladies neurologiques et psychiatriques, telles la maladie de Parkinson ou la schizophrénie, l'inspiration et les résultats de A. Carlsson ont donné une impulsion considérable à la neuropsychopharmacologie dont l'intérêt ne se dément pas quarante ans plus tard [1]. Depuis une quinzaine d'années, ce champ des neurosciences a grandement bénéficié des stratégies particulièrement puissantes et informatives apportées par la biologie moléculaire et l'imagerie cérébrale chez l'homme.

A. Carlsson, médecin et neurophysiologiste suédois, a tout d'abord étudié puis travaillé comme Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lund (Suède). Depuis 1956, il dirige

le laboratoire de Pharmacologie de l'Université de Göteborg (Suède).

#### **Avec A. Carlsson, la dopamine devient un neurotransmetteur**

A partir de 1958, A. Carlsson apporte des arguments décisifs démontrant que la dopamine est un neurotransmetteur dans le système nerveux central. En quoi cette découverte était-elle si importante ? A cette époque, le nombre de molécules susceptibles d'intervenir comme messager chimique dans le système nerveux central apparaissait très limité. Parmi les neurotransmetteurs déjà identifiés, on connaissait l'acétylcholine et la noradrénaline, cette dernière synthétisée à partir de la tyrosine, présente dans le sang (*figure 1*). La dopamine n'est alors que le métabolite situé en amont de la noradrénaline. Carlsson débute ses travaux alors que naît la neuropsychopharmacologie (par la mise en évidence des effets antipsychotiques de la chlorpromazine et de la réserpine) et que la biochimie permet le développement d'outils puissants pour comprendre et modifier le métabolisme et les effets des monoamines.

A l'Université de Lund (Suède), A. Carlsson démontre avec N. Hillarp que, chez l'animal, la réserpine entraîne une déplétion massive des monoamines dans le système nerveux central, avec des effets comportementaux qui rappellent certains des

symptômes de la maladie de Parkinson. Sur la base de ces résultats, il démontre que l'injection de L-Dopa, le précurseur immédiat de la dopamine, restaure des concentrations cérébrales normales en dopamine et corrige les manifestations comportementales de la réserpine, en particulier les effets akinétiques, alors même que le cerveau des animaux conserve une concentration basse en noradrénaline. Ces résultats conduisent Carlsson et de nombreux groupes à s'intéresser de près à la dopamine avec plusieurs découvertes majeures : la dopamine est présente dans le cerveau à l'état naturel, dans des territoires qui ne contiennent pas de noradrénaline [2]. Parmi ceux-ci, le striatum constitue un des territoires les plus riches en dopamine (*figure 2*). Cela conduit Carlsson à suggérer que la déplétion en dopamine induite par la réserpine est seule responsable des symptômes parkinsoniens observés chez l'animal, ce que confirme la correction des troubles par l'injection de L-Dopa. Malgré quelques résistances, la dopamine prend la place qui lui est due comme nouvelle venue dans la famille des neurotransmetteurs. Au début des années 1960, l'école d'histologie suédoise, sur la base des remarquables travaux d'histochimie de Hillarp, visualise et décrit pour la première fois des populations neuronales productrices de monoamines et permet en fait de comprendre que la richesse en dopa-

