

Dopamine

Emmanuelle Apartis

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
Service de Physiologie, Hôpital Saint-Antoine
&UR6 UPMC, Pitié-Salpêtrière
emmanuelle.apartis@sat.aphp.fr

Dopamine

- **Physiologie des systèmes dopaminergiques**
 - Voies dopaminergiques centrales
 - Les groupes cellulaires DA
 - Les voies DA et aires de projection
 - Les grandes fonctions contrôlées par les systèmes DA centraux
 - Synapse dopaminergique
 - Fonctionnement de la synapse DA
 - Méthodes d'étude des systèmes DA
 - Animal : méthodes morphologiques et fonctionnelles
 - Homme : imagerie fonctionnelle
 - Dysfonctionnement et manipulations pharmacologiques de la synapse DA

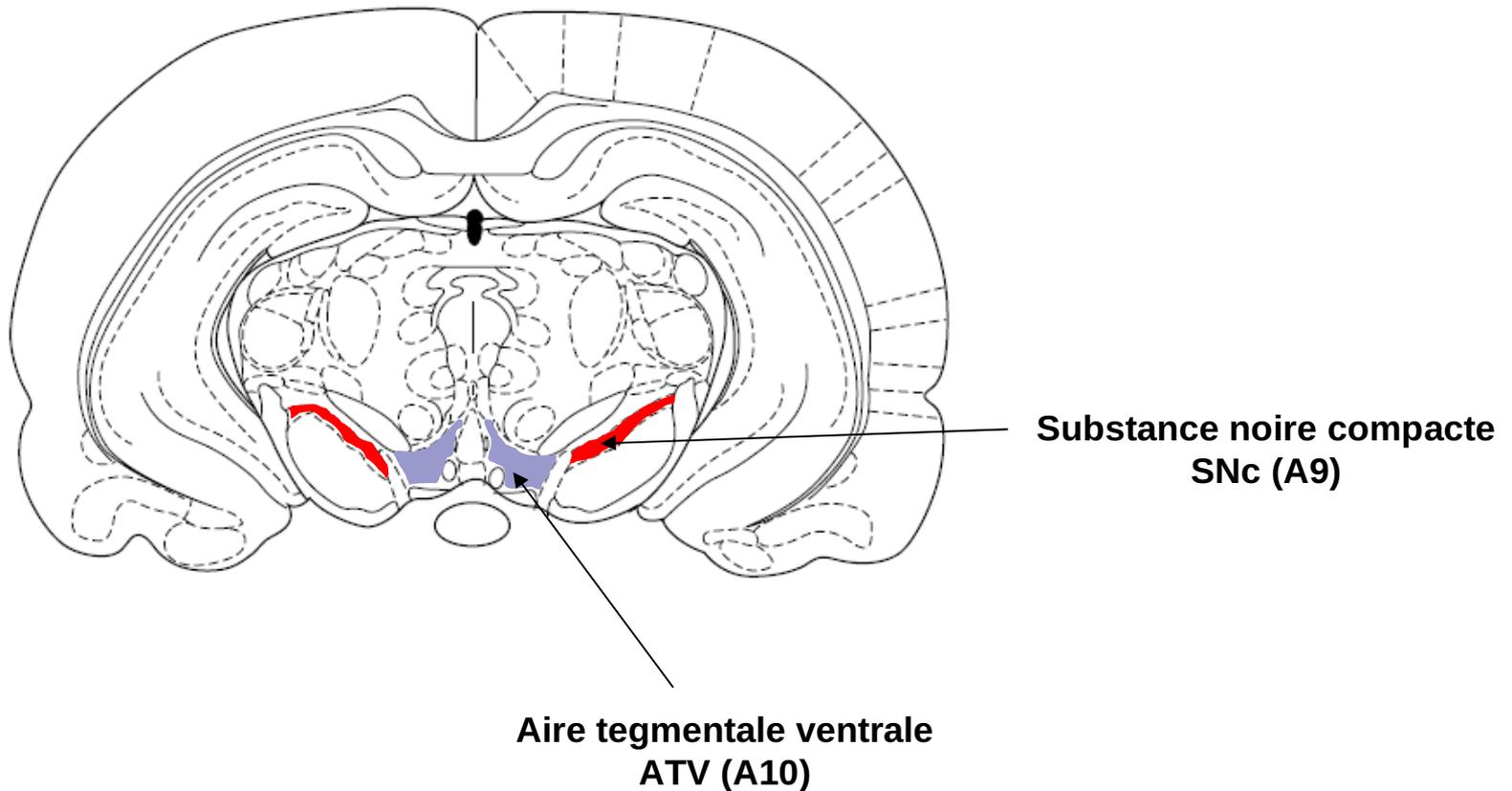


Voies dopaminergiques centrales

1. Groupes cellulaires DA

Mésencéphale	
A8	Aire rétro rubrale
A9	Substance noire compacte
A10	Aire tegmentale ventrale
Diencéphale	
A11	Hypothalamus ventral
A12	Noyau arqué de l'hypothalamus
A13	Hypothalamus dorsal
A14	Noyau périvericulaire
Rétine	
Interneurones	Cellules amacrines
Bulbe olfactif	
Interneurones	Cellules périglomérulaires

Coupe coronale Mésencéphale de rat

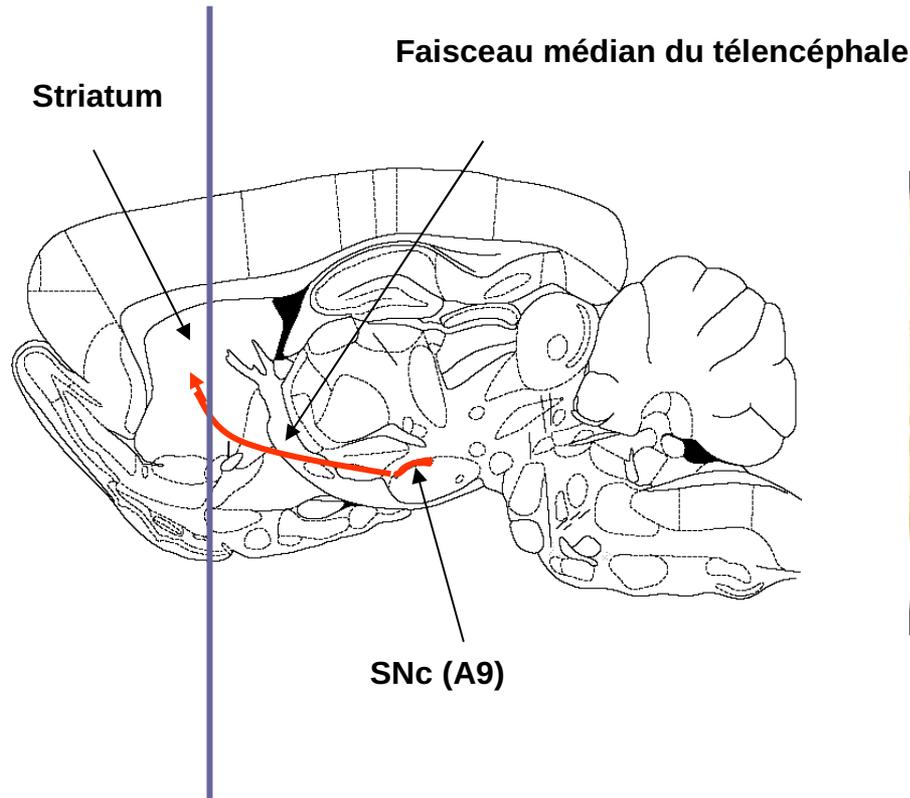


2. Voies DA et aires de projection

- Voie nigro-striée
- Voie méso-limbique
- Voie méso-corticale
- Voie tubéro-infundibulaire

Voie nigro-striée

Axones fins non myélinisés



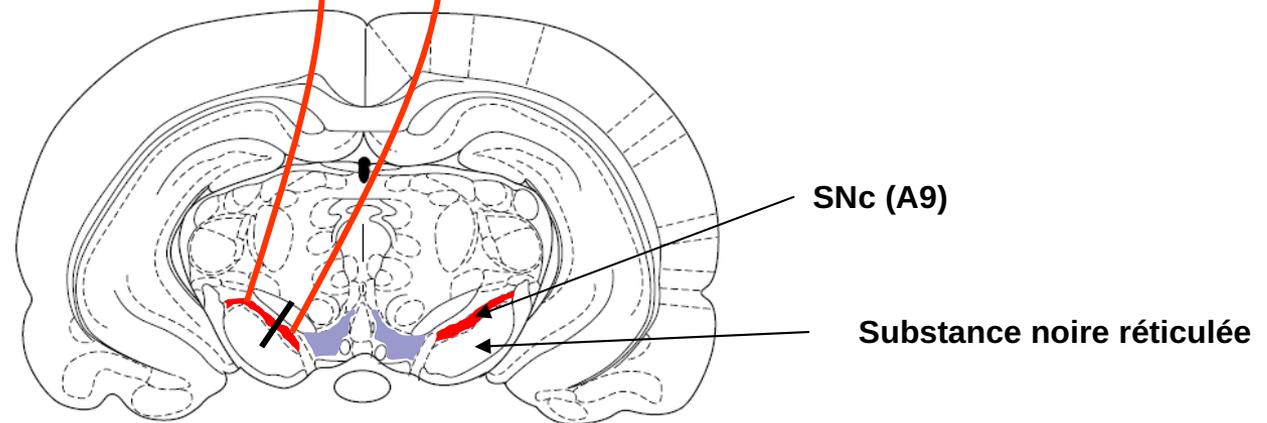
Striatum



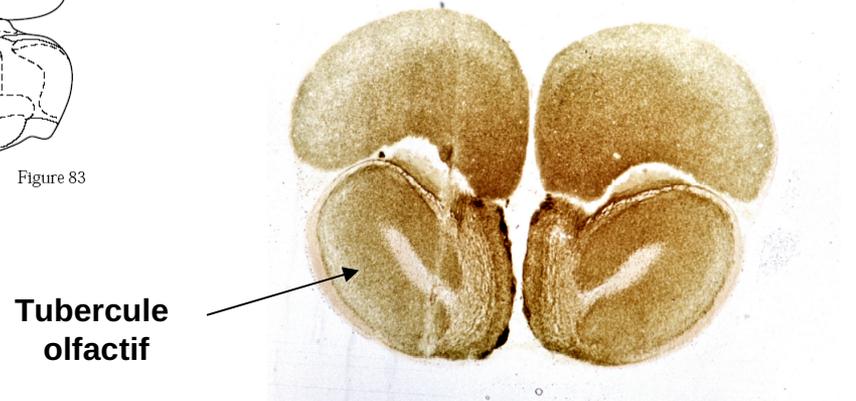
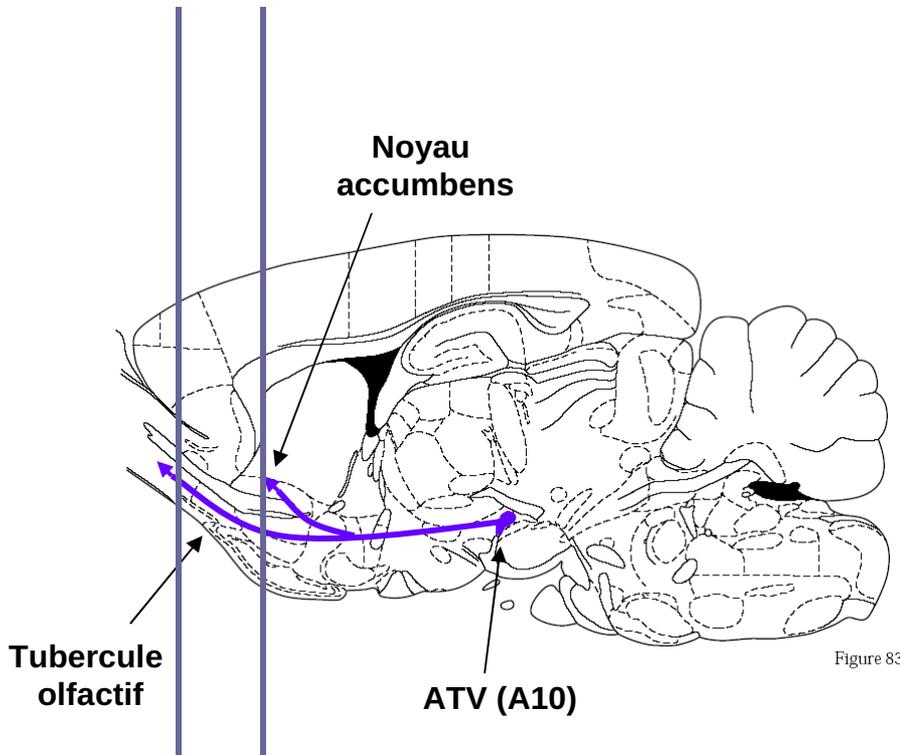
Coupe coronale, Atlas de paxinos et Watson, rat

Immunohistochimie de la ChAT

« Somatotopie » de la voie nigro-striée



Voie méso-limbique

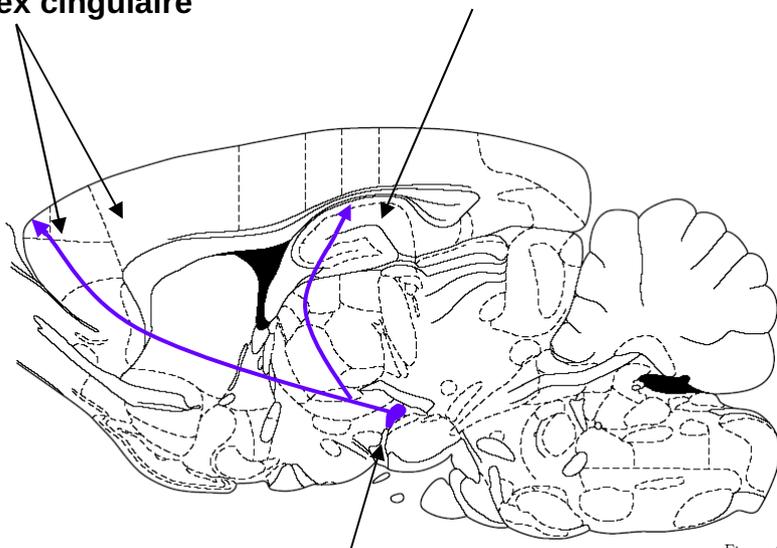


Coupes coronales, Atlas de Paxinos et Watson, rat

Voie méso-corticale

Cortex préfrontal
Cortex cingulaire

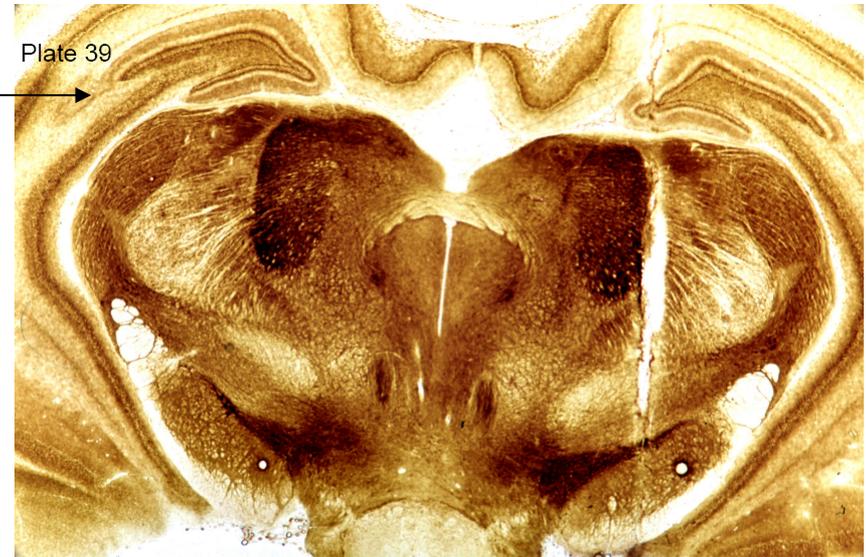
Hippocampe



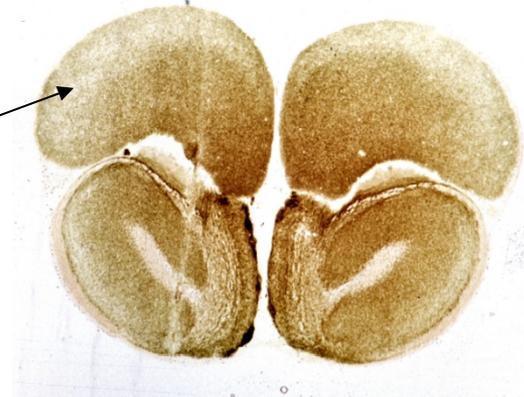
ATV (A10)

