

## Action des neuroleptiques sur le taux en dopamine et en DOPAC du noyau caudé de rat<sup>1</sup>

On sait que les neuroleptiques sont subdivisés en 2 catégories suivant qu'ils agissent au niveau présynaptique (réserpine) ou postsynaptique (phénothiazines, butyrophanènes et dérivés)<sup>2,3</sup>.

Par ailleurs, les neuroleptiques incisifs, aux propriétés antipsychotiques marquées, affectent principalement le «turnover» de la dopamine (DA). De ce fait, ils augmentent la concentration d'acides phénoliques dérivés de la DA, le DOPAC et l'acide homovanillique (HVA)<sup>4,5</sup>. Ces résultats, obtenus chez le lapin, ont été réexaminés chez une autre espèce animale, le rat.

L'HVA n'est pas mesuré car sa concentration est trop faible (0,3 µg/g) pour le doser par les méthodes que nous possédonnons dans le même extrait que la DA et le DOPAC.

L'action des produits classiques, réserpine, chlorpromazine et halopéridol, a été complétée par un neuroleptique sédatif, la lévomépromazine et par un produit à plus longue durée d'action, le pimozide<sup>6</sup>. La prométhazine, phénothiazine non neuroleptique, a été utilisée comme substance de comparaison.

**Matériel et méthode.** Les neuroleptiques sont administrés par la voie i.p. à des rats de souche Wistar des 2 sexes d'un poids moyen de 225 g. Une lampe chauffante s'oppose à l'action hypothermante de certains produits. Les animaux sont décapités dans l'après-midi, une à 8 h après l'injection. Les noyaux caudés sont prélevés, refroidis sur la glace, pesés et homogénéisés dans de l'acétone acidifiée.

La technique de dosage de la DA et du DOPAC a été décrite antérieurement<sup>7,8</sup>. On administre les premières doses qui inhibent complètement le comportement d'auto-stimulation du rat<sup>9</sup>. Ces quantités sont reprises au Tableau I.

La prométhazine est utilisée à la dose de 20 mg/kg. L'analyse des moyennes est traitée de façon statistique par la méthode du *t* de Student. On choisit comme seuil de sécurité  $p < 0,05$ .

**Résultats.** Nous les avons résumés aux Figures 1 et 2. Ces dernières montrent que l'halopéridol, le pimozide, la chlorpromazine et la lévomépromazine ne modifient pas significativement la concentration de DA du noyau caudé mais bien celle de DOPAC. Ce métabolite double et même triple sous l'effet d'une seule dose. Après 8 h, les valeurs reviennent à leur ligne de base. Pour la lévomépromazine, cela s'observe déjà après 4 h. Le pimozide a une plus longue durée d'action que les autres substances.

Quant à la réserpine, à la différence des autres produits, elle diminue après 2 h le taux de DA pour une période prolongée (plus de 8 h) et celui de DOPAC 2 et 4 h après son administration. Les résultats obtenus avec la prométhazine sont repris au Tableau II.

Le Tableau montre que ce produit sédatif et anti-histaminique ne change pas de façon significative le taux de DA et de DOPAC.

L'étude des neuroleptiques sur le métabolisme de la DA nous a permis d'observer une variation saisonnière de

Tableau I. Doses de neuroleptiques utilisées

| Neuroleptiques  | Doses (mg/kg) |
|-----------------|---------------|
| Chlorpromazine  | 6,14          |
| Lévomépromazine | 6,81          |
| Halopéridol     | 0,16          |
| Pimozide        | 0,63          |
| Réserpine       | 0,63          |

