

UE18 – Pharmacologie fondamentale

Pharmacologie du système dopaminergique



Dr Jean-Philippe Guilloux

Maitre de Conférences en pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4^{ème} étage)
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

Professeurs

alain.gardier@universite-paris-saclay.fr
denis.david@universite-paris-saclay.fr
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

MCF

jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



Plan du cours

1. Physiologie du système dopaminergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 Rôle de la dopamine en physiologie

2. La pharmacologie du système dopaminergique

2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique

2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique



1.1 Biosynthèse et métabolisme

• **Dopamine (DA)** = catécholamine = un neurotransmetteur ET un intermédiaire de synthèse de la noradrénaline

1958 Arvid CARLSSON: DA = **neurotransmetteur**

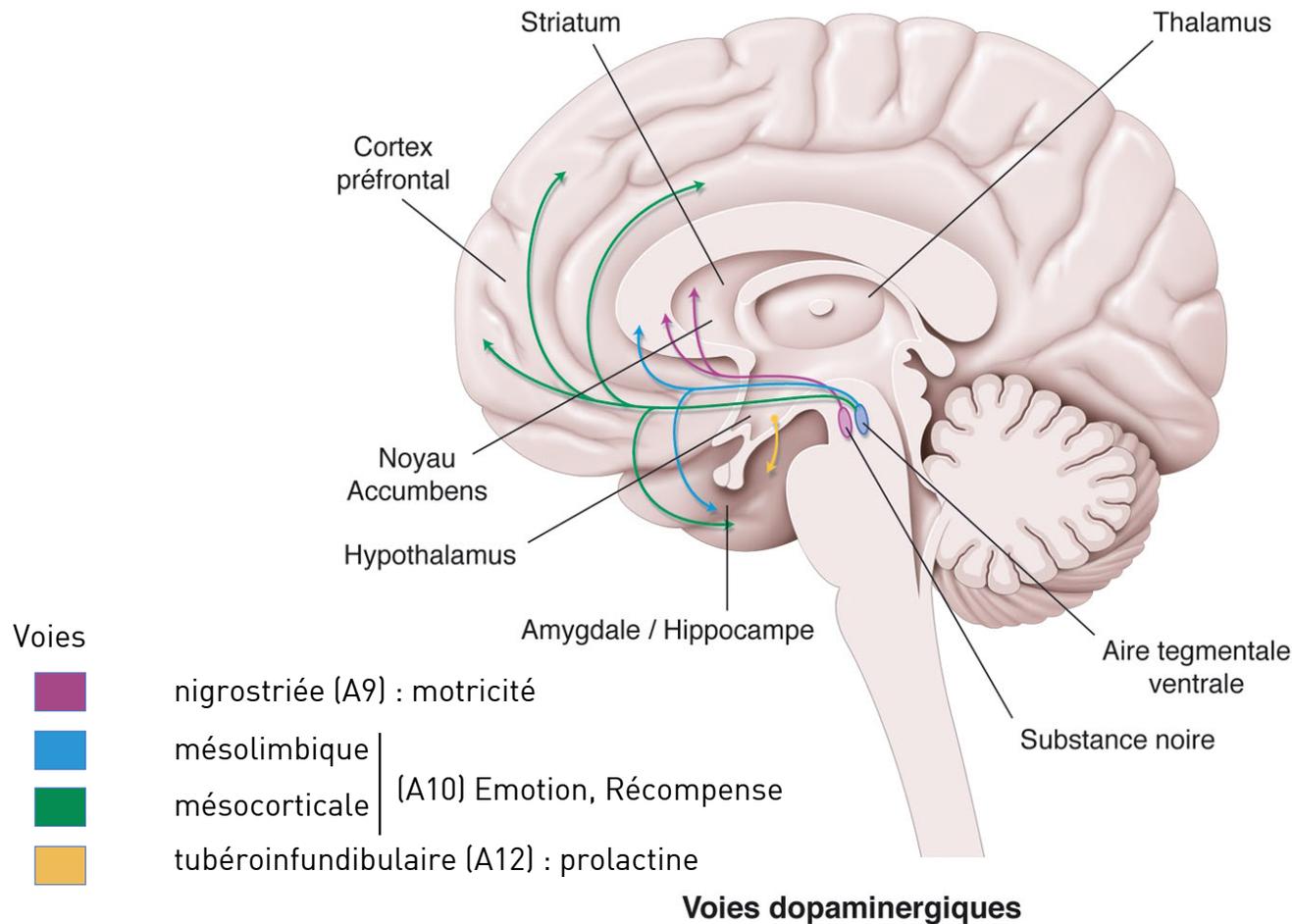
Forte concentration dans le STRIATUM (*noyaux caudé-putamen*)

1964 Classification de Dalhström & Fuxe: les *corps cellulaires des neurones* classés de **A9** à **A14** dans le cerveau.

• Système neuroendocrinien: DA = **hormone** car 5% libérée par les **glandes surrénales**.