Figure 83

Cortex préfrontal



Coupes coronales, Atlas de Paxinos et Watson, rat





Voie tubéro-infundibulaire

- Noyau arqué de l'hypothalamus
- Projetant vers l'hypophyse

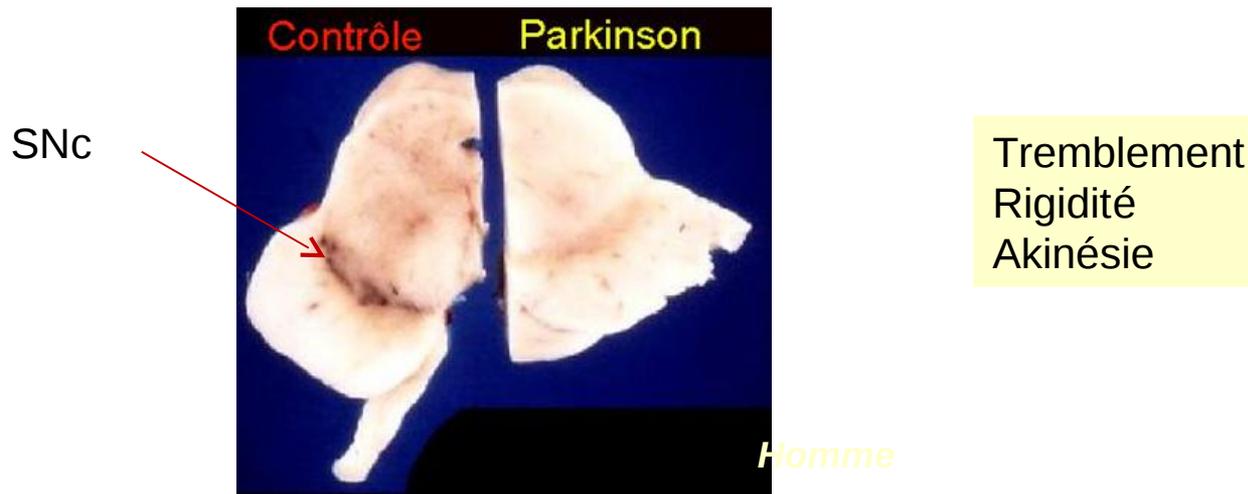
3. Les grandes fonctions contrôlées par les systèmes DA

- Fonctions motrices
- Fonctions cognitives et motivationnelles
- Autres fonctions non motrices

Fonction centrale	Système DA impliqué
Thermorégulation	Périvertriculaire-préoptique
Faim/soif/ régulation PA	Incerto-hypothalamique
Motricité	Nigro-strié
Attention, mémoire	Méso-cortical
Émotion, motivation, récompense	Méso-limbique
Sécrétion de prolactine et GH	Tubéro-infundibulaire
Vision	Cellules amacrines rétiniennes
Olfaction	Cellules périglomérulaires du bulbe olfactif

Voie nigro-striée

- Contrôle moteur
- Implication dans la physiopathologie de la Maladie de Parkinson (MP)
 - Perte progressive des neurones dopaminergiques





Voie méso-limbique

- Régulation émotions et motivation
- Mécanismes de récompense
- Renforcement positif des comportements apportant du plaisir

Voie méso-corticale

- Mémorisation et attention

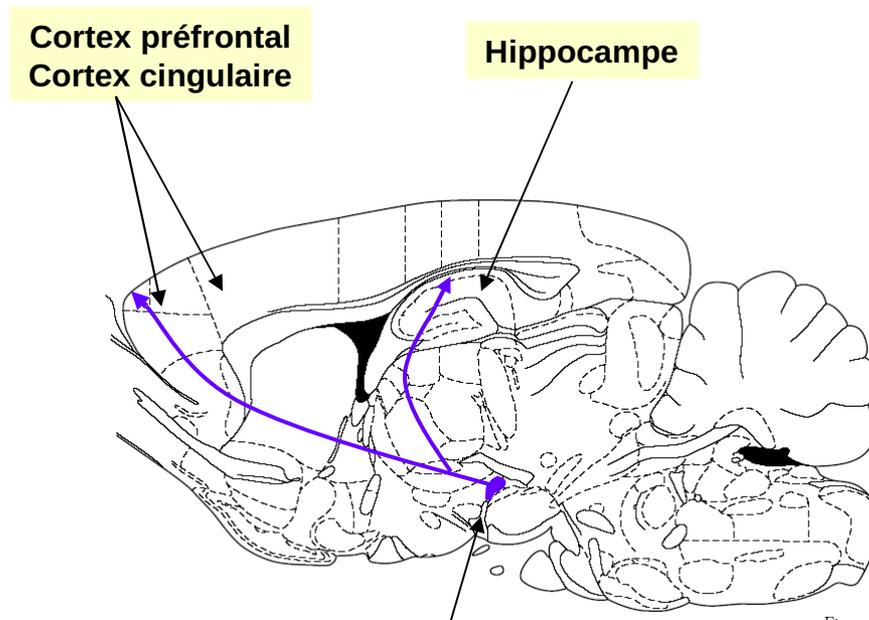


Figure 83

ATV (A10)



Voie tubéro-infundibulaire

- Fonction endocrinienne
 - Inhibition de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse



Synapse dopaminergique

1. Fonctionnement de la synapse DA

- Synthèse de la DA
- Métabolisme de la DA
- Stockage
- Libération
- Action sur les récepteurs post-synaptiques
- Recapture

Synthèse de la dopamine

- L-tyrosine: AA précurseur
- Transport actif sang/ barrière hémato-encéphalique
- Capture par le neurone
- Cytoplasmique
- TH spécifique des neurones catécholaminergiques
- Action lente de la TH: facteur limitant de la synthèse
- L'activité de la TH est régulée par son état de phosphorylation
- La phosphorylation de la TH est stimulée par le potentiel d'action

