

Article

« Antipsychotiques, dopamine et glutamate, une relation à établir »

Louis-Éric Trudeau

Santé mentale au Québec, vol. 32, n° 2, 2007, p. 191-199.

Pour citer cet article, utiliser l'adresse suivante :

<http://id.erudit.org/iderudit/017805ar>

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <http://www.erudit.org/documentation/eruditPolitiqueUtilisation.pdf>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : erudit@umontreal.ca



Antipsychotiques, dopamine et glutamate, une relation à établir

Louis-Éric Trudeau*

Plus de 50 ans après leur découverte, nous savons encore très peu du mécanisme d'action des agents antipsychotiques. D'autre part, il est surprenant de constater que nous savons également bien peu de choses à propos du fonctionnement normal des systèmes de neurotransmission qui sont ciblés par ces molécules. Dans le cadre de cette brève réflexion, nous aborderons deux sujets principaux : d'une part, nous discuterons du mode d'action des antipsychotiques afin d'en arriver au constat qu'une meilleure compréhension de la plasticité structurale du cerveau induite par les antipsychotiques est nécessaire. D'autre part, nous lèverons le voile sur le comportement mystérieux d'une des populations neuronales ciblées par les antipsychotiques, à savoir les neurones produisant le neurotransmetteur dopamine. Nous verrons que des découvertes récentes ont montré que ces neurones sont en quelque sorte polygame, utilisant non seulement la dopamine, mais aussi le glutamate comme neurotransmetteur. Dans le contexte des théories récentes suggérant que la schizophrénie implique une perturbation à la fois de la neurotransmission dopaminergique et glutamatergique, cette découverte ouvre de nouvelles pistes quant aux relations entre schizophrénie, dopamine et glutamate.

Les médicaments antipsychotiques aujourd'hui disponibles sont loin de la panacée que nous souhaitons tous dans le traitement de la schizophrénie. Ils se limitent malheureusement à un traitement symptomatique partiel, n'ayant que peu d'effets sur les symptômes négatifs et cognitifs si dévastateurs de cette maladie. Néanmoins, qui parmi nous souhaiterait retourner 50 ans en arrière, à une époque où l'internement était habituellement la seule solution ? Des molécules plus efficaces sont aujourd'hui grandement nécessaires. *A posteriori*, lorsque l'on examine le chemin parcouru par les psychopharmacologues depuis les travaux de Delay, Deniker et Laborit il y a 50 ans, il est difficile de ne pas penser que les progrès réalisés ont été plutôt modestes. Nous avons maintenant des molécules produisant moins d'effets secondaires sur le système moteur, mais la plupart d'entre elles ont simplement des effets secondaires différents. D'autre part, sur le front de la guerre aux symptômes négatifs, de nombreuses théories et quelques traitements alternatifs sont

* Ph.D., Professeur agrégé de pharmacologie, psychiatrie et neurosciences, Département de pharmacologie, Faculté de Médecine, Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central, Centre de Recherche Fernand Seguin, Université de Montréal.

explorés, mais il faut bien avouer que peu ou pas de percées significatives ont été réalisées. Pourquoi si peu de progrès ? Du point de vue d'un neuropharmacologue, il semble naturel de penser qu'afin de développer de nouvelles molécules plus efficaces, notre compréhension des molécules existantes devrait être améliorée. La réalité est que plus de 50 ans après leur découverte, nous connaissons encore très peu le mécanisme d'action des agents antipsychotiques. D'autre part, il semble également essentiel de mieux comprendre les régions du cerveau qui sont ciblées par ces médicaments. Comme nous le verrons, ici encore, il existe des fossés, sinon des canyons, dans notre compréhension des neurones ciblés par les antipsychotiques. Dans le cadre de cette brève réflexion, nous aborderons deux sujets principaux : d'une part, nous discuterons du mode d'action des antipsychotiques, afin d'en arriver au constat qu'une meilleure compréhension de la plasticité structurale du cerveau induite par les antipsychotiques est nécessaire. D'autre part, nous lèverons le voile sur le comportement mystérieux d'une des populations neuronales ciblées par les antipsychotiques, à savoir les neurones produisant le neurotransmetteur dopamine. Comme nous le verrons, ces neurones ont plus d'une corde à leur arc et, à la manière des véhicules hybrides d'aujourd'hui, ils utilisent plus d'un combustible, produisant non seulement la dopamine, mais aussi le glutamate comme neurotransmetteur. Dans le contexte de nouvelles hypothèses proposant que la schizophrénie ne soit pas qu'histoire de dopamine mais aussi de glutamate, il semble intéressant de spéculer sur la portée de ces nouvelles observations pour notre quête de la molécule miracle.