1.1 Biosynthèse et métabolisme

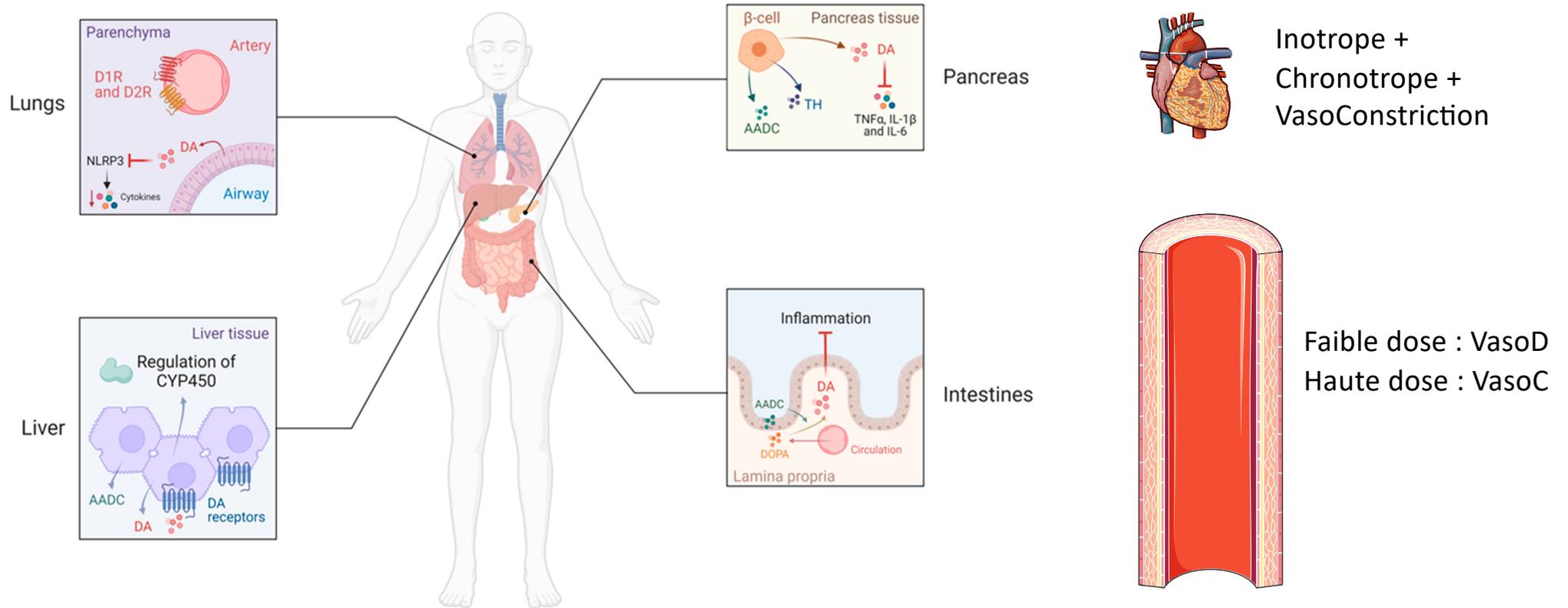


Nombre de corps cellulaires:

- **A9-A10**: 40000 chez l'Homme (1/2 de 5-HT)
- A12 : 1000
- 10% de *synapses* DA-ergiques dans le **striatum**
- *Concentration* en dopamine (DA): 10 x > plus dans la **voie nigro-striée A9** que dans la voie tubéro-infundibulaire A12