Traitement de la MP par la L-dopa

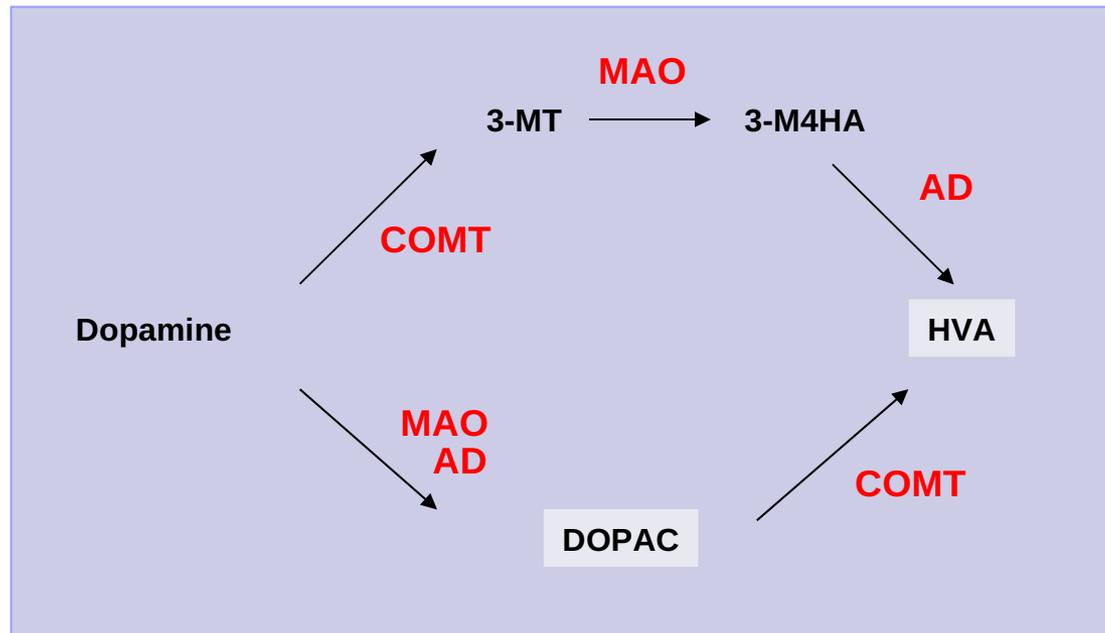


L-Dopa : L-dihydroxyphenylalanine

TH : Tyrosine hydroxylase

DDC : Dopa décarboxylase

Métabolisme de la dopamine



Enzymes

MAO : Mono-amine-oxydase

COMT: Catéchol-o-méthyltransférase

AD : Aldéhyde déshydrogénase

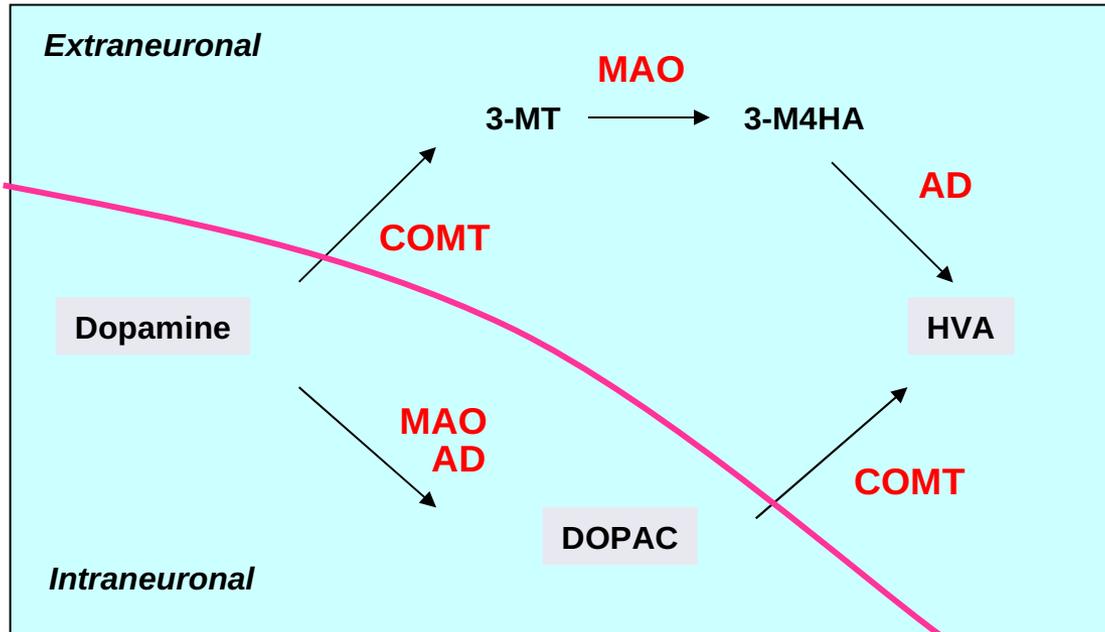
Métabolites

3-MT : 3-méthoxytyramine

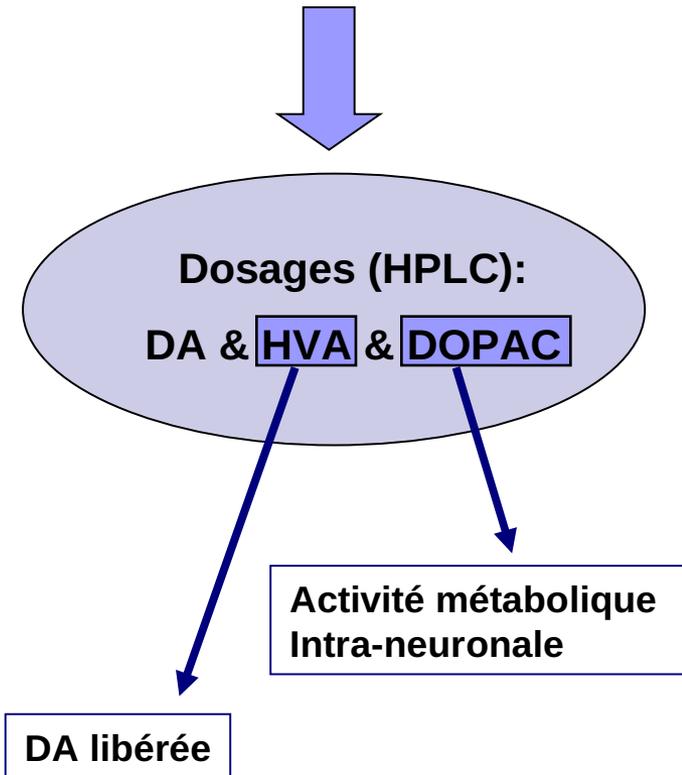
DOPAC: acide dihydroxyphénylacétique

HVA : acide homovanillique

Métabolisme de la dopamine



Evaluation de l'activité DA



MAO : neurone DA et glie

COMT: glie

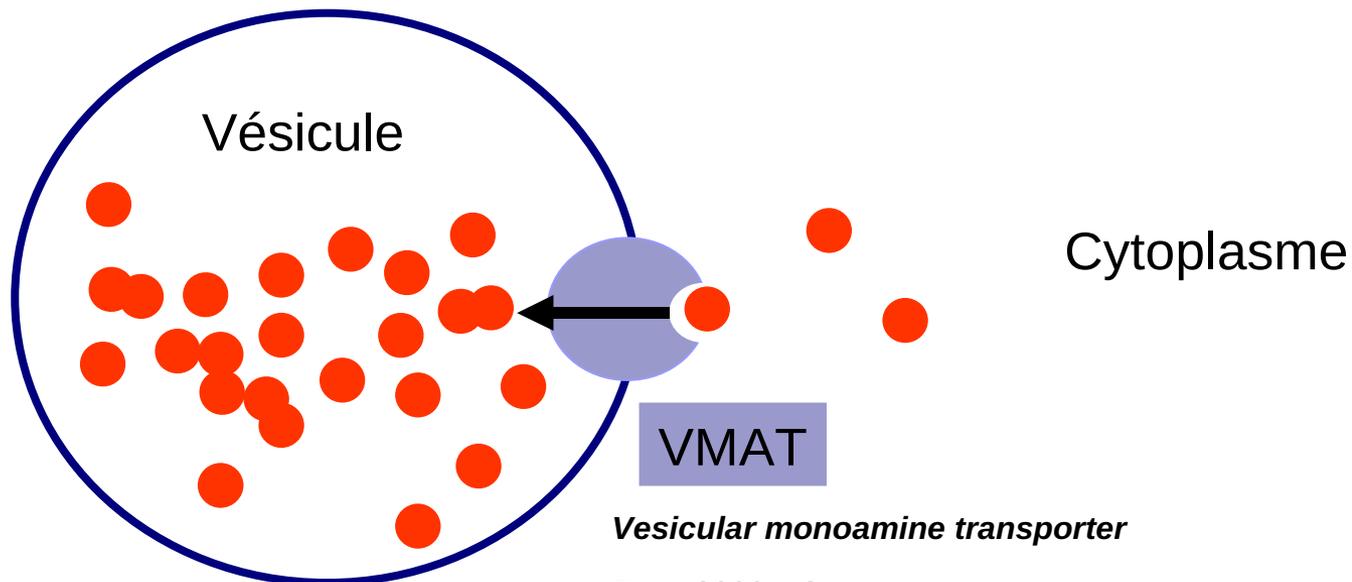
DA : intra☉ et extra☉

DOPAC : intra☉

HVA : extra☉

Stockage de la DA

- Dans les vésicules synaptiques
 - Protection vis-à-vis de la MAO mitochondriale
 - Libération quantique de la DA dans la terminaison axonale
- Transporteur vésiculaire de la DA : VMAT (transport actif)
- VMAT : Marqueur morphologique et fonctionnel des neurones DA



Libération de la DA

■ Libération axonale

- Potentiel d'action
- Ouverture des canaux Ca^{++} voltage-dépendants
- Entrée calcique
- Exocytose des vésicules synaptiques

Neurone
post-synaptique

The diagram shows a blue arrow pointing from the 'Libération axonale' section to a light purple oval labeled 'Neurone post-synaptique'.

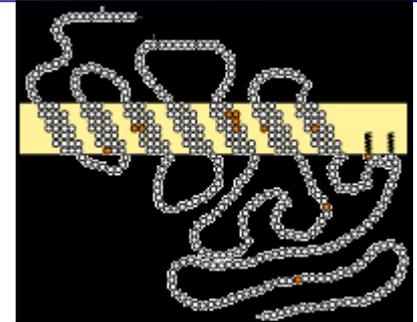
■ Libération dendritique

- Stockage dans le réticulum endoplasmique
- Dépendante du Ca^{++}

Autorégulation
DA

The diagram shows a blue arrow pointing from the 'Libération dendritique' section to a yellow oval labeled 'Autorégulation DA'.

Action sur les récepteurs dopaminergiques



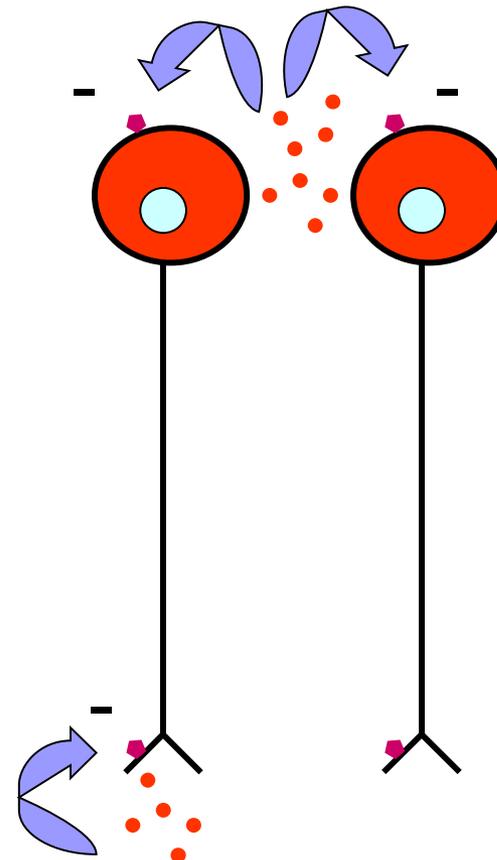
	Famille D1		Famille D2		
Transduction	Gs Stimulation de l'adénylate cyclase		Gi Inhibition de l'adénylate cyclase		
	Augmentation de l'AMPC		Diminution de l'AMPC		
Localisation neuronale	Post-synaptique		Post-synaptique Pré-synaptique Corps cellulaires DA		
Localisation cérébrale	D1 (+++)	D5 (+)	D2 (+++)	D3	D4
	Striatum, Accumbens, Tubercule olfactif	Hippocampe Hypothalamus	Striatum Accumbens Tubercule olfactif SNc ATV	Système limbique Tubercule olfactif	Cortex frontal Amygdale Hippocampe Hypothalamus Hypophyse Mésencéphale

Localisation des récepteurs dans le cerveau par autoradiographie des récepteurs

Autorégulation DA



- Autorécepteurs DA somato-dendritiques
 - RD2 somato-dendritiques
 - Régulation négative du neurone DA
- Autorécepteurs DA sur la terminaison axonale
 - RD2 présynaptiques
 - Régulation négative de la libération axonale de DA



Hétérorégulation DA pré-synaptique

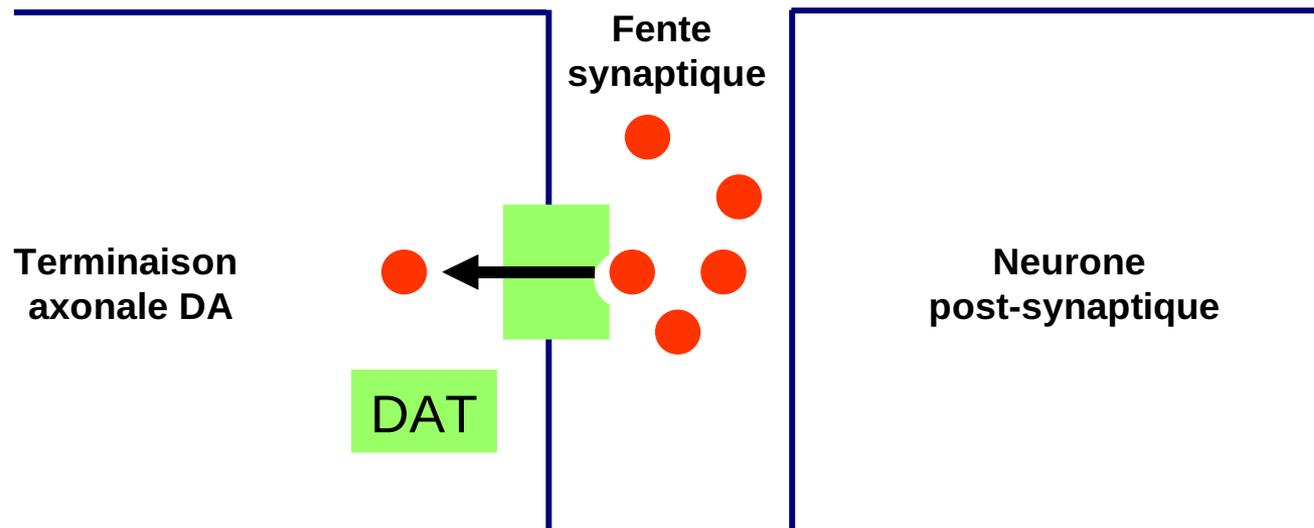
- Augmentation de libération de DA
 - Récepteurs muscariniques de l'ACh
 - Récepteurs au glutamate (AMPA et NMDA)
- Diminution de libération de DA
 - Récepteurs GABA-A

Recapture de la DA



- Transporteur membranaire de la DA: DAT (transport actif)

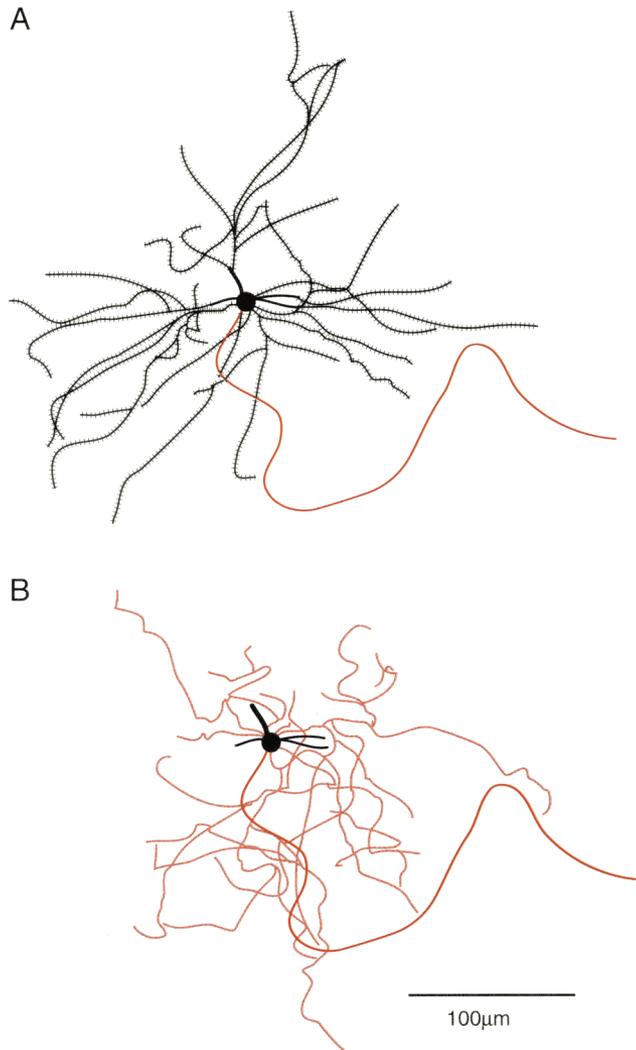
Recapture de 80 % de la DA libérée dans la fente synaptique





2. Neurone striatal post-synaptique

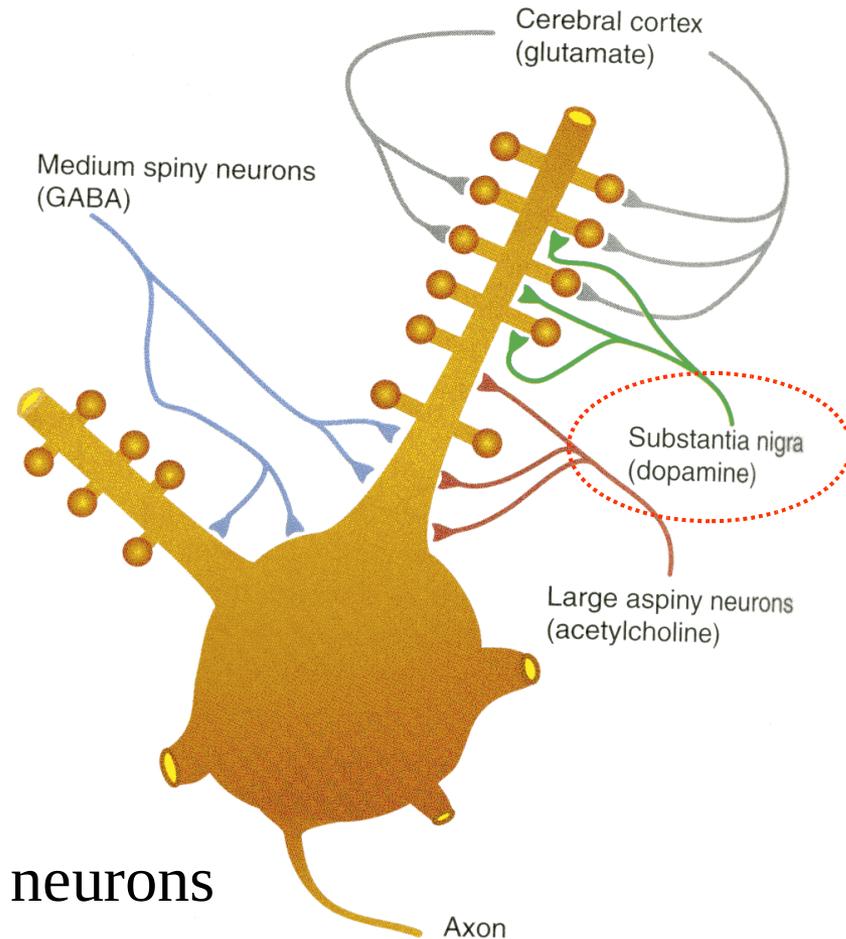
« Medium spiny neurons » striataux



- A: arbre dendritique
- B: axone et collatérales axonales

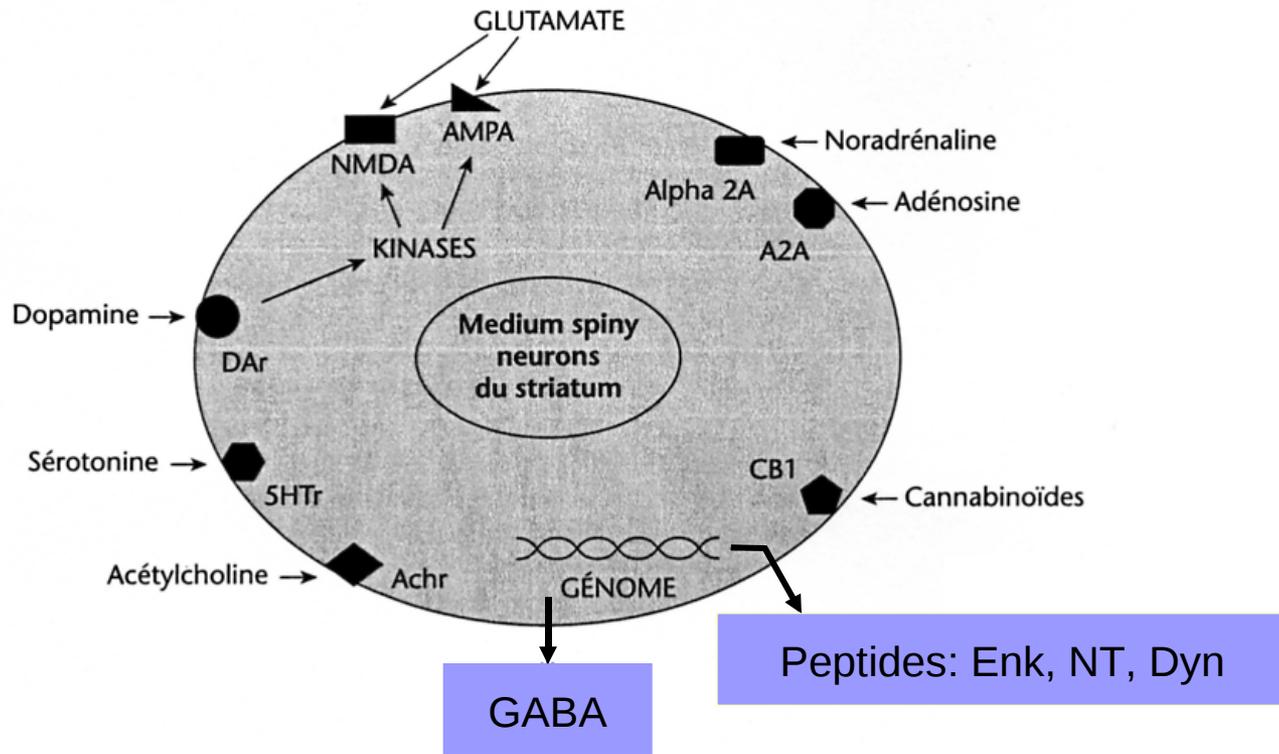
Afférences des neurones de projection du striatum