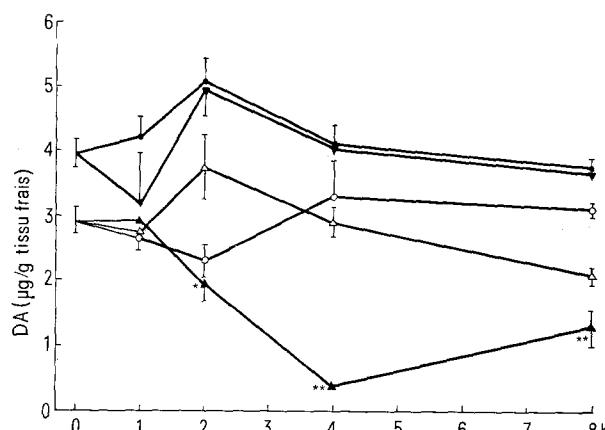


Fig. 1. Action des neuroleptiques sur la dopamine du noyau caudé de rat. Les animaux sont décapités 1, 2, 4 et 8 h après l'administration des produits. En abscisse: le temps en heures. En ordonnée: la concentration de DA en µg/g. Signification des symboles: halopéridol ( $\Delta$ ), pimozide ( $\blacktriangledown$ ), chlorpromazine ( $\circ$ ), lévomépromazine ( $\bullet$ ), réserpine ( $\blacktriangle$ ). Chaque point correspond à la moyenne de 4 à 7 rats ( $M \pm ES$ ) sauf pour les témoins où  $N = 13$  et 21. Les deux valeurs pour la DA des témoins sont dues à la variation saisonnière de cette amine. \* $p < 0,01$ . \*\* $p < 0,001$ .

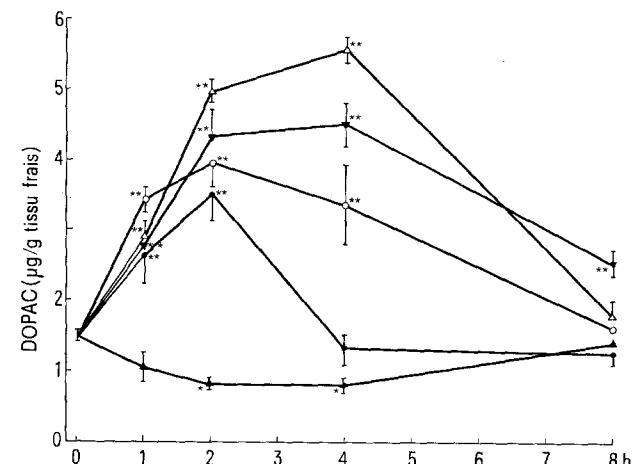


Fig. 2. Action des neuroleptiques sur le DOPAC du noyau caudé de rat. Signification des symboles: voir légende de la Figure 1. Chaque point correspond à la moyenne de 4 à 8 animaux ( $M \pm ES$ ) sauf pour les témoins où  $N = 33$ . \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,001$ .

<sup>1</sup> Ce travail fait partie d'une thèse de doctorat, Liège 1973. Une communication préliminaire a été faite à la Société belge de Physiologie et de Pharmacologie, Louvain, mai 1973.

<sup>2</sup> B. B. BRODIE, A. PLETSCHER et P. A. SHORE, *J. Pharmac. exp. Ther.* 116, 9 (1956).

<sup>3</sup> A. CARLSSON et M. LINDQVIST, *Acta pharmac. toxic.* 20, 140 (1963).

<sup>4</sup> N. E. ANDÉN, B. E. ROOS et B. WERDINIUS, *Life Sci.* 3, 149 (1964).

<sup>5</sup> B. E. ROOS, *J. Pharm. Pharmac.* 17, 820 (1965).

<sup>6</sup> J. BOBON, J. COLLARD, A. PINCHARD, L. GOFFIOUL, D. P. BOBON et A. DEVROYE, *Acta neurol. belg.* 68, 137 (1968).

<sup>7</sup> J. GÉRARDY, N. QUINAUX et A. DRESSE, *Experientia* 27, 112 (1971).

<sup>8</sup> J. GÉRARDY et A. DRESSE, *Experientia* 27, 1315 (1971).