Antipsychotiques et plasticité structurale

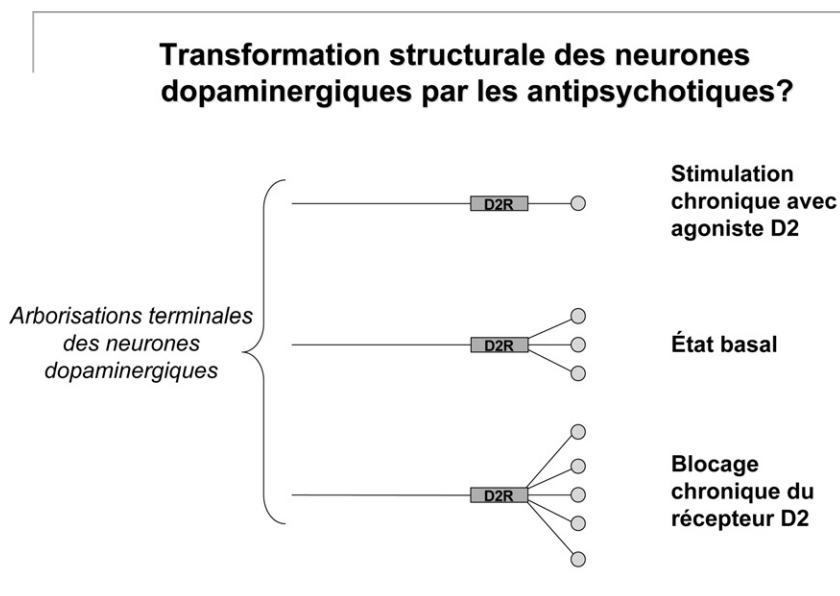
Alors que les antipsychotiques ont été découverts fortuitement au début des années 1950, la découverte de leur cible moléculaire principale a demandé près de 25 ans de recherche. En 1975, deux articles publiés par Philip Seeman et al dans *Nature* et dans PNAS font mouche : « Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine : direct binding assays. ». Peu de temps après, en 1976, un article du laboratoire de Solomon Snyder est publié dans la revue *Science* avec le titre suivant « Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. ». C'est le début d'une période très active dans le domaine de la psychopharmacologie et de la psychiatrie biologique. L'identification de la cible primaire de liaison des antipsychotiques dans le cerveau est une avancée majeure qui sera suivie par de nombreuses études fonctionnelles, et moléculaires visant à mieux comprendre les récepteurs de la dopamine et la conséquence du blocage de ces récepteurs par les agents antipsychotiques.