La dopamine module les messages qui proviennent du cortex cérébral

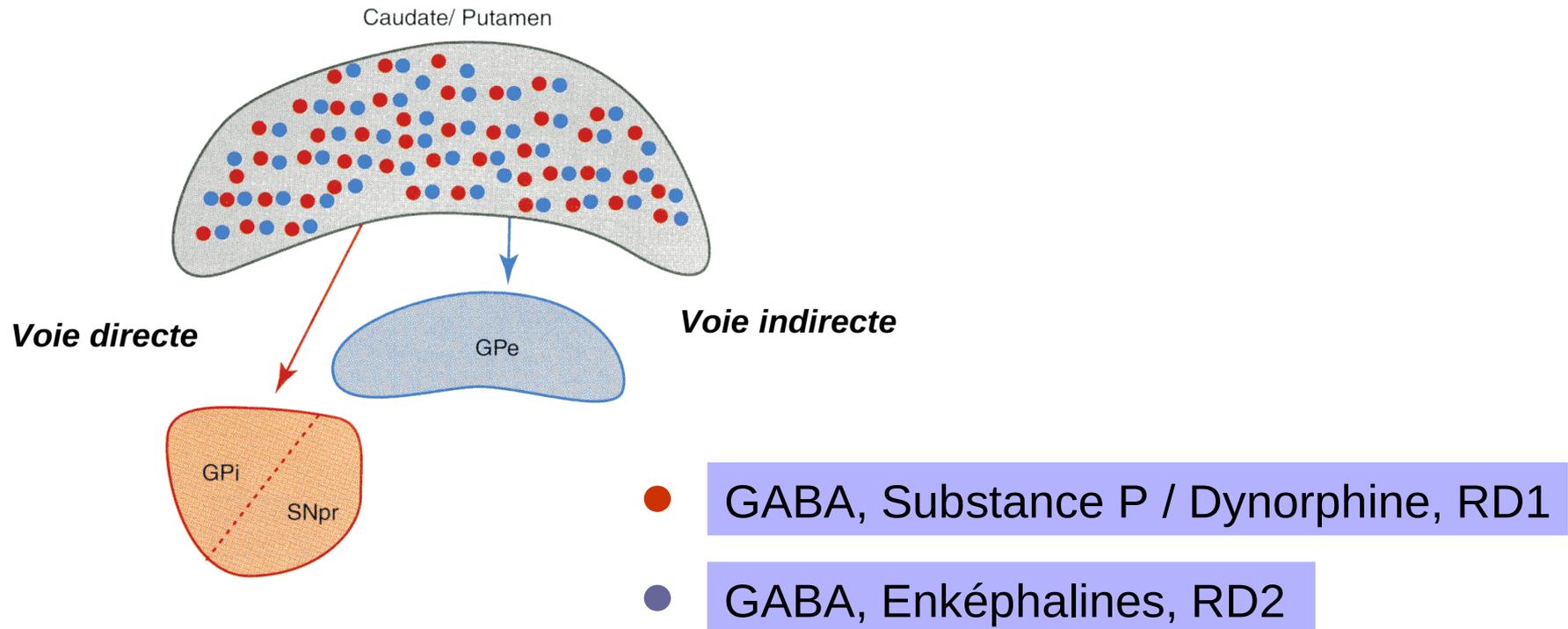


Medium spiny neurons

Neurotransmetteurs et récepteurs des neurones striataux de projection

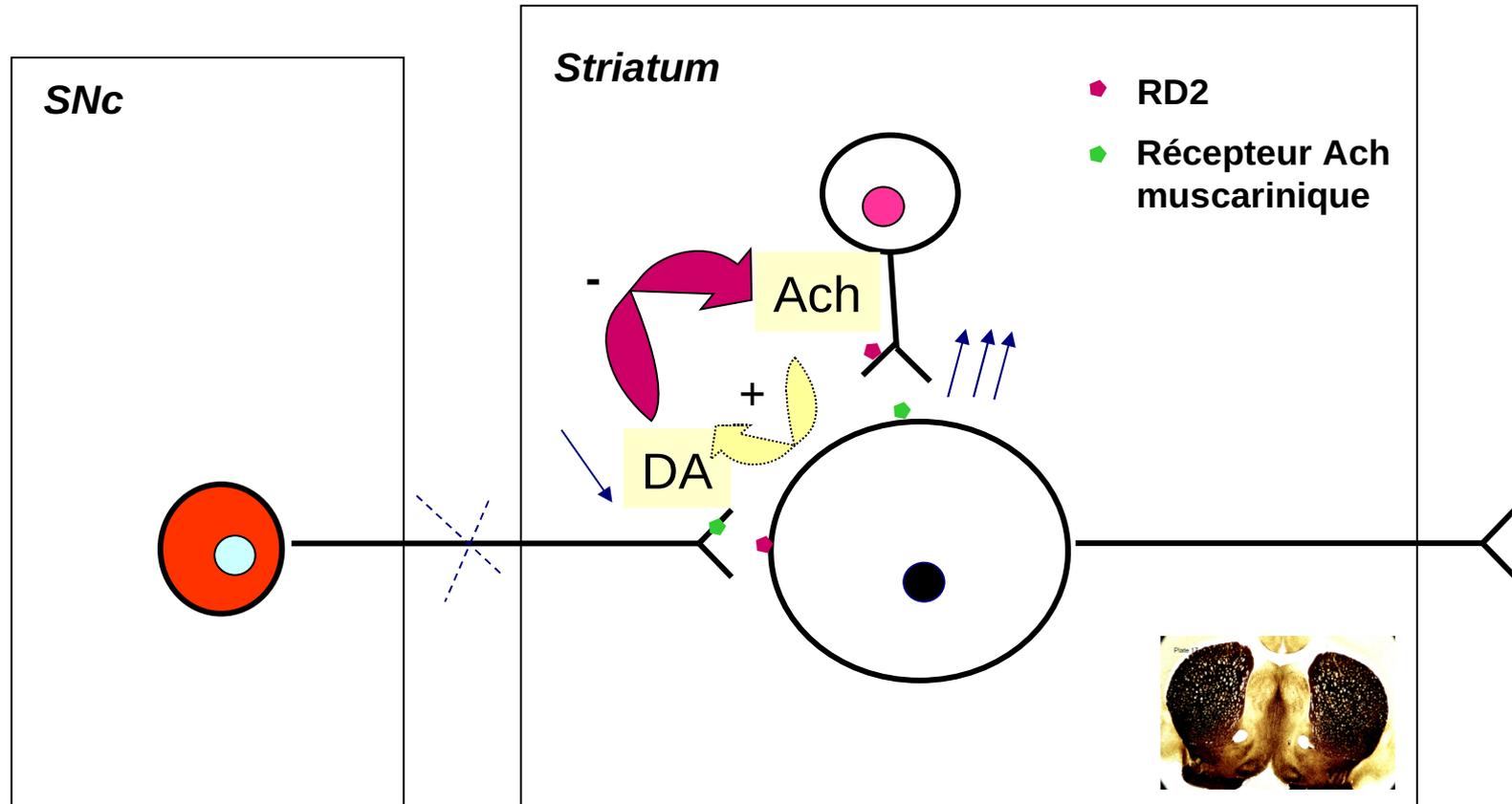


Deux sous-populations de « medium spiny neurons » striataux



Adapté de Squire, 2003

Interneurones cholinergiques striataux

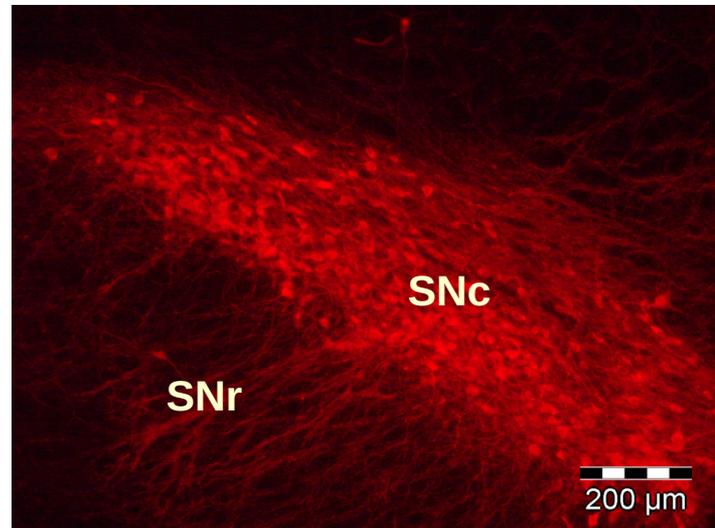


→ *Mode d'action des anticholinergiques muscariniques dans la MP ?*



Méthodes d'étude des systèmes DA

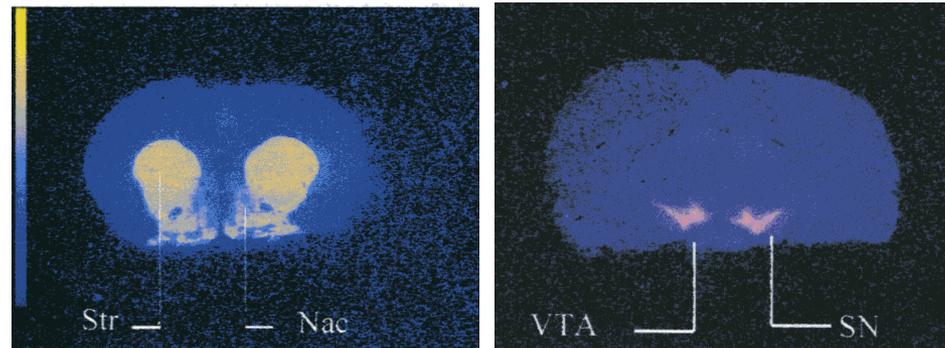
Substance noire compacte: neurones dopaminergiques



Immunohistochimie de la Tyrosine Hydroxylase

Autoradiographie du transporteur membranaire de la DA (in vitro / rat)

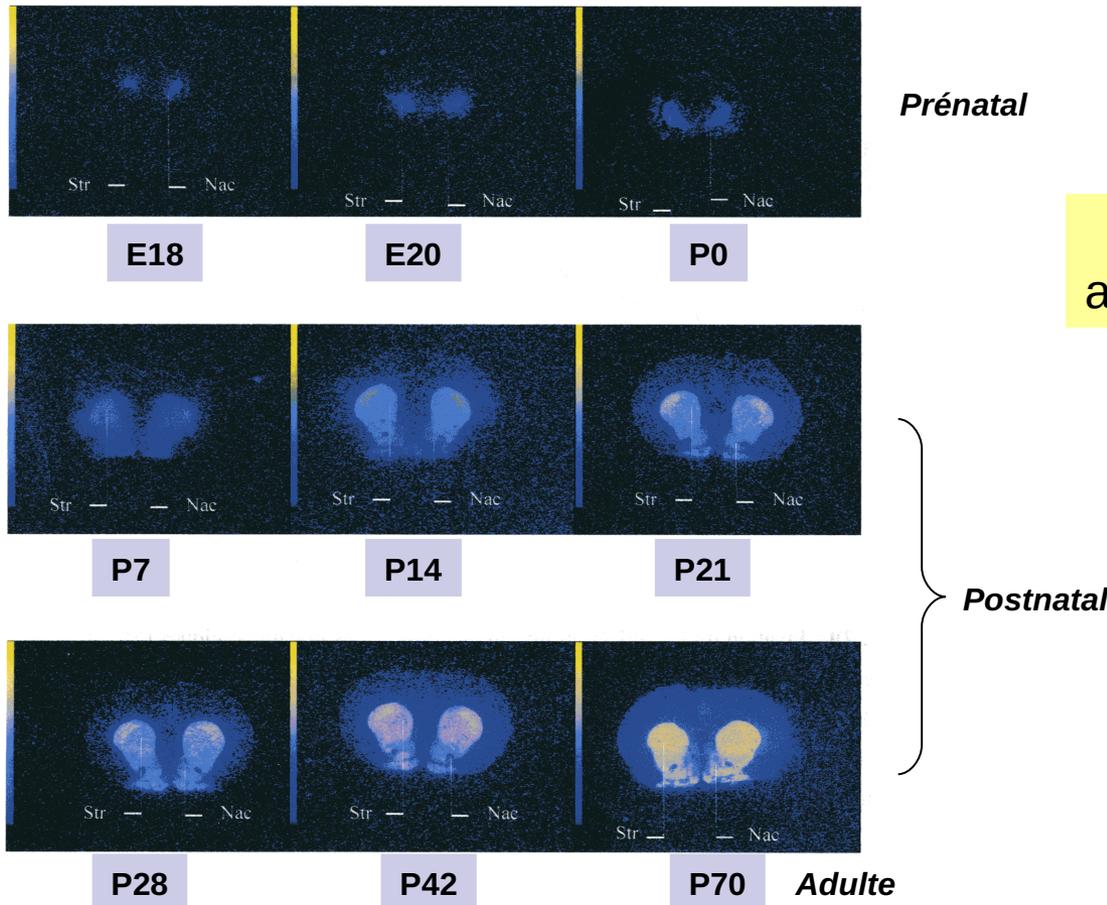
DAT



**Striatum /
Noyau accumbens**

SNc / VTA

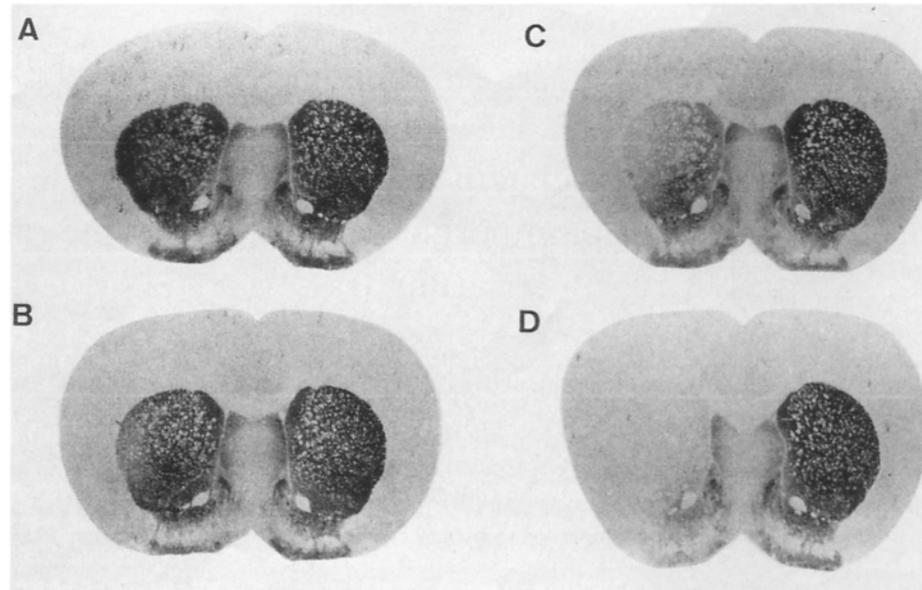
Autoradiographie du transporteur membranaire de la DA (in vitro / rat)