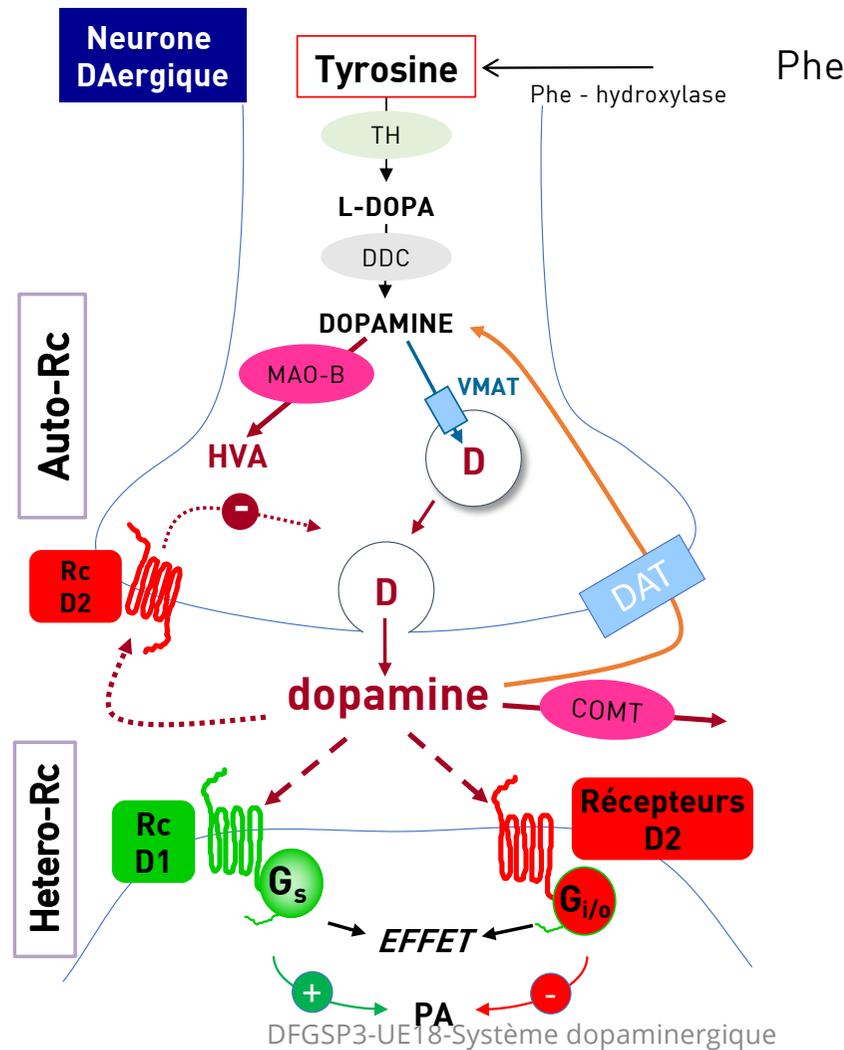


1.1 Biosynthèse et métabolisme





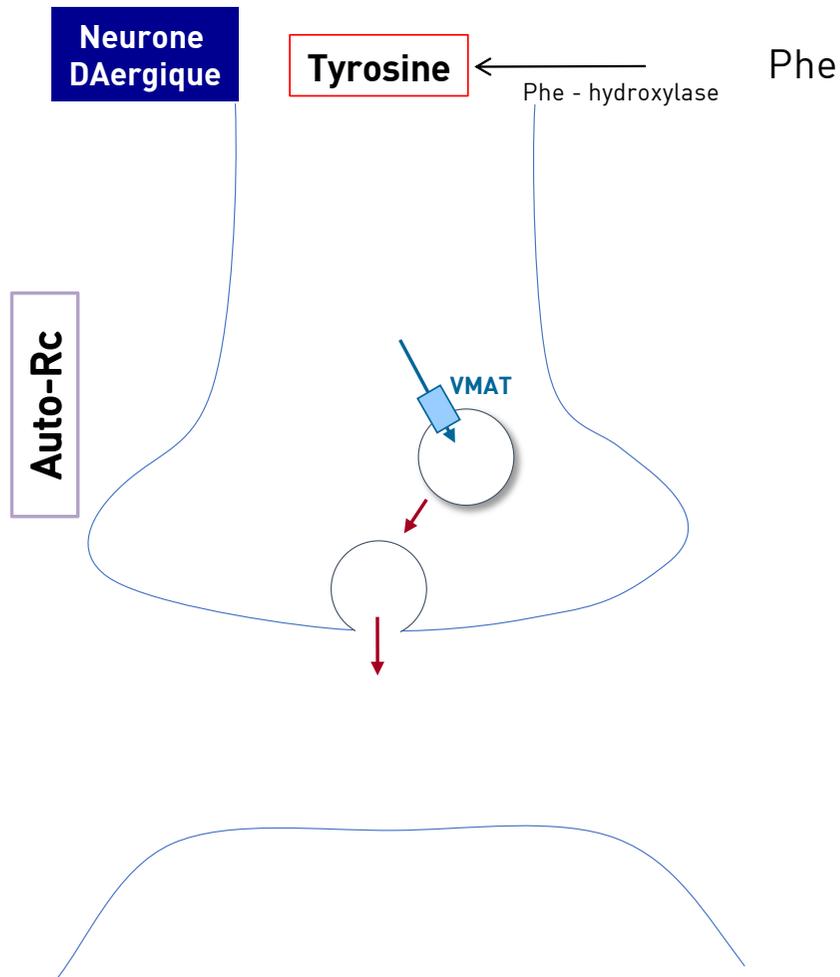
1.1 Biosynthèse et métabolisme



Synthèse: TH DAAA
Transport : VMAT, DAT
Dégradation: MAO-B, COMT



1.1 Biosynthèse et métabolisme

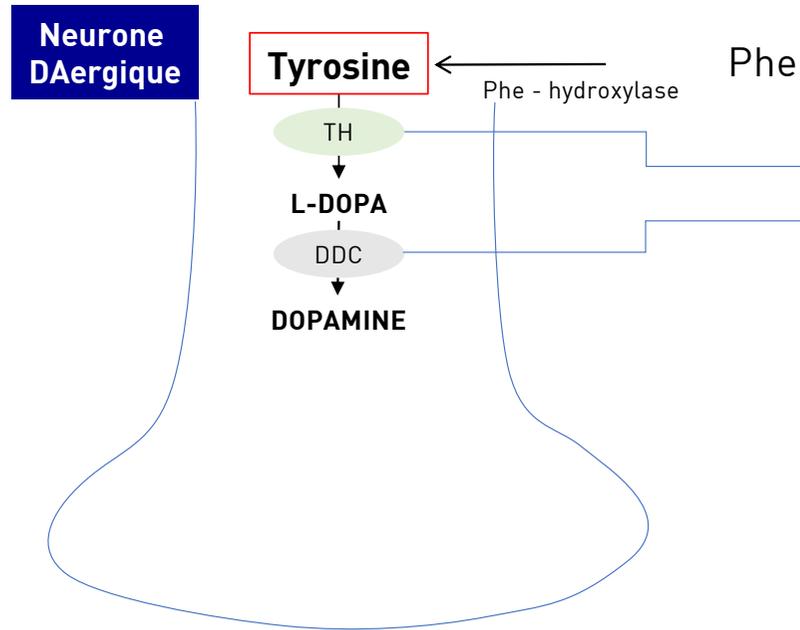


- DA ne traverse pas la BHE

apport alimentaire de son précurseur (L-TYROSINE), puis un transporteur des Acides Aminés la fait passer dans le SNC