Après une longue période d'incubation, une autre découverte majeure relance les études sur le site d'action des antipsychotiques. En 1989 et 1990, de nombreuses équipes, dont en premier celle d'Olivier Civelli, caractérisent la séquence génétique des divers récepteurs de la dopamine. Le sous-type de récepteur D2 est alors établi comme cible principale des antipsychotiques. De nombreuses études réalisées depuis cette découverte ont permis de mieux comprendre les voies de signalisation moléculaire de ce récepteur, ainsi que la conséquence de son blocage. Bien que cette rencontre ne soit pas la tribune adéquate pour décrire en détail ces voies de signalisation, pour l'essentiel, il suffit de mentionner que le récepteur D2 est un récepteur à 7 passages transmembranaires, qui se couple à plusieurs effecteurs par l'intermédiaire de son interaction avec les protéines G de type Gi et Go. Parmi les effecteurs les plus connus, mentionnons un couplage négatif à l'adényl cyclase et un couplage positif à certains canaux potassiques. La stimulation du récepteur D2 produit ainsi une baisse des niveaux intracellulaires d'AMP cyclique, et une inhibition du taux de décharge des neurones dopaminergiques. D'autre part, la localisation du récepteur D2 dans le cerveau a montré qu'il se retrouve principalement sur les neurones dopaminergiques eux-mêmes, où il agit à titre d'autorécepteur, ainsi que dans les ganglions de la base (noyau caudé et putamen) et plusieurs aires corticales, où il agit à titre de récepteur postsynaptique. Sachant ceci, il est bien entendu que le blocage des récepteurs D2 dans le cerveau produira à court terme l'effet inverse de sa stimulation, soit une augmentation des niveaux d'AMP cyclique, ainsi qu'une augmentation du taux de décharge des neurones dopaminergiques (puisque les autorécepteurs seront bloqués).

Est-il approprié de dire que nous savons maintenant comment les antipsychotiques agissent pour contrôler les symptômes de la schizophrénie ? Pas exactement ! Il est important de réaliser qu'alors que le blocage des récepteurs D2 dans le cerveau est très rapide (ceci a été déterminé par diverses techniques d'imagerie cérébrale), les effets thérapeutiques principaux sont généralement obtenus après plusieurs jours de traitement. Il faut donc considérer non seulement les effets à court terme, mais aussi les effets à long terme. Dans ce contexte, il est juste de dire qu'une des tendances actuelles de la psychopharmacologie moderne est de chercher à comprendre comment le cerveau s'adapte, et s'ajuste à la présence de façon chronique de divers agents pharmacologiques. On parle de « drug-induced plasticity » ou de plasticité cérébrale associée aux traitements pharmacologiques. Ce concept est à la base de beaucoup de recherche actuelle sur le mécanisme d'action non seulement des antipsychotiques, mais aussi des antidépresseurs et

de la plupart des drogues d'abus. Il faut donc comprendre les conséquences dans le cerveau d'un blocage chronique des récepteurs D2. Au cours des dernières années, les recherches sur cette question ont permis de suggérer, entre autres, qu'une conséquence de ce blocage chronique est une forme de « fatigue » des neurones dopaminergiques, un phénomène appelé « blocage par dépolarisation ». Selon ce modèle, le blocage chronique des autorécepteurs D2 localisés sur les neurones dopaminergiques entraînerait une dépolarisation chronique de ceux-ci, menant à une désensibilisation de leur capacité à générer des potentiels d'action. Ceci pourrait expliquer en partie la baisse de libération de dopamine qui serait nécessaire au contrôle des symptômes positifs de la schizophrénie. Cependant, cette hypothèse n'a pas encore été démontrée hors de tout doute chez l'humain. D'autre part, il est probable que le blocage chronique du récepteur D2 dans le cerveau entraînera plusieurs autres changements. Dans ce contexte, des travaux publiés récemment par un groupe australien laissent envisager qu'une autre conséquence majeure puisse être une modification structurale des neurones dopaminergiques. Ce qui a été démontré est que le blocage du récepteur D2, ou alors l'ablation génétique du gène encodant ce récepteur, induit chez l'animal de laboratoire un bourgeonnement des terminaisons axonales des neurones dopaminergiques. Ceci signifie ni plus ni moins que les neurones dopaminergiques pourraient voir apparaître aux extrémités de leurs axones de nouveaux sites de libération de dopamine (cf. figure 1). Ceci suggère directement que le récepteur D2 agit comme un régulateur dynamique de la structure même des neurones dopaminergiques. Des travaux effectués dans notre laboratoire ont permis de reproduire cette observation dans un système expérimental *in vitro* faisant appel à des neurones dopaminergiques de souris en culture. Dans ce système, nous avons montré que l'activation chronique du récepteur D2 diminue la taille de l'arborisation terminale des neurones dopaminergiques, alors que les agents pharmacologiques qui bloquent le récepteur D2 empêchent cet effet. Des travaux en cours actuellement nous permettront de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués, mais aussi si différentes classes d'antipsychotiques influencent différenciellement ce phénomène de plasticité structurale. Si cette adaptation structurale des neurones dopaminergiques en réponse aux antipsychotiques est importante pour les effets thérapeutiques, il sera important de déterminer s'il est possible de développer de nouvelles approches pour potentialiser ces changements et potentiellement les prolonger via d'autres approches que le blocage des récepteurs D2.