Évolution du DAT striatal au cours du développement

Autoradiographie de transporteur vésiculaire de la DA (in vitro / rat)

VMAT



Contrôle

6-OHDA

Autoradiographie des récepteurs DA (in vitro / rat)

- Etude des modifications post-synaptiques
- Hypersensibilité de dénervation

Ligands

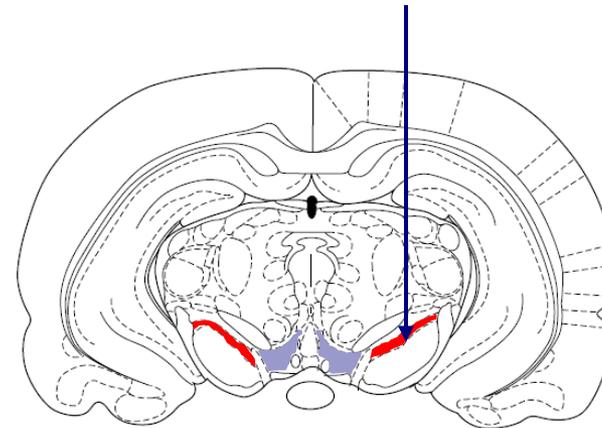
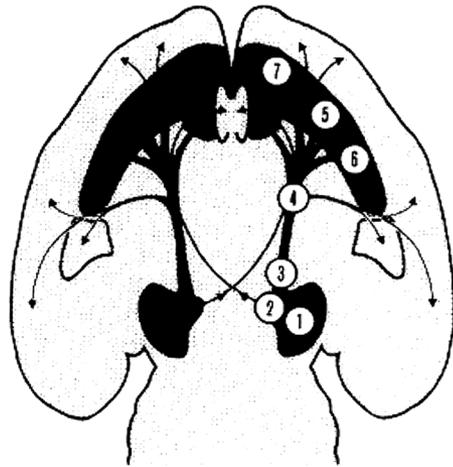
Etudes comportementales

- Comportement de rotation
- Activité locomotrice globale : Actimétrie

Comportement de rotation

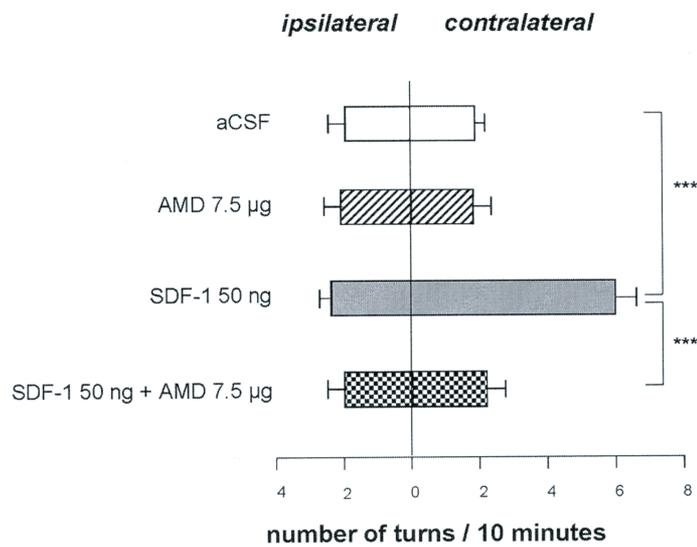
■ Modèle de lésion 6-OHDA

■ Stimulation unilatérale DA

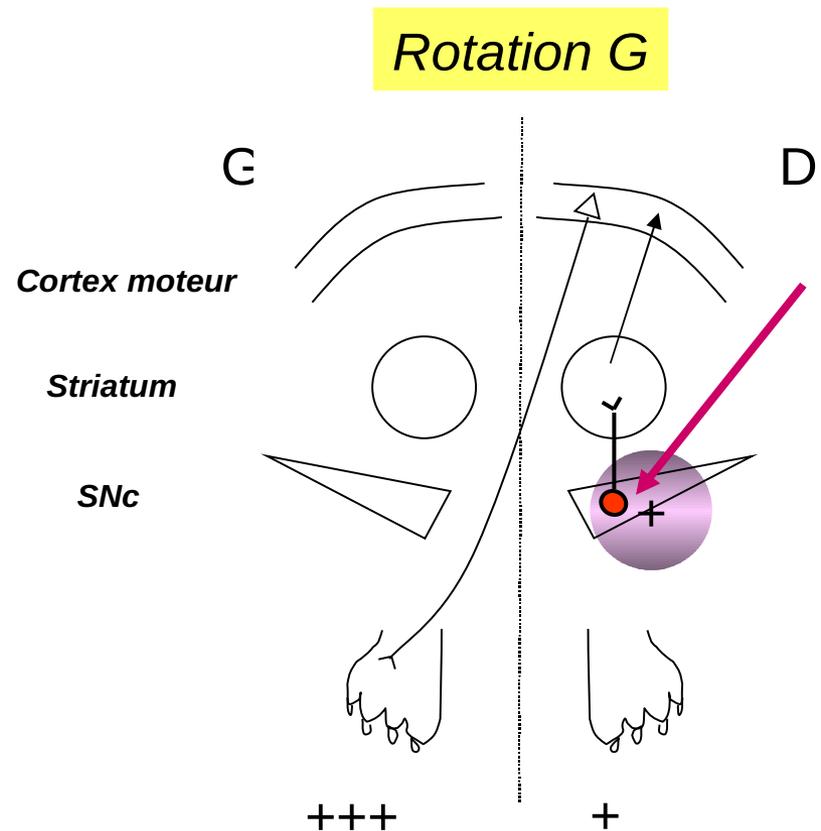


- 1: SN compacte
- 2: ATV
- 4: Faisceau médian du télencéphale
- 5, 6 : Striatum
- 7 : Noyau accumbens

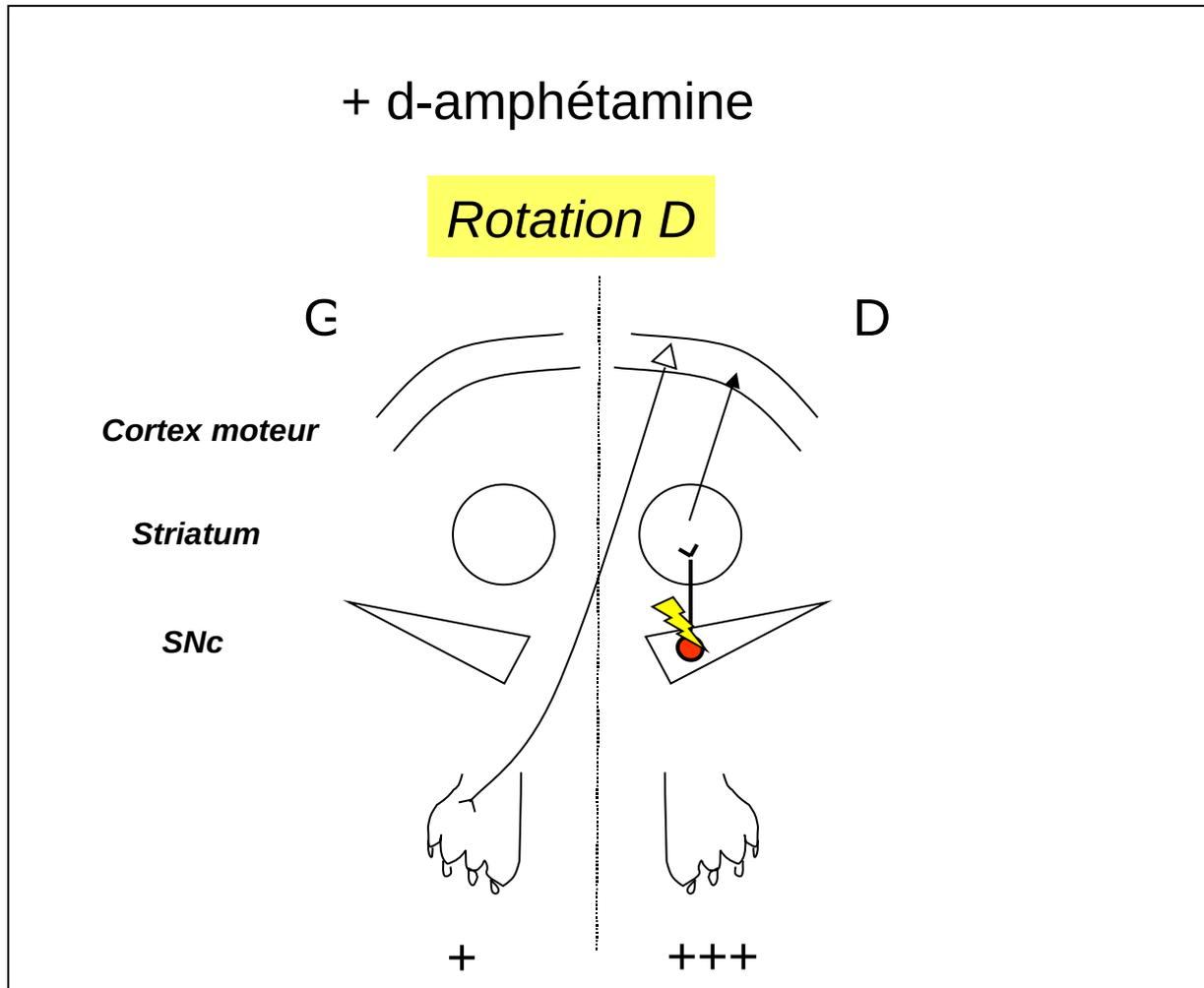
Comportement de rotation après stimulation unilatérale de la SNc



Skrzydelski et al., 2007



Comportement de rotation après lésion unilatérale par 6-OHDA ⚡



Dosage de la DA et de ses métabolites

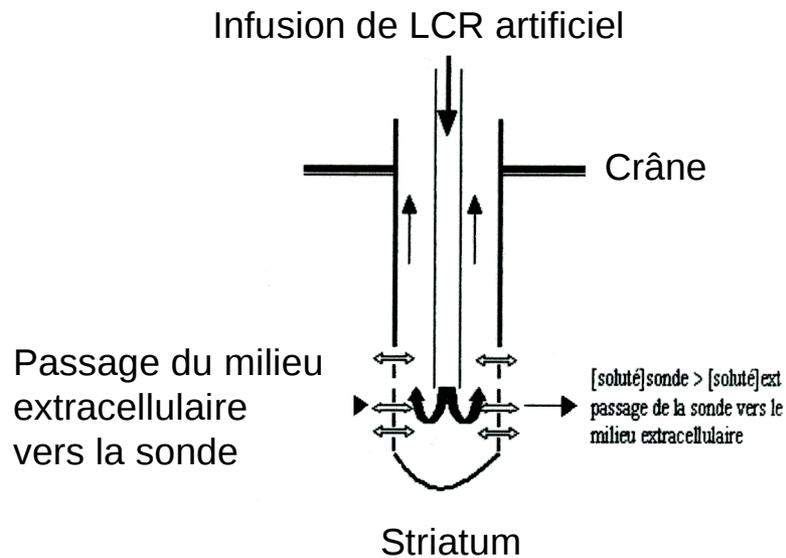
- HPLC:
chromatographie à
haute performance

Extra et intracellulaire

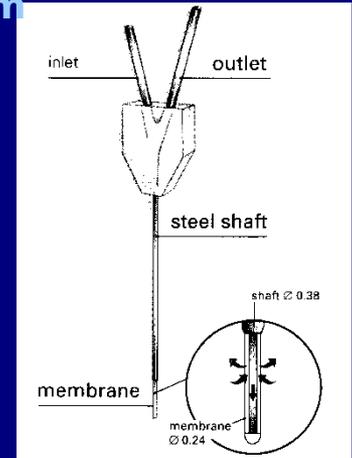
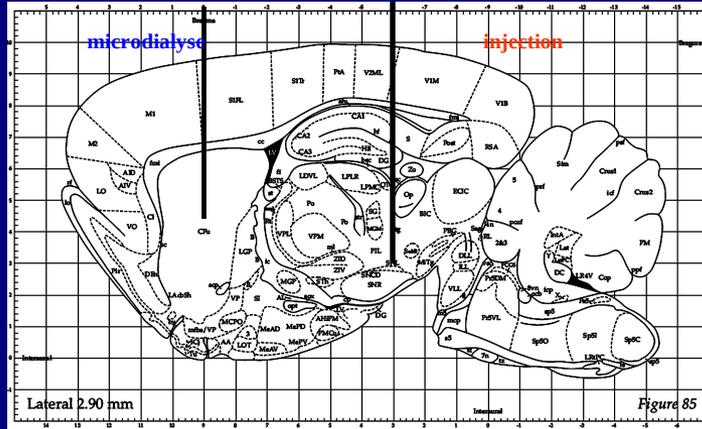
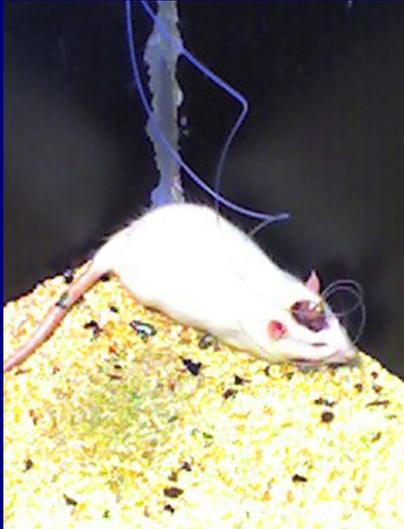
Contenus en DA
et ses métabolites dans le striatum

