



INSTITUT DE FRANCE  
**Académie des sciences**

---

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007*  
*Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005*

**Les neurones dopaminergiques,  
porte d'entrée vers une psychopathologie expérimentale**  
**Michel Le Moal**

Je ressens aujourd'hui encore, après un an et demi de présence et de travail parmi vous déjà, le très grand honneur de voir mes travaux reconnus par votre Compagnie. J'ai eu le bonheur d'avoir été entouré tout au long de ma carrière, dans laquelle je me suis d'ailleurs engagé assez tard, par une pléiade de collaborateurs et d'élèves particulièrement brillants. Ils m'ont beaucoup appris et je sais ce que je leur dois.

Il n'était pas banal pour un jeune neuropsychiatre en formation dans les années 1960 de vouloir faire de la recherche en psychiatrie, une discipline en marge de la médecine. Je devais cette vocation à l'un de mes maîtres du corps de médecine navale auquel j'appartenais, je veux parler d'Henri Laborit, co-découvreur en 1954 du premier psychotrope curatif, la chlorpromazine. L'introduction en psychiatrie de cette molécule mythique fut à l'origine de la psychopharmacologie clinique. Mais j'étais en cette période bien plus fasciné par cette autre révolution qui allait fournir à la psychiatrie le modèle médical tant attendu, à savoir la découverte en 1964 des neurones aminergiques et plus généralement des transmissions chimiques. En effet cette découverte fut vite suivie d'une hypothèse pathogénique, lorsqu'il fut démontré que ces neurones étaient les sites d'action des molécules thérapeutiques. Ainsi naissait la neuropharmacologie, neurochimie et bientôt moléculaire, et vous connaissez l'aura internationale de l'école française, avec Jacques Glowinski, qui fut pour moi un mentor, Bernard Roques, Jean-Charles Schwartz, Joël Bockaert et bien d'autres.

La question posée en ces années 60-70 était donc celle de l'existence d'une possible relation physiopathologique impliquant les circuits aminergiques dans les maladies mentales. Cependant le raisonnement passant par les modalités d'action des psychotropes reposait sur un syllogisme. En raison de ma formation, et avec l'aide de J. Glowinski d'ailleurs, je choisis une voie complémentaire, plus fonctionnelle et comportementale. Je me suis donc proposé de mettre en évidence les symptômes résultant des lésions sélectives de chacune des voies dopaminergiques qui régulaient les régions limbiques et corticales. Je m'inspirais en cela du modèle dominant de l'époque, celui de la maladie de Parkinson et de l'atteinte des neurones à dopamine nigrostriataux. Ce fut alors une longue période de mise au point de modèles animaux pertinents et de description des dysharmonies et perturbations cognitives et

comportementales. Je cite par exemple les troubles de l'attention après la lésion des systèmes dopaminergiques cortico-frontaux, l'atteinte des processus de récompense et de plaisir après celle des systèmes ventro-striataux, des régulations émotionnelles après celle des systèmes septaux. Je décrivais également un syndrome spécifique après la lésion globale des corps cellulaires dopaminergiques. Enfin, avec mes collaborateurs, nous montrions que ces modules de projection dopaminergiques étaient fonctionnellement interconnectés à la manière d'un vaste réseau doté de subtiles balances et d'inter-régulations, ce qui constituait un bel exemple de fonctionnement intégré du cerveau. Globalement cette approche avait un nom : la neurobiologie du comportement, celui de mon laboratoire CNRS de l'époque. Cette approche consistait à modifier ou détruire des structures cérébrales pour décrire les conséquences lésionnelles en termes comportementaux. En vérité tout ceci s'avérait peu pertinent au regard d'une physiopathologie des syndromes psychiatriques, aussi je décidais au début des années 1980 d'inverser la problématique.

