

## Action de l'Halopéridol sur le métabolisme oxydatif de la dopamine dans le noyau caudé du rat

Dans le cadre de recherches sur le mécanisme d'action des neuroleptiques, nous avons étudié l'action d'un des plus puissants représentants de ce groupe, l'Halopéridol (R 1625)<sup>1</sup>, sur le taux de dopamine (DA) et d'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) dans le noyau caudé du rat. Ce travail fait suite à la mise au point d'un dosage quantitatif<sup>2</sup>.

ANDEN et al.<sup>3</sup> avaient montré une augmentation du DOPAC et de l'acide homovanillique (HVA), dérivés acides phénoliques de la dopamine, dans le striatum du lapin, après une dose unique d'Halopéridol; le taux de DA n'est pas influencé par ce neuroleptique<sup>4</sup>.

Dans ce travail, nous avons injecté des doses croissantes de R 1625 afin d'établir une relation entre la dose et l'effet observé. L'HVA n'a pas été dosé, sa concentration dans le noyau caudé du rat étant inférieure à la limite de sensibilité de notre méthode<sup>5</sup>.

**Matériel et méthode.** Nous avons réparti, par groupes de 5, des rats mâles de la souche Wistar, d'un poids moyen de 200 g. L'Halopéridol dissous dans l'acide tartrique 0,01 M est injecté par voie i.p. 2 h avant la mort. Les rats sont

maintenus à 30°C pour compenser l'action hypothermizante du produit, surtout aux doses supérieures à 0,5 mg/kg; leur décapitation se situe toujours au même moment de la journée. Les deux noyaux caudés sont prélevés rapidement sur de la glace, pesés et homogénéisés.

La méthode employée antérieurement<sup>2</sup> a été légèrement modifiée: nous ajoutons un entraîneur («carrier») de DA et de DOPAC lors de la chromatographie; ce carrier (0,1 µg de chaque produit) est retranché des résultats. Ce procédé nous a permis d'augmenter la reproductibilité. L'excédent de l'extrait chlorhydrique est eméagant chromatographié. Après révélation, on évalue de façon visuelle l'intensité des taches obtenues en les comparant à une échelle témoin, ce qui nous donne un contrôle supplémentaire. Les valeurs quantitatives mesurées n'ont pas été corrigées du pourcentage de récupération (67,2% en moyenne pour DA et 60,2% pour DOPAC).

Six doses différentes d'Halopéridol ont été choisies en tenant compte de l'effet inhibiteur sur le comportement d'autostimulation<sup>6</sup>. Elles sont indiquées sur les Figures 1 et 2.

**Résultats et discussion.** La DA ne subit pas de modification statistiquement significative sous l'action du R 1625. On observe une tendance à l'augmentation pour les doses faibles (utilisées en clinique psychiatrique) et une légère diminution aux doses supérieures à 1,25 mg/kg (Figure 1). Par contre, le taux de DOPAC est fortement augmenté après une injection d'Halopéridol. Le maximum d'augmentation se situe à 0,16 mg/kg, première dose qui produit une inhibition complète du comportement d'autostimulation<sup>6</sup> (Figure 2).

Nous observons ainsi un parallélisme étroit entre les doses d'Halopéridol qui modifient le métabolisme de la dopamine et celles qui influencent un comportement sensible à l'action des neuroleptiques.

Nos résultats peuvent s'interpréter par les théories actuelles concernant le mécanisme d'action des neuroleptiques. Elles envisagent un blocage post-synaptique des récepteurs dopaminergiques au niveau du système nigrostrié<sup>7</sup>. Il en résulte, par effet «feed-back», une augmentation de la synthèse de la DA et de son métabolite, le DOPAC. Nos conditions expérimentales ne permettent cependant pas d'exclure une action possible du neuroleptique au niveau présynaptique.

**Summary.** The action of Haloperidol on the content of dopamine and 3-4 dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the rat caudate nucleus has been examined. At doses which inhibit self-stimulation behaviour, dopamine remains unchanged, while DOPAC increases significantly. These results may be interpreted by the present theories relative to the mechanism of action of neuroleptic drugs.

J. GÉRARDY et A. DRESSE

*Institut de Thérapeutique expérimentale,  
Université de Liège, Boulevard de la Constitution 32,  
B-4000 Liège (Belgique), 28 May 1971.*

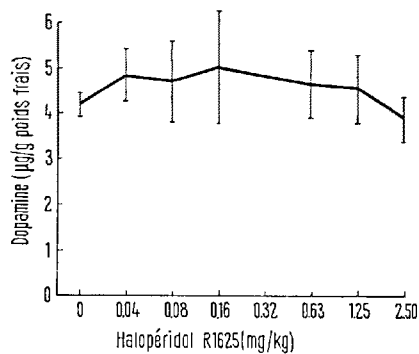


Fig. 1. Effet de différentes doses d'Halopéridol (R 1625) sur la Dopamine du noyau caudé de rat ( $M \pm DS$ ).

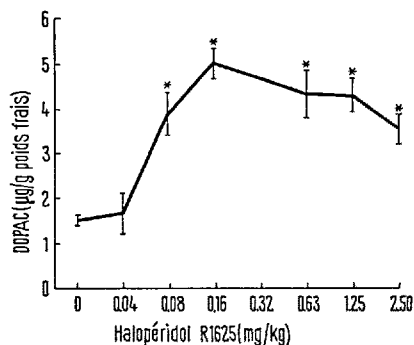


Fig. 2. Action de l'Halopéridol (R 1625) sur le DOPAC du noyau caudé de rat ( $M \pm DS$ ,  $P < 0,001$ ).

<sup>1</sup> Nous remercions le Dr. P. JANSSEN qui nous a fourni l'Halopéridol.  
<sup>2</sup> J. GÉRARDY, N. QUINAUX et A. DRESSE, *Experientia* 27, 112 (1971).  
<sup>3</sup> N. E. ANDEN, B. E. ROSS et B. WERDINIUS, *Life Sci.* 3, 149 (1964).  
<sup>4</sup> A. CARLSSON et M. LINDQVIST, *Acta Pharmac. Toxic.* 20, 140 (1963).

<sup>5</sup> B. WERDINIUS, *Acta Pharmac. Toxic.* 25, 18 (1967).

<sup>6</sup> A. DRESSE, Contribution expérimentale à l'étude du mécanisme d'action des neuroleptiques, Thèse, Liège 1967, p. 133.

<sup>7</sup> D. P. BOBON, P. A. J. JANSSEN et J. BOBON, *The Neuroleptics*, Proceedings of the Interdisciplinary Week on Neuroleptics, Liège, 1969 (S. Karger, Bâle 1970), p. 190.