Sonde de microdialyse

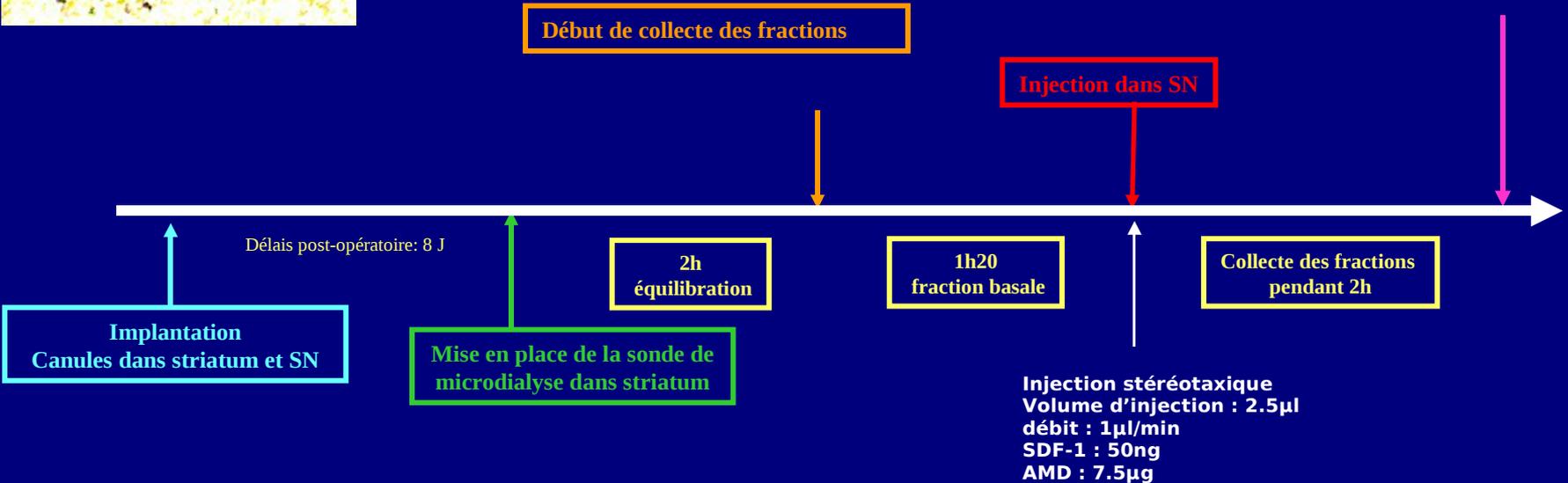
Mesures de concentrations extracellulaires *in vivo*



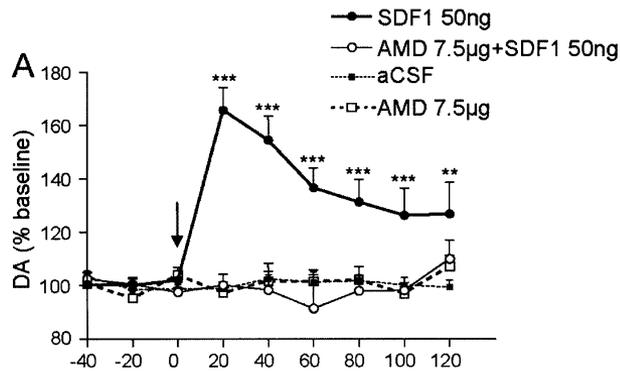
2- Microdialyse intracérébrale au niveau du striatum



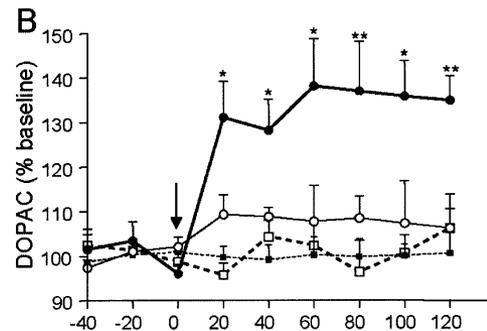
Détermination par HPLC des quantités extracellulaires de DA, DOPAC et HVA



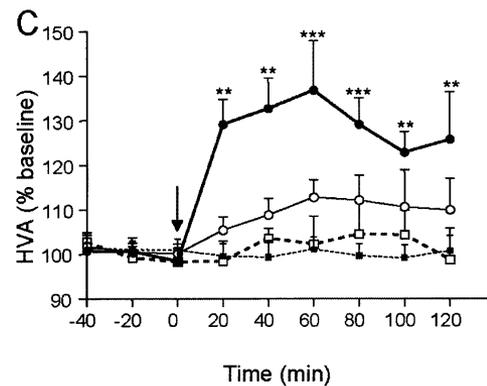
DA



HVA



DOPAC

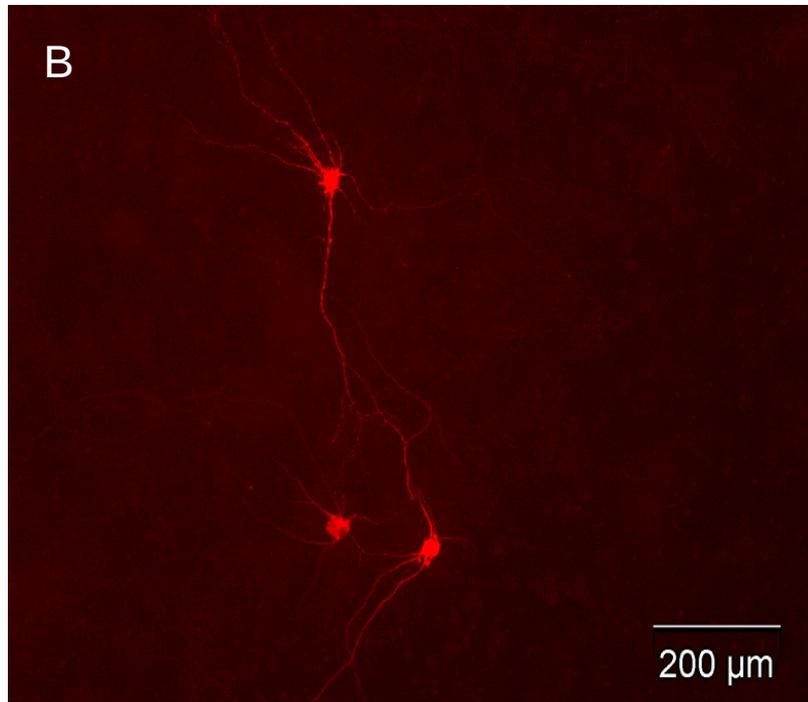


Microdialyse

Effet d'un neuromodulateur (SDF-1) sur la libération de dopamine

Neurones dopaminergiques

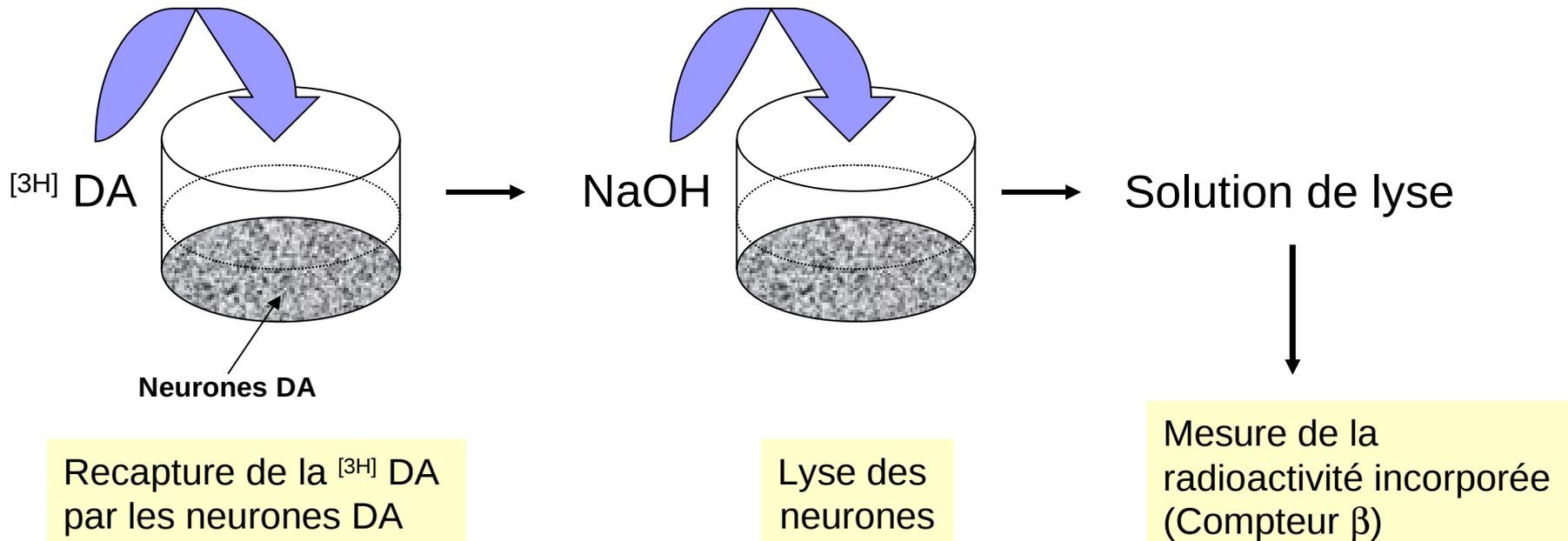
Cultures mésencéphaliques primaires



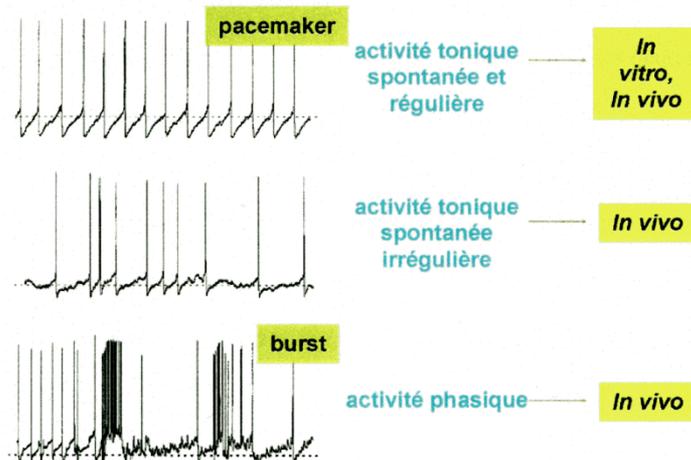
Études fonctionnelles

Études de neurotoxicité

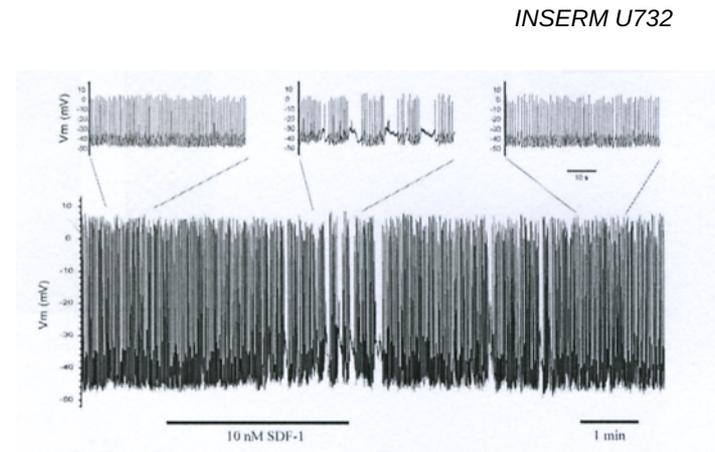
Mesure de la recapture de la DA (neurones en culture)



Electrophysiologie



Les différents patterns de décharge des neurones dopaminergiques (d'après Rohrbacher et al., 2000)



Effet de l'application d'un neuromodulateur exciteur sur la décharge des neurones DA

Le pattern de décharge en bursts favorise la libération de dopamine

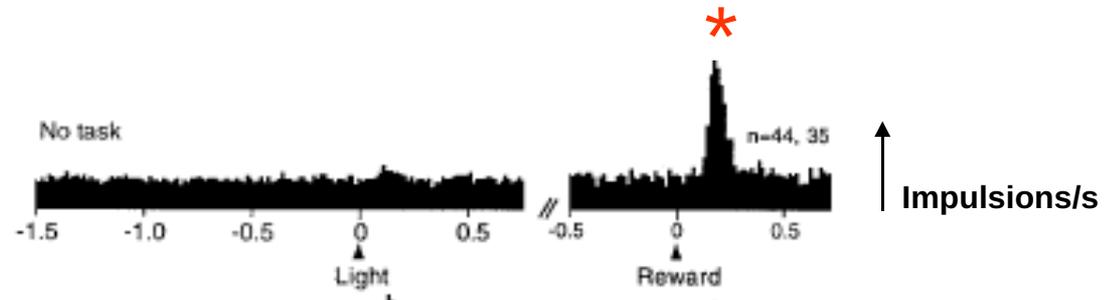
Dopamine et processus de récompense

- La réception d'une récompense déclenche une décharge en bursts des neurones DA

Romo et Schultz, 1990

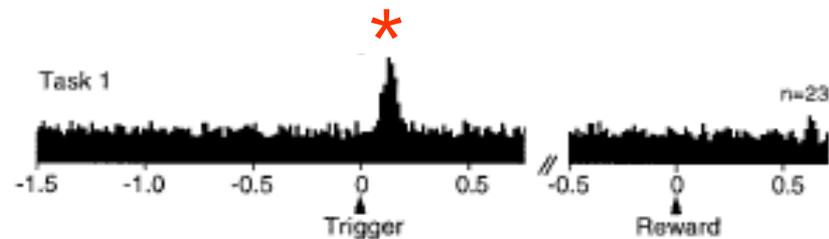
Dopamine prédictive de la récompense

1. Absence de tâche /
Récompense non prévisible



2. Apprentissage de la tâche motivé par la récompense

3. Réalisation de la tâche
Récompense prévisible
et attendue

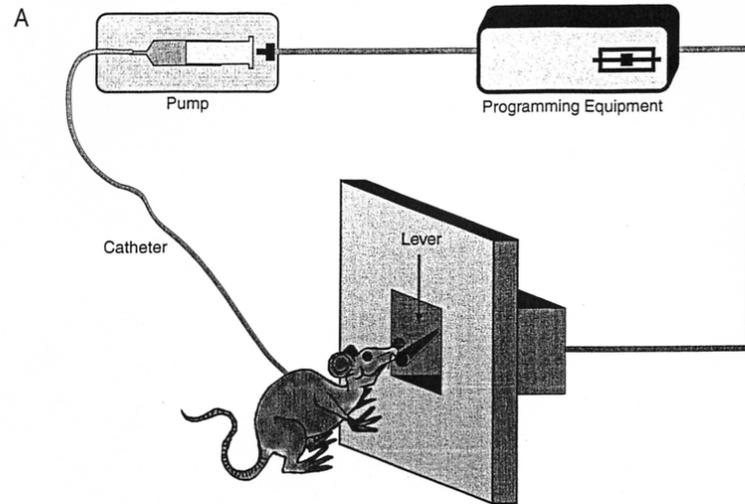


Activité unitaire d'un neurone de l'aire tegmentale ventrale, animal vigile

Adapté de Schultz et al., 1995

Autoadministration d'amphétamines

Renforcement positif des comportements apportant du plaisir



0,75 mg/kg/inj

0,375 mg/kg/inj

1,5 mg/kg/inj

B Unit dose (mg/kg/inj.)