Cette seconde séquence fut possible en raison de la création d'une unité de recherche à l'INSERM, procédure propice aux réévaluations thématiques. Il s'agissait cette fois de partir d'un mécanisme comportemental adaptatif et de rechercher les régulations neuronales corrélées avec sa réalisation ou avec son échec. Il s'agissait d'une approche psychobiologique de l'adaptation et des désadaptations face aux contraintes d'un environnement physique et social. Nous avons de multiples méthodes d'investigation *in vivo*, par exemple neurochimiques, électrochimiques ou électrophysiologique, qui permettaient de capter en temps réel les relations entre conduites et réactivités cérébrales, Je ne faisais que suivre la voie ouverte par mon maître Pierre Karli qui avait démontré à propos d'une conduite complexe, l'agression, la nécessité de prendre en compte l'histoire du sujet, les différences individuelles, les influences environnementales et sociales afin d'analyser d'une manière cohérente le comportement des animaux. Il fallait aussi étudier dans le fonctionnement neuronal les mémoires de ce que Pierre Karli a appelé les dimensions bio-psycho-sociales. L'unité de recherche prenait donc pour thème central l'étude des déterminants biologiques, émotionnels et cognitifs de l'adaptation et de ses pathologies. Je démontrais que les sujets différaient quant à leurs capacités d'ajustement face à des situations stressantes précises, et mettais en évidence les reflets neurobiologiques et neuroendocriniens de ces différences, inhérents ou acquis. En étudiant les animaux longitudinalement, dans une perspective vie entière de la période prénatale à la mort, je différenciais les sujets selon qu'ils présentaient ou non des fonctions altérées avec l'âge et démontrais le pourquoi biologique de ces différences. En observant que les animaux avaient naturellement une sensibilité et une appétence différentes aux drogues d'abus, nous montrions que cette vulnérabilité plus ou moins importante reposait sur des différences neurobiologiques précises. Ces modèles étaient bien des reflets du monde réel.

Ces exemples, parmi d'autres, ont nourri une réflexion qui m'a permis ces quinze dernières années de jeter les bases d'une possible Psychopathologie expérimentale. Cette discipline repose sur trois critères. Tout d'abord il convient d'élaborer une recherche en laboratoire reposant sur des modèles qui sont le reflet du monde réel et de la symptomatologie clinique. Ensuite il faut prendre en compte l'importance fondamentale des différences inter-individuelles, cerner leurs origines, puis rechercher en quoi des traits fonctionnels reflètent des modalités particulières du fonctionnement du cerveau. À l'arrière plan nous sommes confrontés aux relations entre génétique et environnement. Enfin il faut explorer les diverses origines d'une vulnérabilité. Il est impérieux de comprendre comment des environnements de plus en plus délétères sélectionnent des fonds génétiques vulnérables qui favoriseront le passage du normal au pathologique. J'ai concentré mes recherches ces quinze dernières

années aux processus addictifs et à comprendre pourquoi de nombreux sujets consomment des drogues et très peu deviennent dépendants, et comment s'effectue le passage à la maladie, en particulier à analyser les mécanismes épigénétiques sous-jacents. Les problématiques nous imposent de travailler sur des temps longs : après dix ans d'efforts mes collaborateurs ont enfin publié le premier modèle animal répondant aux critères de la clinique humaine.

J'ai reconstitué pour vous un parcours scientifique devenu apparemment logique mais je vous ai en cela peut être abusé. Je crois que ma vocation et mon projet de départ ont bien existé. L'arrivée, bien plus tard, paraît en cohérence avec le projet. Entre ces deux points le parcours s'organise en raison, car raison il y a, de forces peu conscientes. Mais cette reconstruction logique est au fond banale. J'aime donner au jeune doctorant qui commence à rédiger sa thèse, pour méditation, une réflexion d'un grand penseur, un génie, Henri Bergson à propos de deux autres génies : " L'introduction à la médecine expérimentale " est un peu pour nous ce que fut, pour le XVII<sup>e</sup> et le XVIII<sup>e</sup> siècles, le " Discours de la méthode ". Dans un cas comme dans l'autre nous nous trouvons devant un homme de génie qui a commencé par faire de grandes découvertes et qui s'est demandé ensuite comment il fallait s'y prendre pour les faire : démarche paradoxale en apparence et pourtant seule naturelle, la manière inverse de procéder ayant été tentée beaucoup plus souvent et n'ayant jamais réussi.