Figure 1



Glutamate, schizophrénie et neurones dopaminergiques

La recherche sur les propriétés fondamentales des neurones dopaminergiques peut paraître, pour certains, quelque peu déconnectée de la réalité clinique. Pourtant, la discussion jusqu'ici montre que de nouvelles découvertes fondamentales sont souvent le prélude à la genèse de nouvelles hypothèses physiopathologiques, qui sont elles-mêmes nécessaires pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Dans ce contexte, il est tout à fait évident qu'une bonne partie de la recherche visant à élaborer de meilleurs antagonistes du récepteur D2, n'est pas particulièrement susceptible de mener à des percées significatives, puisqu'elle ne se base pas sur de nouveaux concepts sur les causes de la maladie. Bien sûr, il y a encore place à l'amélioration du profil d'effets secondaires des antipsychotiques actuels. Cependant, ce n'est pas ce travail, uniquement tourné vers le développement d'antagonistes du récepteur D2, qui risque de mener à un traitement symptomatique efficace des symptômes négatifs. Ici encore, c'est de la recherche fondamentale que nous attendons l'inspiration nouvelle. À cet égard, une piste intéressante est que la schizophrénie n'est pas nécessairement due à un problème primaire avec le système dopaminergique. Cette proposition dérive de l'observation que diverses substances

pharmacologiques ayant la capacité de bloquer certains des récepteurs au glutamate dans le cerveau entraînent des symptômes de type négatif, à la fois chez l'humain et chez l'animal de laboratoire. Une version de cette hypothèse générale propose que la schizophrénie résulte d'un trouble quelconque du développement cérébral cortical, menant à un dérèglement de la neurotransmission glutamatergique. Certains ont spéculé que ce dérèglement pourrait être responsable des symptômes négatifs de la maladie et secondairement mener à une perturbation du système dopaminergique, puis aux symptômes positifs. De nombreuses équipes travaillent actuellement à explorer différentes facettes de cette hypothèse dite « neuro-développementale » de la schizophrénie. Ceci a par ailleurs suscité l'intérêt d'explorer l'utilisation de substances pro-glutamatergiques dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Il s'agit d'un défi de taille pour la mise sur pied d'essais cliniques, puisque la stimulation du système glutamatergique, le principal système de neurotransmission excitatrice dans le cerveau, est susceptible d'entraîner de multiples effets secondaires, dont notamment des crises épileptiques. L'utilisation d'agonistes indirects ou modulateurs allostériques des récepteurs du glutamate est cependant présentement explorée. Les essais cliniques menés jusqu'à maintenant n'ont pas donné de résultats spectaculaires. Une méta-analyse récente portant sur l'utilisation de modulateurs du récepteur du glutamate de type NMDA a néanmoins conclu à un effet positif quantitativement très modeste.