0.75 mg/kg/inj.



0.375 mg/kg/inj.



1.5 mg/kg/inj.



Total : 3 heures

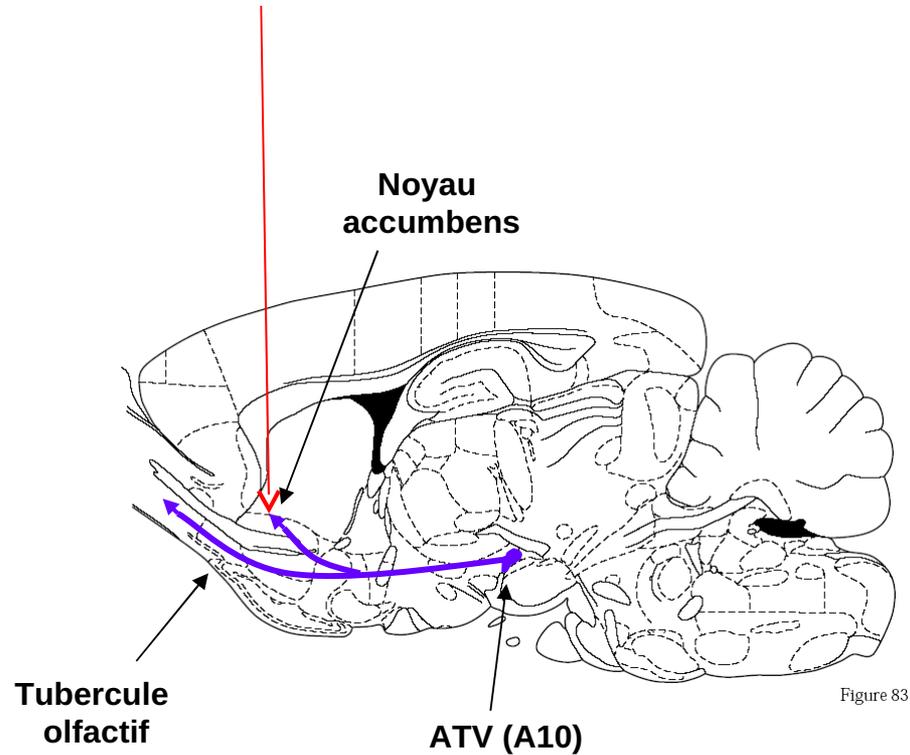


Autoadministration d 'amphétamines

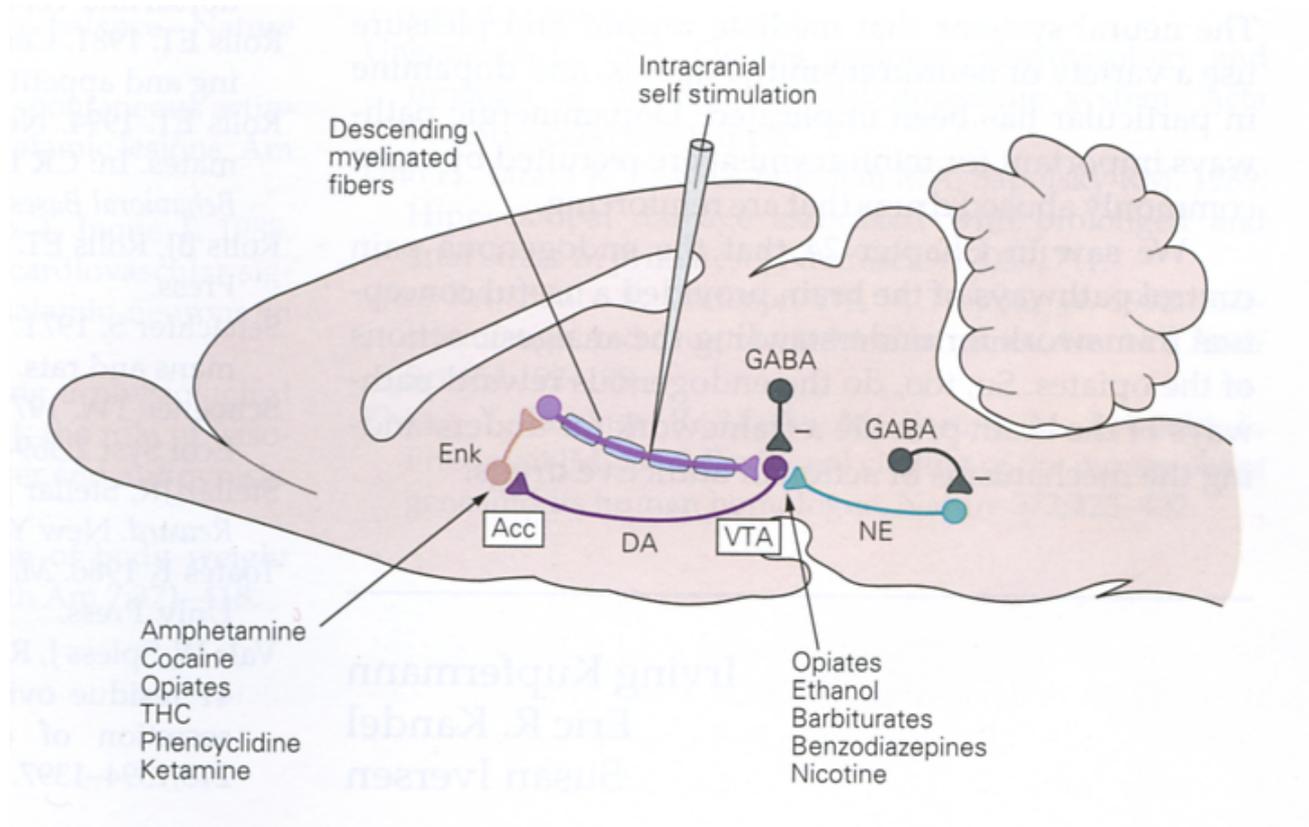
Comment a-t-on démontré l'implication de la voie dopaminergique méso- limbique dans ce phénomène ?

Autoadministration d'amphétamines

Injections de 6-OHDA dans le noyau accumbens ?

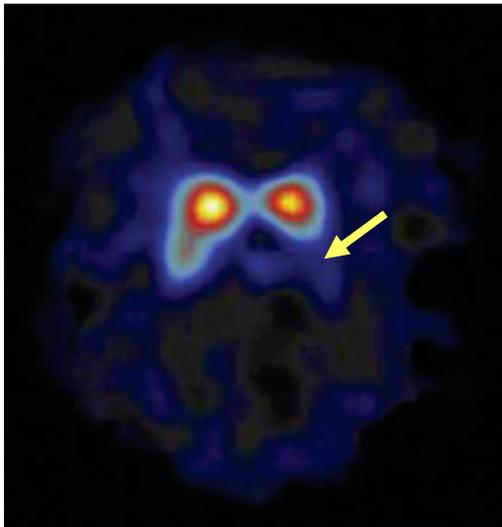


Circuit d'autostimulation

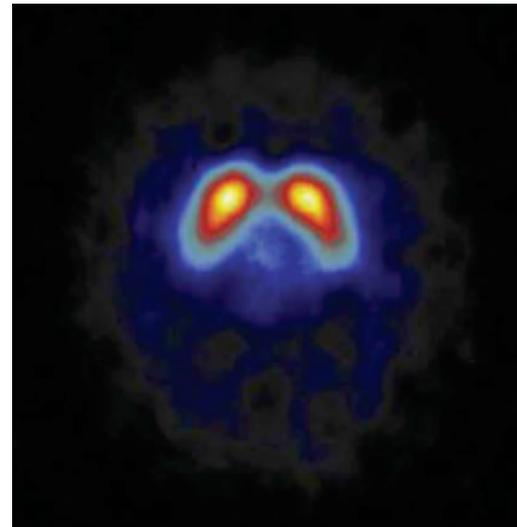


Exploration des systèmes DA chez l'homme

Traceur radioactif (β -CIT) fixé sur le transporteur membranaire de la dopamine



Maladie de Parkinson

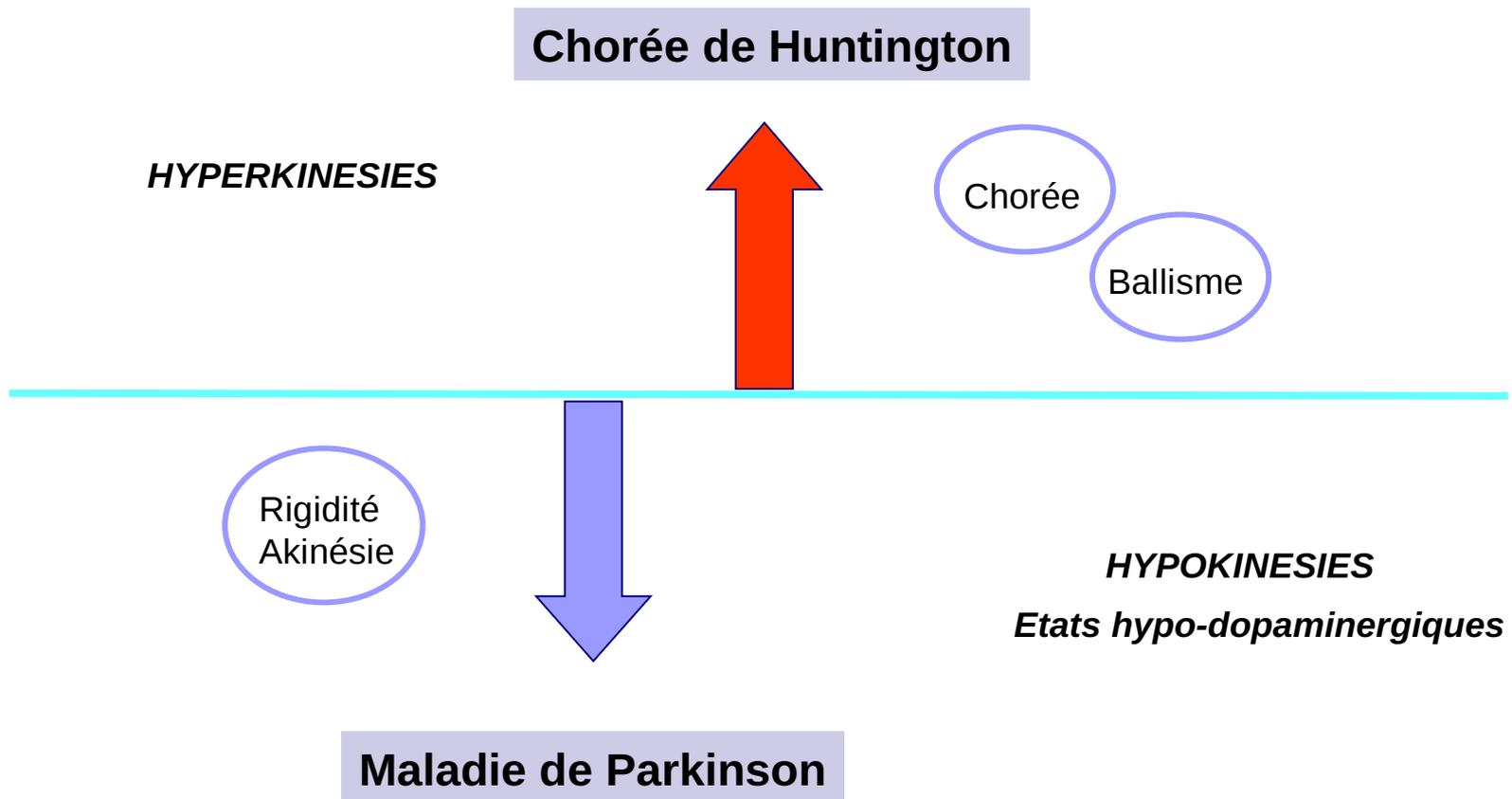


Sujet normal

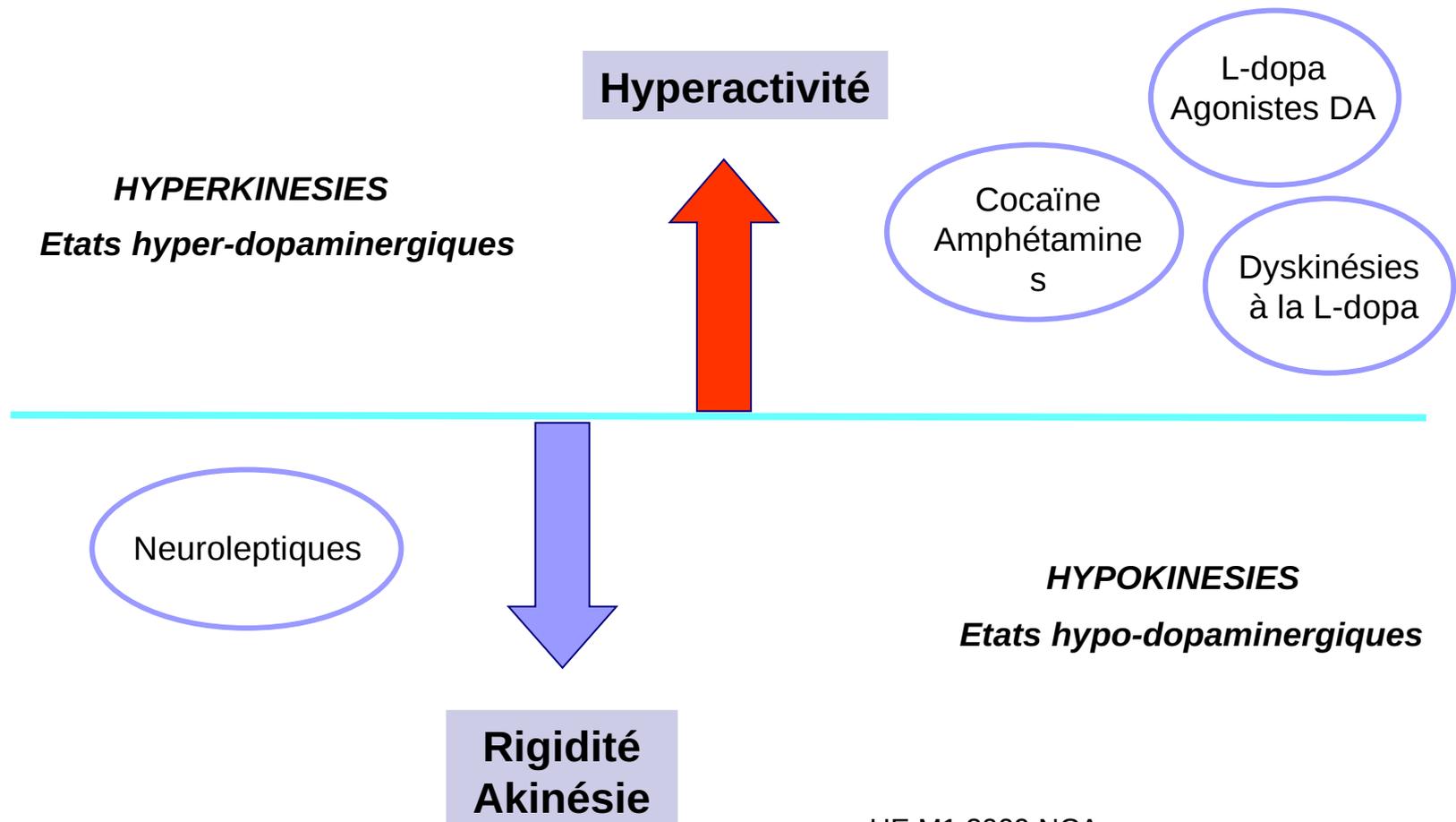


Dysfonctionnement et manipulations pharmacologiques de la synapse DA

Hyper et hypokinésies : maladies



Hyper et hypokinésies : manipulation de la synapse DA



Manipulations de la synapse DA

Cible	Type d'agent pharmacologique	Effet
Synthèse de DA	L-dopa	Augmentation de la transmission dopaminergique
MAO	IMAO : antidépresseurs	Augmentation de la transmission monoaminergique
DAT	Drogues psychostimulantes	Augmentation de la transmission dopaminergique
Récepteurs DA post-synaptiques	Agonistes dopaminergiques	Activation DA post-synaptique
Récepteurs DA post-synaptiques	Neuroleptiques	Blocage DA post-synaptique