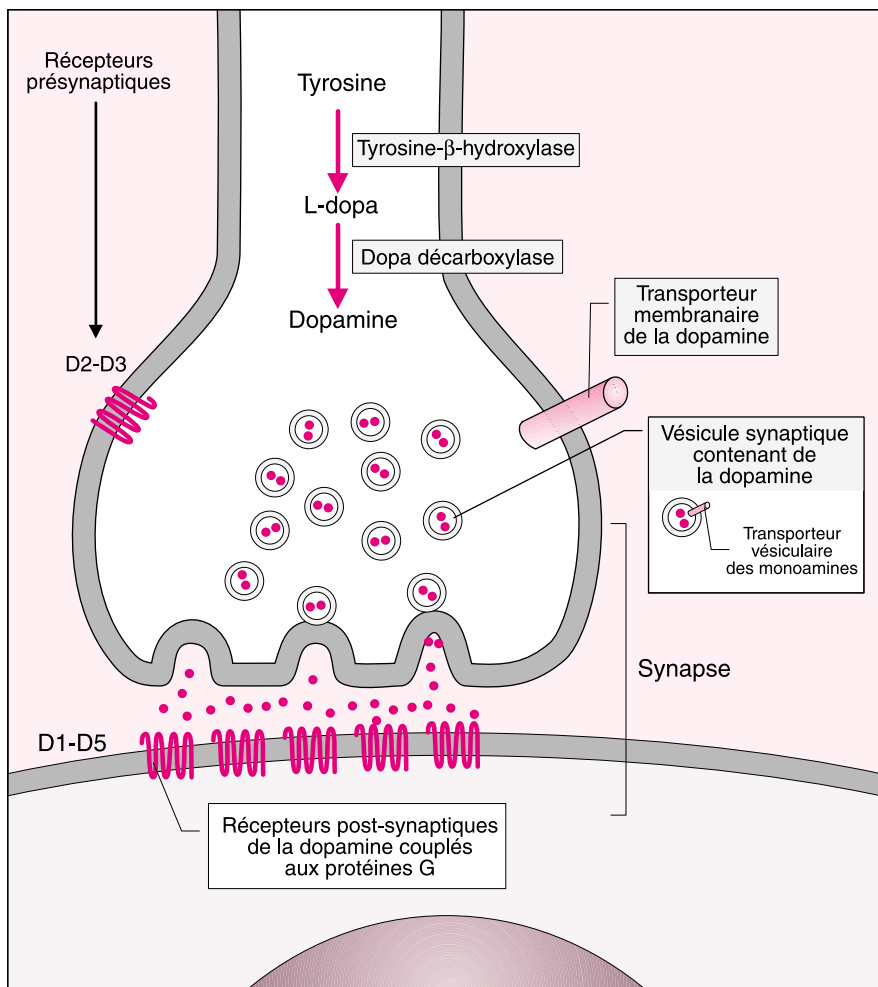


Figure 1. **Représentation schématique des acteurs moléculaires impliqués dans le fonctionnement de la synapse dopaminergique.** La tyrosine hydroxylase et la Dopa-décarboxylase permettent la synthèse de dopamine à partir de la tyrosine. Dans les neurones producteurs de noradrénaline, la dopamine est transformée en noradrénaline par la dopamine-β-hydroxylase. La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, cela explique l'emploi en thérapeutique de son précurseur immédiat, la L-Dopa qui sera transformée en dopamine dans le parenchyme cérébral. Il existe deux types de transporteurs de la dopamine ; l'un est situé à la membrane plasmique du bouton pré-synaptique. Il est la cible de la cocaïne et des amphétamines et la porte d'entrée de certains neurotoxiques détruisant les neurones à dopamine [12]. Il permet la recapture de la dopamine libérée dans la fente synaptique. L'autre, cible de la réserpine, est situé sur la membrane des vésicules synaptiques et permet le stockage intravésiculaire des monoamines. La dopamine agit par le biais de récepteurs couplés aux protéines G, codés par cinq gènes. Le récepteur D2, et probablement le récepteur D3 peuvent être exprimés en position pré-synaptique [10, 11]. La monoamine oxydase (MAO) non représentée ici est impliquée dans la dégradation des monoamines.

mine du striatum est due à son innervation massive par les neurones de la substance noire [3, 4]. Il devient possible de détecter et de décrire des populations neuronales dans le sys-

tème nerveux central, sur la base de leur contenu en neurotransmetteur. Soixante ans après les travaux de Cajal, une nouvelle neuroanatomie est en train de naître (figure 2).

### Un traitement efficace de la maladie de Parkinson apparaît et les fonctions de la dopamine commencent à être décodées

Stimulé par les découvertes des équipes suédoises, Hornykiewicz démontre alors que le striatum des sujets parkinsoniens présente une déplétion massive en dopamine [5]. La dopamine acquiert ses lettres de noblesse en médecine lorsque Cotzias *et al.* démontrent en 1967 que l'administration de L-Dopa chez des sujets atteints de maladie de Parkinson corrige efficacement certains des symptômes les plus invalidants, en particulier le tremblement [6]. Grâce à la conjonction des approches de pharmacologie, de neurochimie, et de neuroanatomie, le lien est fait entre un neurotransmetteur, ses fonctions et une maladie neurodégénérative. Pour la première fois, on dispose, sur des bases rationnelles, d'un traitement symptomatique efficace pour cette maladie. Trente-cinq ans plus tard, malgré ses limites, la L-Dopa reste le traitement de référence de la maladie de Parkinson.

A partir des années 1960, grâce à ces découvertes, les travaux consacrés à la dopamine prennent un essor considérable dans de nouveaux champs des neurosciences et de la médecine. Le cortex cérébral et le système limbique apparaissent eux aussi riches en dopamine. De nombreux arguments neurochimiques et pharmacologiques démontrent que la dopamine, et d'autres monoamines telles que la sérotonine, ont des fonctions majeures dans la régulation de l'humeur et des émotions et sont impliquées dans des maladies neuropsychiatriques particulièrement invalidantes, en particulier la schizophrénie et la dépression [7, 8]. L'équipe de Carlsson participe à la compréhension des modalités d'action des neuroleptiques, à la mise en évidence d'autorécepteurs pré-synaptiques impliqués dans le contrôle de la libération de dopamine et à la mise au point des premiers inhibiteurs de la recapture des monoamines, puissants antidépresseurs dont naîtra entre autres la fluoxétine (Prozac®) [1]. Même si aujourd'hui, malgré des recherches