1.1 Biosynthèse et métabolisme



- Enzyme de l'étape limitante – Cofacteur BH4
- Enzyme non saturée – Cofacteur Vit B6

- Synthèse à partir de **L-tyrosine** circulante en 2 étapes = 2 enzymes cytosoliques présentent aussi dans les neurones noradrénergiques*:

- Tyrosine hydroxylase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse de DA**
- DOPA-décarboxylase ou AADC (L-aromatic aminoacid decarboxylase)*

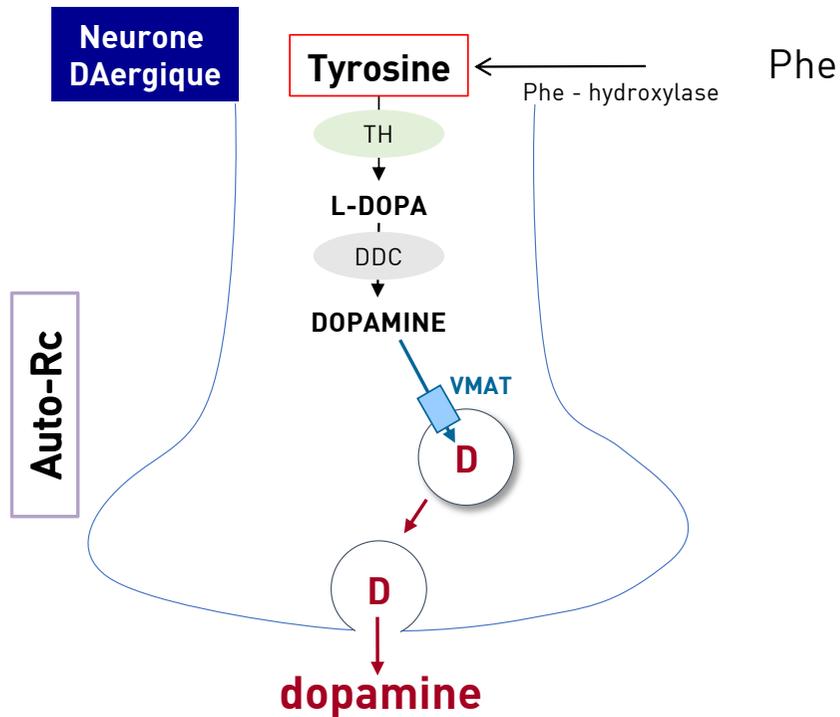
1.1 Biosynthèse et métabolisme

- DA ne traverse pas la BHE → apport alimentaire de son précurseur (L-TYROSINE), puis un transporteur des Acides Aminés la fait passer dans le SNC
- Synthèse à partir de **L-tyrosine** circulante
- En 2 étapes = 2 *enzymes* cytosoliques présentes aussi dans les neurones noradrénergiques*:
 - ***Tyrosine hydroxylase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse de DA***
 - ***DOPA-décarboxylase*** ou ***DCAA (Décarboxylase des AA aromatiques)***

*REMARQUE: dans les neurones noradrénergiques, dégradation de la DA en noradrénaline grâce à la *dopamine-β-hydroxylase*



1.1 Biosynthèse et métabolisme

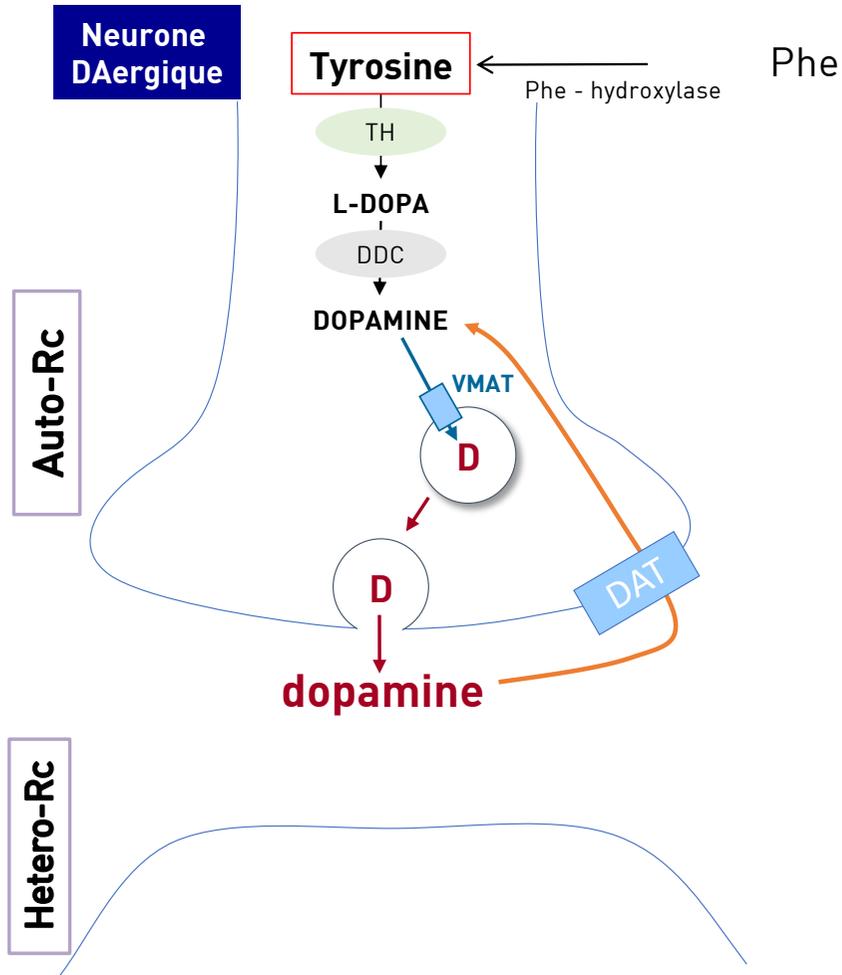


Stockage de la DA dans des vésicules synaptiques grâce à **VMAT-2**, un transporteur *vésiculaire* de monoamines