<sup>9</sup> A. DRESSE, *These*, Liège 1967, p. 133.

cette monoamine, les moyennes estivales étant statistiquement supérieures aux moyennes hivernales. Pour le DOPAC, il n'y a pas de différence significative (Tableau III).

**Discussion.** L'halopéridol, le pimozide, la chlorpromazine et la lévomépromazine augmentent la quantité de DOPAC du noyau caudé. Il existe un parallélisme étroit entre la durée de cette augmentation et celle de l'action sur le comportement d'autostimulation<sup>9</sup>.

Le pimozide, neuroleptique à action prolongée<sup>6,10</sup>, provoque encore 8 h après l'administration un accroissement du taux de l'acide phénolique. Dans un ordre d'importance décroissant, nous trouvons pour cette augmentation de DOPAC en premier lieu, l'halopéridol, ensuite le pimozide et la chlorpromazine, enfin la lévomépromazine. Nous remarquons donc que ce sont les neuroleptiques les plus antipsychotiques qui sont les plus aptes à provoquer l'élévation du métabolite de la DA dans le noyau caudé.

La réserpine est un cas particulier, elle diminue dans une large mesure la DA, ce qui est bien connu et d'une façon moins importante le DOPAC ( $p < 0,05$ ). Ce dernier point peut paraître paradoxal si l'on considère le mécanisme d'action admis généralement pour cet alcaloïde: à savoir un blocage de l'incorporation des monoamines dans les granules de réserve avec comme conséquence une augmentation des métabolites acides due à l'action de la monoamine oxydase (MAO) et d'une aldéhyde déshydrogénase. Il devrait y avoir, d'après cette affirmation, une augmentation du DOPAC et non une diminution, ce quid'ailleurs a été démontré chez le lapin et la souris<sup>11,12</sup>.

Ces divergences peuvent s'expliquer par des différences de métabolisation suivant les espèces. On a, en effet, démontré que la réserpine inhibait l'aldéhyde déshydrogénase du cerveau de rat<sup>13</sup>. Cela peut expliquer une diminution du DOPAC et un déplacement vers la formation de métabolites alcooliques<sup>14</sup>. Des résultats analogues de plus longue durée ont été signalés<sup>15</sup>. Les doses de réserpine utilisées par ces auteurs sont néanmoins supérieures à 0,63 mg/kg.

La prométhazine qui nous sert de témoin ne modifie pas la désamination de la DA comme le prouve son manque d'action sur le DOPAC. Sa formule chimique est cependant très proche de celle de la chlorpromazine. On peut

rapprocher ces résultats d'autres obtenus avec différents médicaments psychotropes qui sont sans action sur le «turnover» de la DA<sup>16</sup>.

Le dosage du DOPAC est donc intéressant dans l'étude pharmacodynamique des neuroleptiques et des substances apparentées. Néanmoins, l'augmentation de ce métabolite n'est pas totalement spécifique de cette classe de substances. D'autres psychotropes parmi lesquels la morphine possèdent également dans certaines conditions, la faculté d'éléver l'acide phénolique dans le noyau caudé. Cet agent a la possibilité de provoquer la catalepsie chez l'animal et il est probable qu'il existe une relation entre l'augmentation du taux de DOPAC et la propension d'une substance pharmacologique à produire de la catalepsie.

Le «pool» du DOPAC se situant au niveau présynaptique<sup>12</sup>, nous démontrons un effet important – direct ou indirect – des neuroleptiques à ce niveau. Quant à la variation saisonnière de la DA, sa cause nous échappe à l'heure actuelle. Il ne semble pas que les variations de température puissent intervenir dans cette adaptation<sup>17</sup>. Il serait intéressant de voir si les autres monoamines du cerveau subissent de semblables variations saisonnières comme certaines le font de façon circadienne<sup>18,19</sup>.

Signalons que récemment certains auteurs ont observé une variation saisonnière de la teneur en acétylcholine dans le cerveau de lapin<sup>20</sup>.