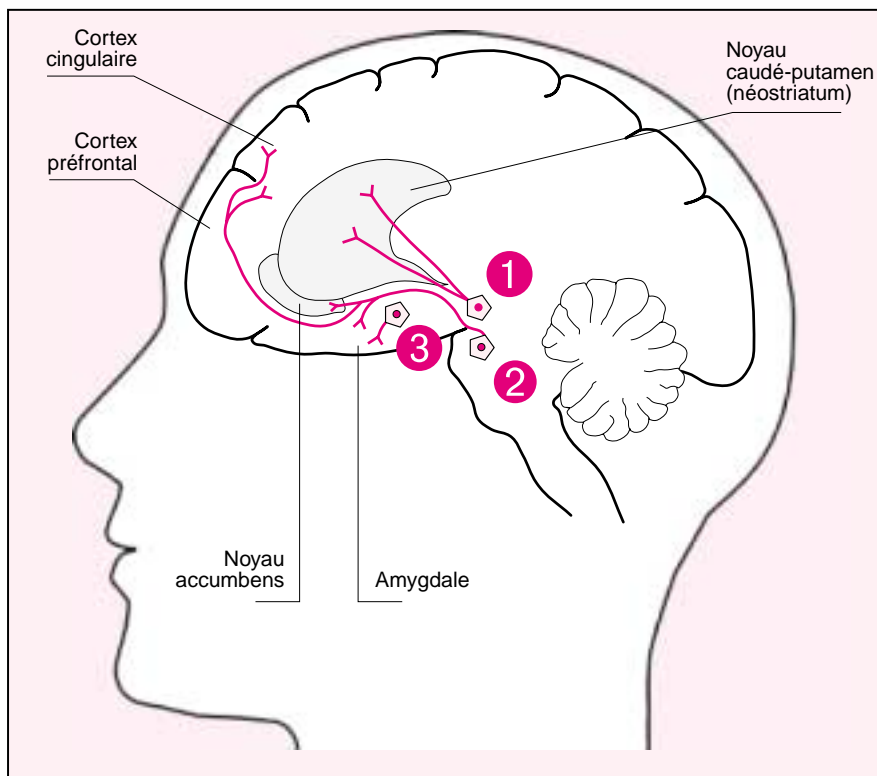


Figure 2. **Représentation des principales voies dopaminergiques dans l'encéphale humain.** (1) Voie nigro-striée, issue de la substance noire du mésencéphale et innervant le noyau caudé et le putamen (néostriatum). (2) Voie mésocorticolimbique, issue de l'aire tegmentale ventrale, au voisinage de la substance noire, innervant en particulier le noyau accumbens (striatum ventral) et le cortex cérébral. (3) Voie hypothalamo-hypophysaire, issue du noyau infundibulaire et se terminant au contact des capillaires de l'éminence médiane. Les techniques d'histofluorescence des monoamines qui ont permis la mise en évidence initiale de ces populations neuronales [3, 4], ont été relayées à partir des années 1970-1980, par les techniques d'immunohistochimie en microscopie optique et électronique et les techniques d'hybridation *in situ*, beaucoup plus sensibles et plus résolutive au plan moléculaire et subcellulaire [20-22].

[10, 11] et l'identification des transporteurs présynaptiques (cibles de la cocaïne, des amphétamines ou de la réserpine) réglant les concentrations de la dopamine dans la fente synaptique [12]. Aujourd'hui, l'utilisation de modèles cellulaires simples, le développement de souches d'animaux transgéniques, en particulier les souris *knock-out* pour différents acteurs de la transmission dopaminergique [13, 14], le développement des puissantes techniques d'imagerie cérébrales *in vivo* avec des ligands spécifiques des systèmes dopaminergiques [15-17], l'analyse des phénomènes de transduction (voir, l'article de J.A. Girault sur Paul Greengard, p. 1291 de ce numéro) constituent des outils particulièrement novateurs pour forcer la dopamine à livrer ses derniers secrets et en tirer des bénéfices thérapeutiques. Il en est de même des études d'épidémiologie génétique des maladies neuropsychiatriques, ou d'approches thérapeutiques prometteuses telles les greffes intracérébrales de cellules produisant la dopamine [18]. La complexité considérable des interactions neuronales a par ailleurs montré que les fonctions et les pathologies impliquant la dopamine ne peuvent se concevoir sans la compréhension de ses relations avec d'autres neurotransmetteurs. C'est le cas par exemple du glutamate dans les hypothèses actuelles touchant à la schizophrénie [18], des peptides opioïdes et de l'acétylcholine dans les circuits de récompense et la dépendance [9] ; c'est le cas aussi des approches de neurochirurgie expérimentale démontrant que l'intervention sur des neurones non dopaminergiques peut aussi constituer une arme puissante dans le contrôle de la maladie de Parkinson [19]. Au-delà de l'intérêt des hypothèses et des résultats de A. Carlsson et de ses collaborateurs dans la compréhension et le contrôle de la transmission dopaminergique, ces découvertes ont donné un formidable élan à la neuropsychopharmacologie. Des défis majeurs restent cependant encore à relever, parmi lesquels la compréhension des mécanismes biologiques des psychoses et des phénomènes addictifs, et partant la mise au point de thérapeutiques permettant aux patients concernés de recouvrer une vie normale ■