Libération par exocytose (Ca^{2+}), dépolarisation membranaire



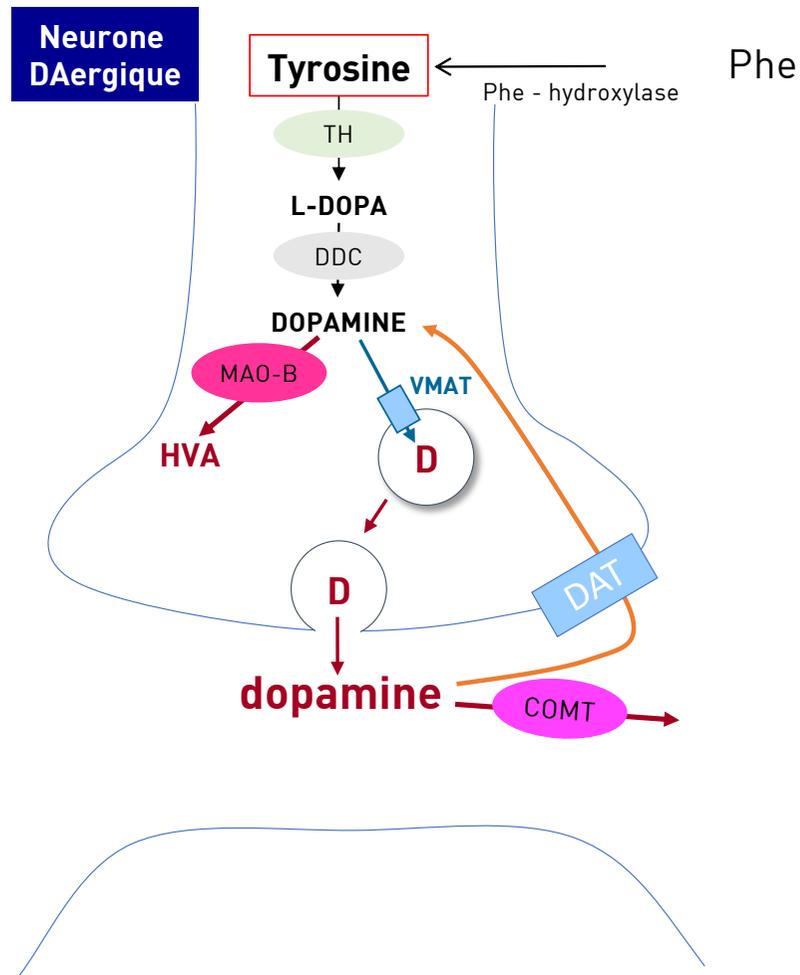
1.1 Biosynthèse et métabolisme



Recapture à 80% via **DAT**, le transporteur *sélectif* de la DA



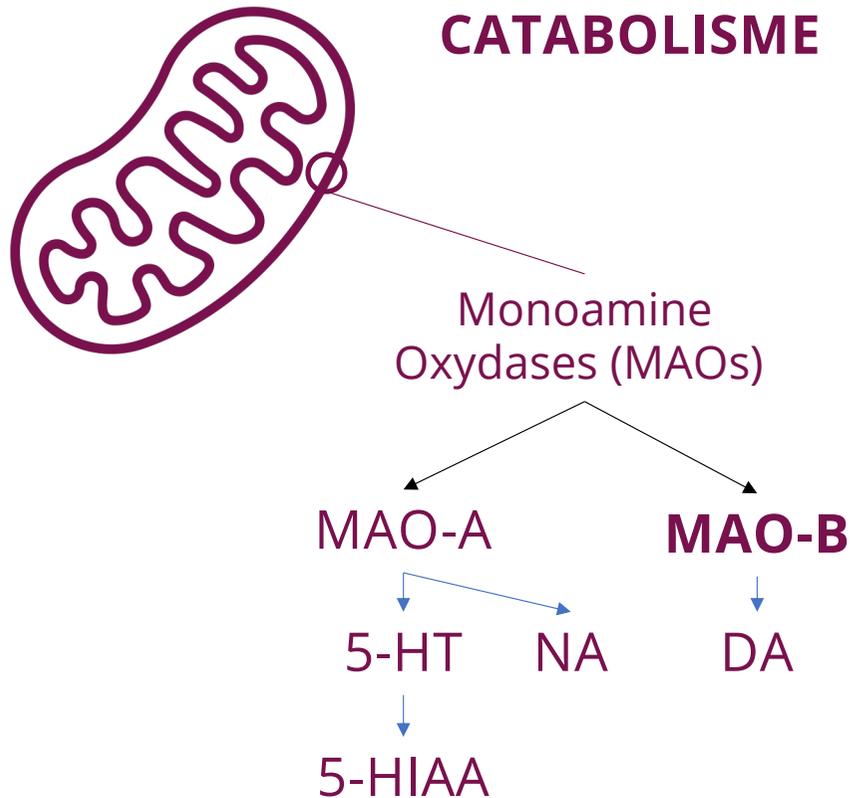
1.1 Biosynthèse et métabolisme



- Degradaation de la DA:
 - Grâce à 2 enzymes:
 - Monoamine-oxydase de type B (**MAO-B**) enzyme neuronale, **mitochondriale**
 - Catecholamine-O-methyltransférase (**COMT**) située sur la membrane des *neurones* postsynaptiques et dans les *cellules gliales*
- Formation d'**HVA** et de **DOPAC** libérés dans:
 - le **LCR** pour la DA des neurones centraux
 - le **plasma** et les **urines** pour la DA périphérique