Les succès risquent d'être mitigés tant que notre compréhension des systèmes de neurotransmissions impliqués dans cette maladie ne sera pas meilleure. Il est donc d'un grand intérêt de continuer à étudier les interactions entre les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques dans le cerveau. Il s'agit d'une très vaste thématique de recherche qu'il n'est pas raisonnable de résumer ici. Cependant, la recherche fondamentale nous apprend que la relation entre ces systèmes est peut-être plus étroite que nous le pensions initialement. En effet, des travaux très récents, effectués en partie dans notre laboratoire, montrent que les neurones dopaminergiques eux-mêmes pourraient utiliser le glutamate comme co-transmetteur (Trudeau, 2004). C'est-à-dire qu'en plus de libérer de la dopamine via leurs terminaisons axonales, une sous-population de neurones dopaminergiques semble avoir la capacité additionnelle de libérer du glutamate. L'origine de cette hypothèse remonte à l'observation dans un système de neurones dopaminergiques en culture, que ceux-ci sont en mesure d'établir des contacts synaptiques excitateurs qui peuvent être bloqués par des antagonistes des récepteurs du glutamate. Peu de temps après, nous avons démontré que les

neurones dopaminergiques en cultures expriment sélectivement la protéine VGluT2, l'un des transporteurs vésiculaires du glutamate (une protéine nécessaire à l'emballage et à la sécrétion de glutamate par les terminaisons axonales). Ceci explique leur capacité à emmagasiner le glutamate dans certaines de leurs vésicules synaptiques. Des travaux en cours visent maintenant à mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression de ce transporteur dans les neurones dopaminergiques, ainsi qu'à comprendre à quoi sert cette co-libération. Finalement, il serait particulièrement intéressant d'évaluer si ce système de « cotransmission » est perturbé dans divers contextes pathologiques, par exemple dans la schizophrénie. Beaucoup de travail en perspective.

Conclusion

Au profane, le parcours sinueux de la recherche fondamentale, et plus encore, celui de la transition ou du va-et-vient entre la recherche fondamentale et la recherche clinique sur les causes de la schizophrénie peu paraître interminable et d'une lenteur désespérante. À vrai dire, il l'est effectivement un peu ! Cependant, l'explosion de la recherche de base sur le sujet au cours des dernières vingt années donne espoir que de nouvelles pistes permettront de proposer autre chose que la « nième » version d'antagonistes du récepteur D2, et sauront attaquer plus directement les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Parmi ces nouvelles pistes, la compréhension de la plasticité structurale des neurones dopaminergiques ainsi que des subtiles relations entre la dopamine et le glutamate pourraient faire bonne figure, ou à tous les moins servir de tremplin vers de nouveaux modèles. Notons en terminant que près de 25 ans se sont écoulés entre la découverte des antipsychotiques et la découverte de leur action sur les récepteurs de la dopamine. L'identification moléculaire des récepteurs de la dopamine a suivi moins de 20 ans après. Il y a maintenant 16 ans que le récepteur D2 a été découvert. Comme dirait l'autre, « Si la tendance se maintient... ».

RÉFÉRENCES

- DAL BO, G., ST-GELAIS, F., DANIK, M., WILLIAMS, S., COTTON, M., TRUDEAU, STIP, E., TRUDEAU, L-E, 2005, Glycine and D-serine improve the negative symptoms of schizophrenia, *Evidenced Based Mental Health*, 8, 3, 82.
- LARUELLE, M., FRANKLE, W.G., NARENDRAN, R., KEGELES, L.S., ABI-DARGHAM, A., 2005, Mechanism of action of antipsychotic drugs : from dopamine D (2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation, *Clinical Therapy*, 27, Suppl A : S16-24.

- L.-E., 2004, Dopamine neurons in culture express VGLUT2 explaining their capacity to release glutamate at synapses in addition to dopamine, *Journal of Neurochemistry*, 88, 6, 1398-405.
- PARISH, C. L., STANIC, D., DRAGO, J., BORRELLI, E., FINKELSTEIN, D. I., HORNE, M. K., 2002, Effects of long-term treatment with dopamine receptor agonists and antagonists on terminal arbor size, *European Journal of Neurosciences*, 6, 5, 787-94.
- STIP, E., CHOUINARD, S., BOULAY, L. J., 2005, On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 2, 219-32.
- TRUDEAU, L-E, 2004, Glutamate co-transmission as an emerging concept in monoamine neuron function, *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, 29, 4, 296-310.