intenses, la pathogénie de ces maladies reste mystérieuse, les travaux de A. Carlsson ont grandement contribué au développement de molécules efficaces pour maîtriser certains des symptômes de la schizophrénie et rendre une vie sociale normale aux sujets souffrant de dépression. Les travaux de neuroanatomie et de neurochimie et les études comportementales prennent ainsi un essor considérable, et démontrent l'importance des neurones à dopamine de la voie mésocorticolimbique est reconnue dans ce qu'il est convenu d'appeler les circuits de la récompense et « du plaisir » [9]. A ce titre, il apparaissent comme des acteurs majeurs des comportements addictifs

conduisant à la prise de drogues telles que les psychostimulants (cocaïne/amphétamines) mais aussi que les opiacés, voire la nicotine. La mise en évidence des neurones hypothalamiques producteurs de dopamine (figure 2) et les effets endocrines de molécules interagissant avec la neurotransmission dopaminergique ont démontré que la dopamine est aussi impliquée dans la régulation neuroendocrine de l'hypophyse, en particulier la sécrétion de prolactine et d'endorphines. A partir des années 1970, les travaux concernant la dopamine prennent une ampleur nouvelle par la caractérisation pharmacologique, puis le clonage des différents récepteurs de la dopamine

## RÉFÉRENCES

1. Carlsson, A. The history of neuroscience. In: *Autobiography*, vol. 2. New York: Academic Press. 1998: 30-66.
2. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 1958; 127: 471-4.
3. Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem* 1962; 10: 348-54.
4. Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand* 1962; 56 (suppl 196): 1-27.
5. Hornykiewicz O. Mechanisms of neuronal loss in Parkinson's disease: a neuroanatomical-biochemical perspective. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 59-71.
6. Cotzias CG, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9.
7. Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 19-40.
8. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Brain Res Rev* 2000; 31: 342-9.
9. Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991; 71: 155-234.
10. Sokoloff P, Martres MP, Protais P, Costentin J, Schwartz JC. Two distinct classes of dopamine receptor mediating actions of antipsychotics: binding and behavioral studies. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1983; 36: 163-73.
11. Sokoloff, Schwartz JC. Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 270-5.
12. Giros B. Le transporteur neuronal de la dopamine: de la protéine à la fonction. *Med Sci* 1996; 10: 1125-30.
13. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman R, Caron M. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379: 600-12.
14. Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad T, Roques B, Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptor. *Nature* 1997; 388: 586-9.
15. Frackowiak RSJ. Neuro-imagerie fonctionnelle: une révolution en neurosciences. *Med Sci* 1999; 15: 447-50.
16. Frith C. Imagerie cérébrale et maladies psychiatriques (schizophrénies). *Med Sci* 1999; 15: 483-9.
17. Rémy P, Hantraye P, Samson Y. La tomographie par émissions de positons, un outil de recherche fondamentale devenu indispensable à la recherche clinique. *Med Sci* 1999; 15: 490-5.
18. Olanow C, Kordower J, Freeman T. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996; 19: 102-9.
19. Benabid A, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998; 13: 119-25.
20. Bjorklund A. Fluorescence histochemistry of biogenic amines. In: Bjorklund A, Hokfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*, vol. 1. New York: Springer Verlag, 1983: 50-112.
21. Hokfelt T, Johansson O, Goldstein M. Central catecholamine neurons as revealed by immunohistochemistry with special reference to adrenaline neurons. In: Bjorklund A, Hokfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*, vol. 2. New York: Springer Verlag, 1984: 157-259.
22. Le Moine C, Bloch B. Anatomical and cellular analysis of dopamine receptor gene expression in striatal neurons. In: Ariano M, Surmeier D, eds. *Molecular and cellular mechanisms of neostriatal functions*. Springer Verlag, 1995: 45-53.

### Bertrand Bloch

UMR Cnrs 5541, Interactions Neuro-nales et Comportements, Université Victor-Ségalen, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.