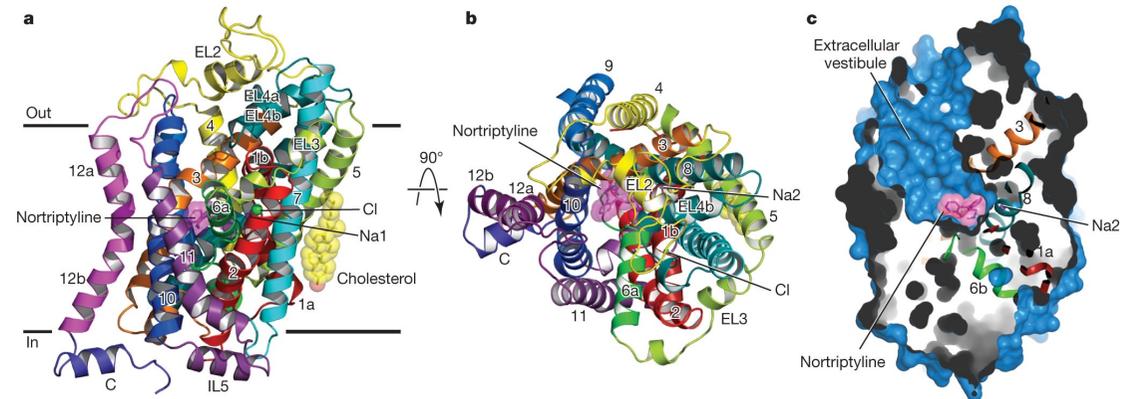


1.1 Biosynthèse et métabolisme



RECAPTURE

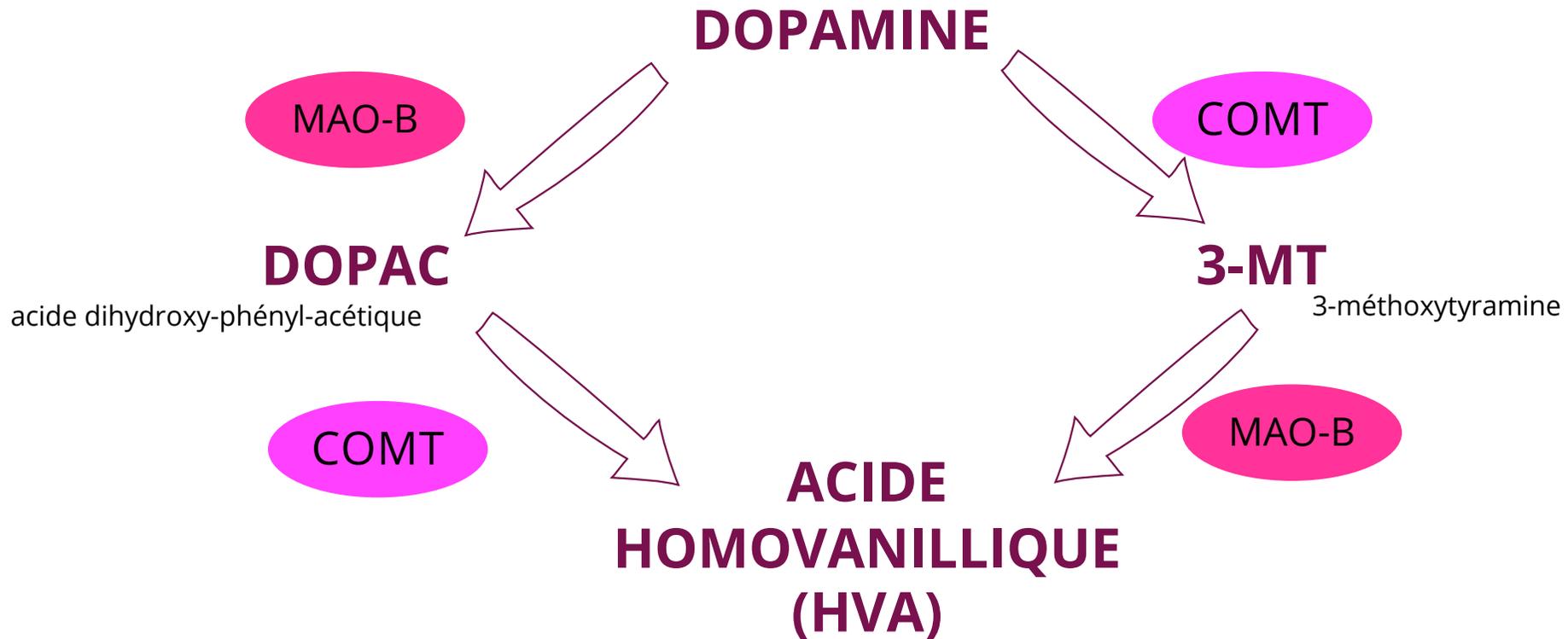
Transporteur de la DA (DAT, SLC6A3)