ABSTRACT

Antipsychotic drugs, dopamine and glutamate, a link to establish

More than 50 years after their discovery, we still know very little about the mechanism of action of antipsychotic drugs. Moreover, it is surprising to realize that we also know very little about the basic functioning of the neuronal systems that are targeted by such pharmacological agents in the central nervous system. In this brief commentary, we will address two major issues: first, we will consider the mechanisms of action of antipsychotic drugs and reach the conclusion that a better understanding of the structural plasticity induced by chronic administration of such agents in the brain is required. Second, we will highlight some of the peculiar properties of one of the neuronal populations targeted by antipsychotics, namely the neurons that produce the neurotransmitter dopamine. We will see that recent discoveries have demonstrated that such neurons are in some ways polygamous, producing and releasing not only dopamine, but also glutamate as a neurotransmitter. In the context of recent theories suggesting that schizophrenia involves perturbations of not only dopamine but also glutamate-mediated neurotransmission, these recent findings open new opportunities in our quest to explain the complicated interrelations between schizophrenia, dopamine and glutamate.

RESUMEN

Antipsicóticos, dopamina y glutamato, una relación por establecer

Más de 50 años después de su descubrimiento, sabemos todavía muy poco del mecanismo de acción de los agentes antipsicóticos. Por

otra parte, es sorprendente constatar que también sabemos muy poco de las cosas al respecto del funcionamiento normal de los sistemas de neurotransmisión que son el blanco de estas moléculas. En el marco de esta breve reflexión, abordaremos dos temas principales: por una parte, trataremos el modo de acción de los antipsicóticos a fin de llegar a constatar que es necesaria una mejor comprensión de la plasticidad estructural del cerebro inducida por los antipsicóticos. Por otra parte, develaremos el comportamiento misterioso de una de las poblaciones neuronales blanco de los antipsicóticos, es decir, las neuronas que producen el neurotransmisor dopamina. Veremos que los descubrimientos recientes han mostrado que estas neuronas son de cierta forma polígamas, que no sólo utilizan la dopamina sino también el glutamato como neurotransmisor. En el contexto de las teorías recientes, que sugieren que la esquizofrenia implica una perturbación a la vez de la neurotransmisión dopaminérgica y glutaminérgica, este descubrimiento presenta pistas nuevas en cuanto a las relaciones entre esquizofrenia, dopamina y glutamato.

RESUMO

Antipsicóticos, dopamina e glutamato, uma relação a estabelecer

Há mais de 50 anos após sua descoberta, ainda sabemos muito pouco sobre o mecanismo de ação dos agentes antipsicóticos. Por outro lado, é surpreendente constatar que também sabemos muito pouco a respeito do funcionamento normal dos sistemas de neurotransmissão que são escolhidos por estas moléculas. Dentro desta breve reflexão, abordaremos dois assuntos principais: por um lado, discutiremos o modo de ação dos antipsicóticos, a fim de chegar a uma constatação de que uma melhor compreensão da plasticidade estrutural do cérebro induzida pelos antipsicóticos é necessária. Por outro lado, esclareceremos sobre o comportamento misterioso de uma das populações neuronais buscadas pelos antipsicóticos, a saber, os neurônios que produzem o neurotransmisor dopamina. Veremos que descobertas recentes demonstraram que estes neurônios são, de alguma maneira, polígamos, utilizando não apenas a dopamina, mas também o glutamato como neurotransmisor. No contexto das teorias recentes que sugerem que a esquizofrenia implica em uma perturbação ao mesmo tempo da neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica, esta descoberta abre novas pistas quanto às relações entre esquizofrenia, dopamina e glutamato.