Neuroleptiques

- Antipsychotiques
- Neuroleptiques cachés
- Antagonistes des récepteurs dopaminergiques (différentes sous-classes) à effets moteurs +/- marqués

Etats hyperdopaminergiques

■ Psychostimulants

□ Cocaïne

- Bloqueur de la recapture

□ d-Amphétamine

- Inversion du DAT : transport inverse indépendant du calcium

□ MDMA (ecstasy)

- Libération massive de DA/ interactions avec la 5-HT

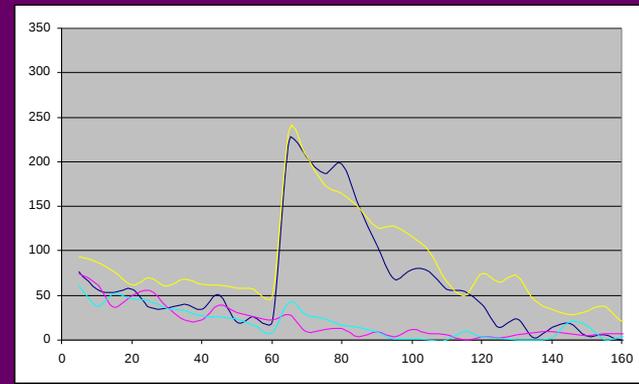
■ Dyskinésies à la L-dopa

Etats hyperdopaminergiques



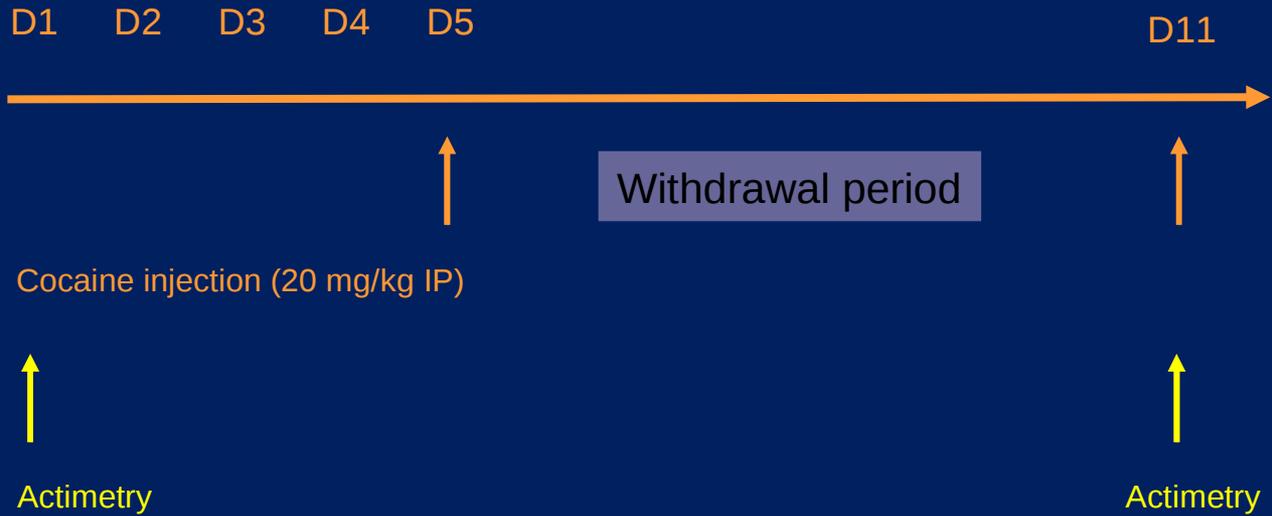
Actimétrie

— Cocaine 10 mg/Kg IP
— Sérum physiologique

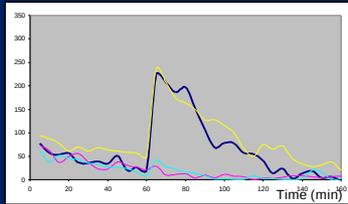


↑
Injection

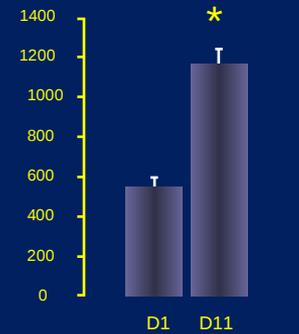
Cocaine sensitization paradigm



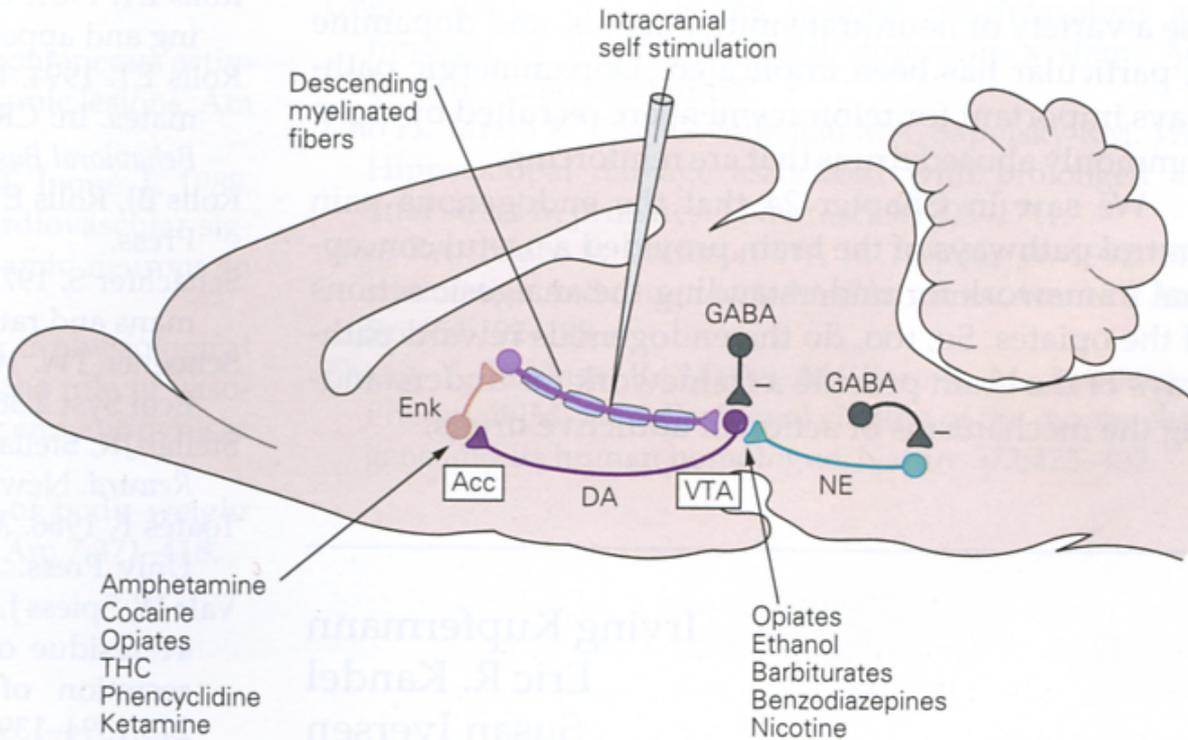
Number of displacements / 1mn



Acute cocaine behavioural effect



Sensitization phenomenon





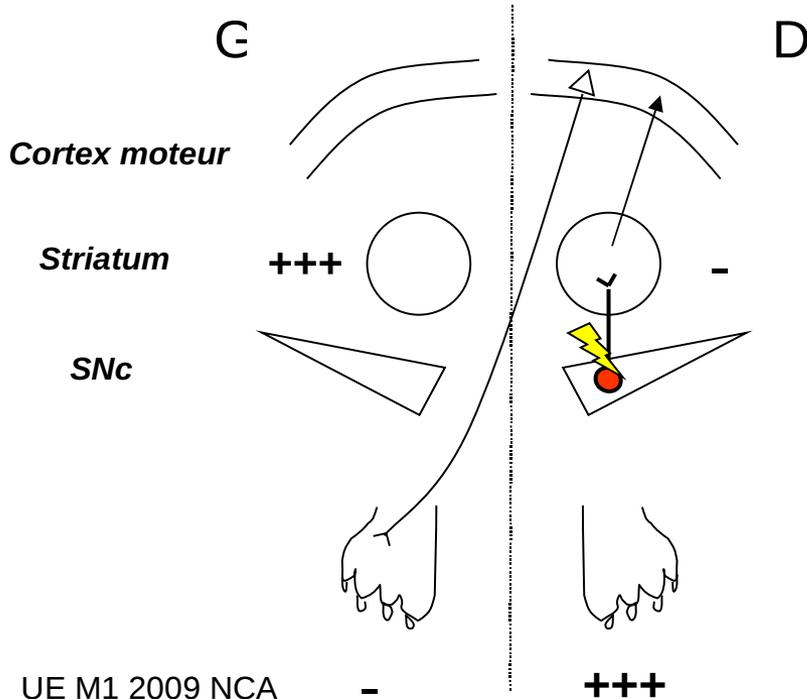
Références

- Squire et al., Fundamental neurosciences, The basal ganglia, Academic press, Elsevier. 2nd edition 2003; Chapter 31: 815-839
- Kandel et Schwartz. Principles of neural sciences. McGraw-Hill 4th edition 2000
- Thierry AM et Besson MJ. Systèmes dopaminergiques et ganglions de la base: 40 ans après. Revue. Mouvements (1) Juin 2004

Comportement de rotation après lésion unilatérale par 6-OHDA ⚡

+ d-amphétamine

Rotation D

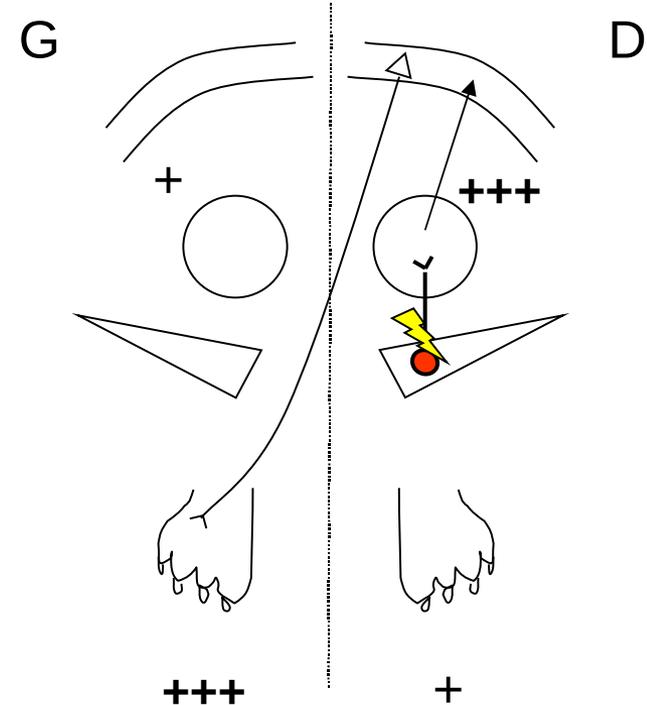


UE M1 2009 NCA

07/04/09

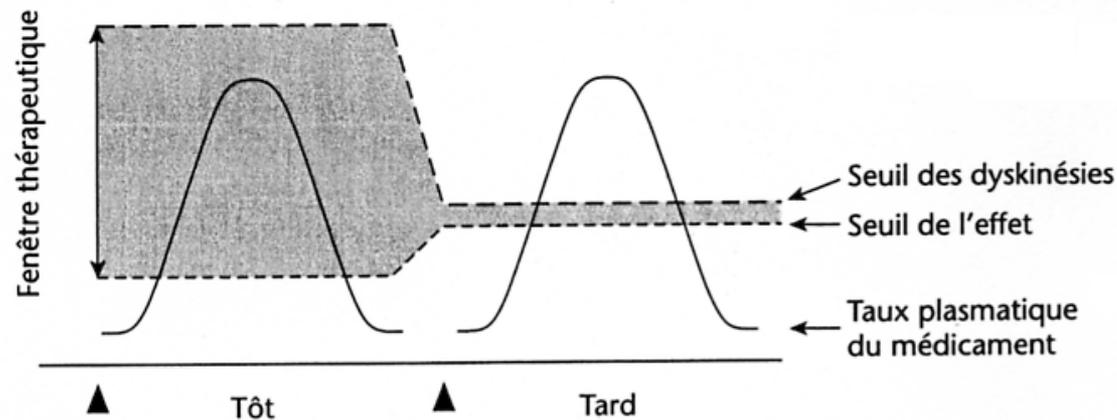
+ apomorphine

Rotation G



Dyskinésies à la L-Dopa

- Hypersensibilité de dénervation des récepteurs post-synaptiques



Courbe dose-réponse selon le degré d'évolution du malade.