Penmatsa et al. (2013)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>



1.1 Biosynthèse et métabolisme

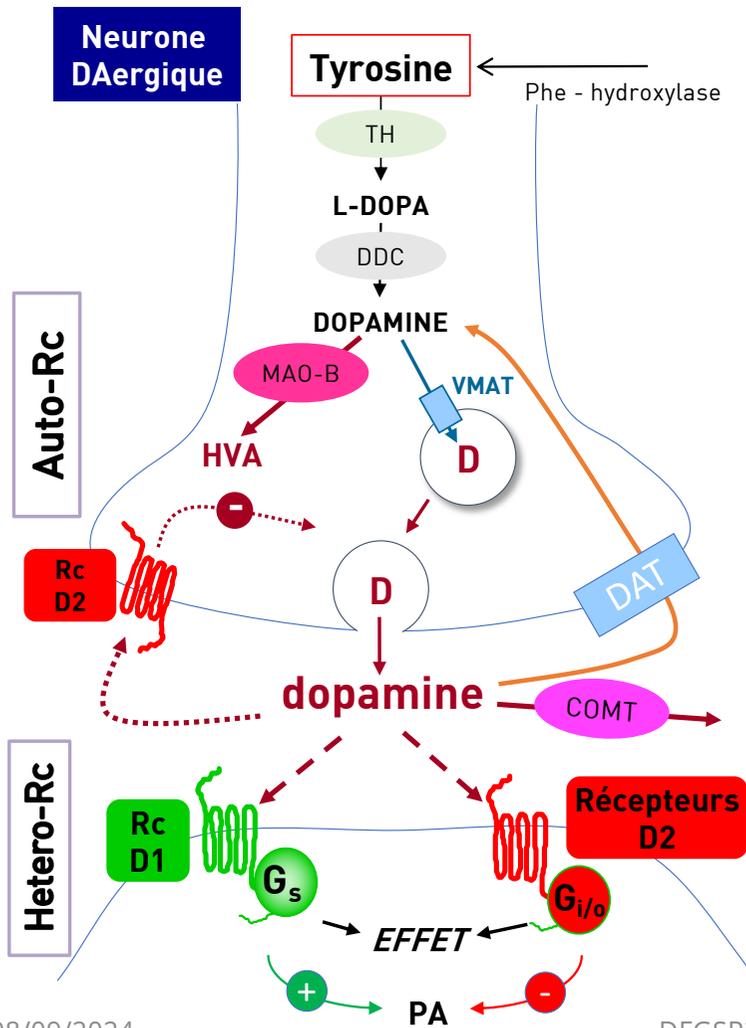




1.1 Biosynthèse et métabolisme

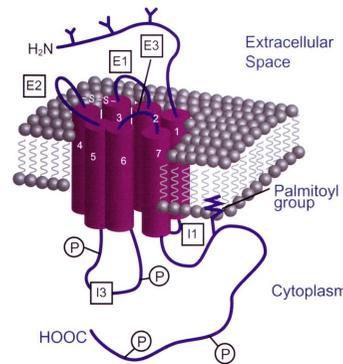
- En résumé, les caractéristiques de la neurotransmission de 5-HT sont:
 1. Les transporteurs des AA neutres
 2. Synthèse par La TH et la DAAA
 3. Catabolisme par la MAO-B et la COMT
 4. Rétrocontrôle exercé par les autorécepteurs somato-dendritiques (D2)
 5. Recapture par le DAT

♥ 1.2 Réceptérologie



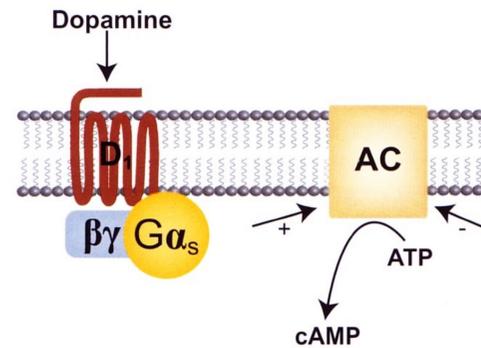
Phe

Couplage



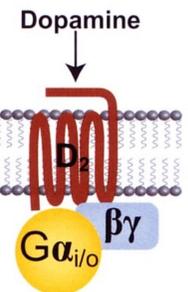
Famille de type D1 (D₁ et D₅)

G_s/AC



Famille de type D2 (D₂, D₃ et D₄)