Le DOPAC, par contre, ne varie pas, preuve que le «turnover» de l'amine n'est pas modifié sous l'influence des saisons.

**Summary.** The action of 5 neuroleptics and of a sedative drug on the content of dopamine (DA) and DOPAC in the rat caudate nucleus has been investigated. The neuroleptics, haloperidol, pimozide, chlorpromazine, levomepromazine, increase the DOPAC amount significantly, while the DA remains unchanged. Reserpine significantly decreases DA but also weakly the DOPAC level. Promethazine has no effect upon the DA and DOPAC level. A seasonal variation of the DA content has also been observed. The duration of the neuroleptic action on DOPAC parallels selfstimulation behaviour. A presynaptic action of these drugs may be implied in the DOPAC increase.

J. GÉRARDY et A. DRESSE<sup>21</sup>

Tableau II.

| Temps (h) | Dopamine         | DOPAC            | P  |
|-----------|------------------|------------------|----|
| 0         | 3,96 ± 0,22 (21) | 1,46 ± 0,07 (33) | —  |
| 1         | 3,30 ± 0,67 (4)  | 1,02 ± 0,12 (5)  | NS |
| 2         | 3,31 ± 0,28 (7)  | 1,57 ± 0,25 (8)  | NS |
| 4         | 3,56 ± 0,70 (7)  | 1,46 ± 0,22 (6)  | NS |

Moyenne ± erreur-type (M ± ES); () N, nombre d'essais; NS, non significatif par le *t* de Student.

Tableau III.

|          | Eté              | Hiver            | P     |
|----------|------------------|------------------|-------|
| Dopamine | 3,96 ± 0,22 (21) | 2,92 ± 0,21 (13) | <0,01 |
| DOPAC    | 1,39 ± 0,14 (14) | 1,51 ± 0,07 (19) | NS    |

Moyenne ± erreur-type; () N, nombre d'essais; NS, non significatif par le *t* de Student.

*Laboratoire de Pharmacologie, Université de Liège,  
32, Boulevard de la Constitution,  
B-4000 Liège (Belgique), 28 November 1973.*

- 10 P. A. J. JANSSEN, C. J. E. NIEMEIJERS, K. H. L. SCHELLEKENS, A. DRESSE, E. M. LENARTS et A. PINCHARD, *Arzneimittel Forsch.* 18, 261 (1968).
- 11 N. E. ANDÉN, B. E. ROOS et B. WERDINIUS, *Life Sci.*, 2, 319 (1963).
- 12 S. ROFFLER-TARLOV, D. F. SHARMAN et P. TEGERDINE, *Br. J. Pharmac.* 42, 343 (1971).
- 13 M. B. H. YOUSDIM et M. SANDLER, *Eur. J. Pharmac.* 4, 105 (1968).
- 14 M. SANDLER et M. B. H. YOUSDIM, *Nature*, Lond. 217, 771 (1968).
- 15 H. C. GULDBERG et O. J. BROCH JR., *Eur. J. Pharmac.* 13, 155 (1971).
- 16 M. DA PRADA et A. PLETSCHER, *J. Pharm. Pharmac.* 18, 628 (1966).
- 17 M. BEAUVALLET, *Actual. pharmac.* 27e série, 15 (1962).
- 18 A. H. FRIEDMAN et C. A. WALKER, *J. Physiol.*, Lond. 197, 77 (1968).
- 19 D. J. REIS et R. J. WURTMAN, *Life Sci.*, part 1, 7, 91 (1968).
- 20 M. MONNIER et B. HERKERT, *Neuropharmacology* 11, 479 (1972).
- 21 Remerciements. Les auteurs remercient Mme G. CAJGFLINGER-WENRIC pour son aide technique efficace. Les firmes Specia (lévomépromazine), Janssen Pharmaceutica (halopéridol et pimozide) et Ciba-Geigy (réserpine) sont également remerciées pour le don de ces produits.