G_i/AC

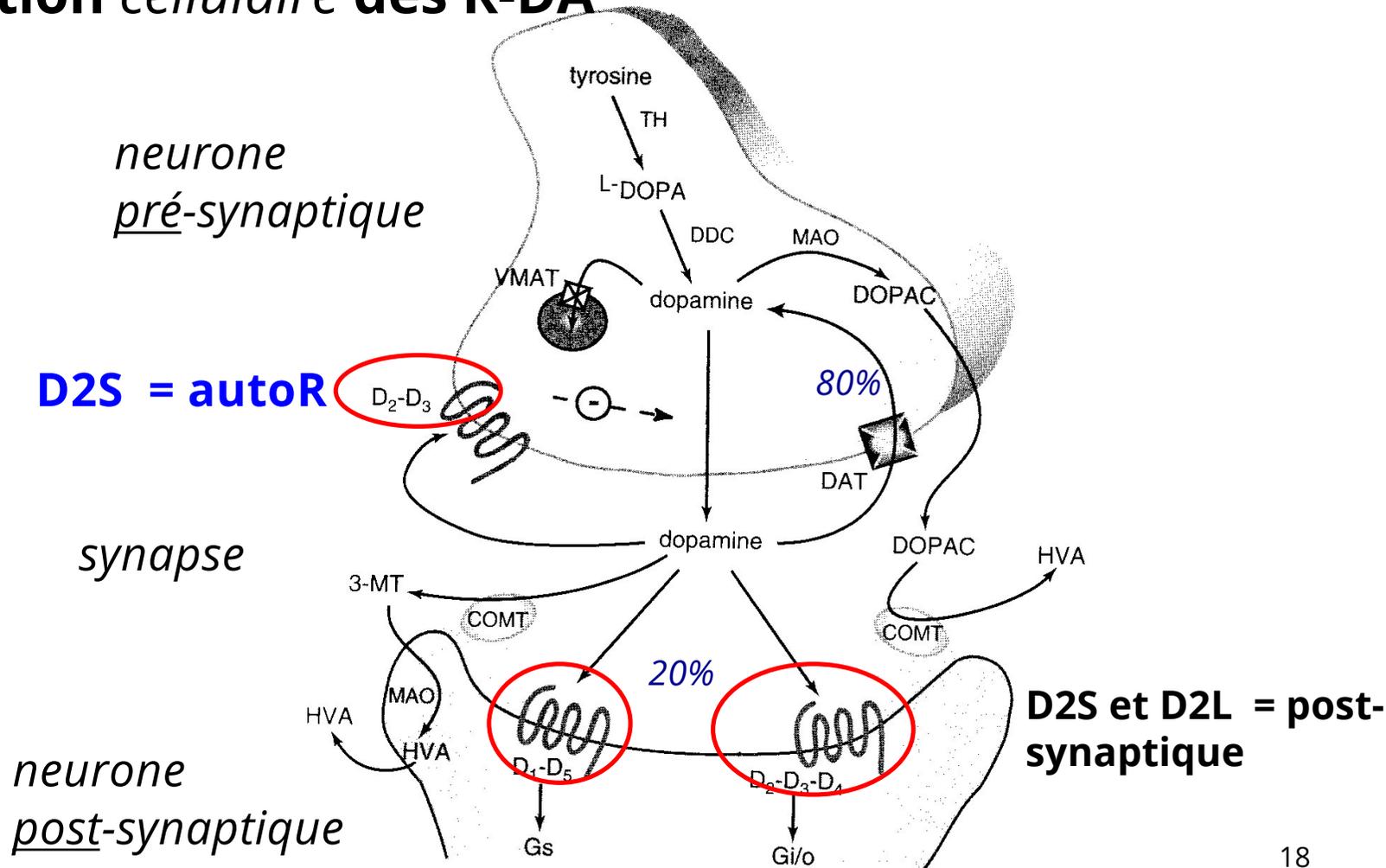


♥ 1.2 Réceptérologie

	D1-like		D2-like		
	D1	D5	D2	D3	D4
Proteine G	Gs	Gs	Gi/o	Gi/o	Gi/o
Localisation centrale	striatum , noyau accumbens (NAcc), tubercules olfactifs (TO), cortex	hippocampe hypothalamus	striatum , substance noire, NAcc, TO, cortex	NAcc , TO	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, reins, tractus digestif	artères, reins, tractus digestif	système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, coeur

1.2 Réceptérologie

Localisation cellulaire des R-DA

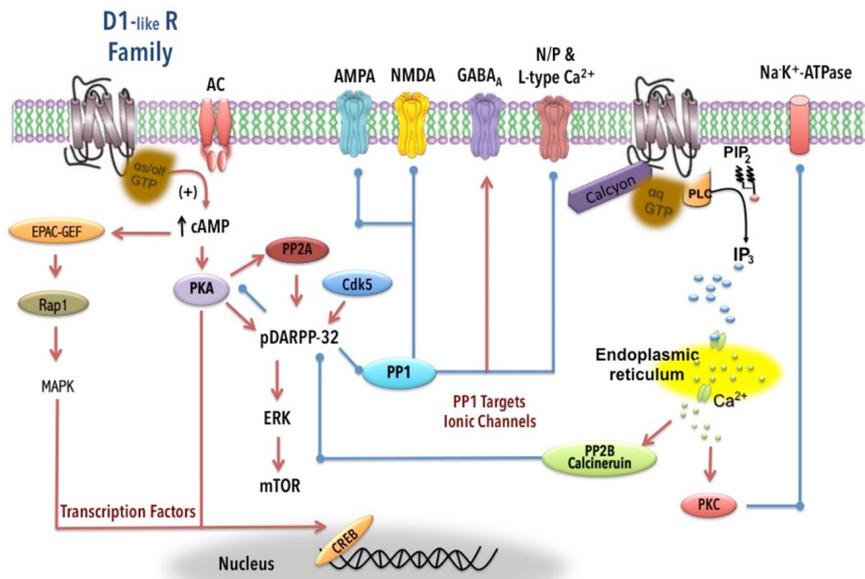




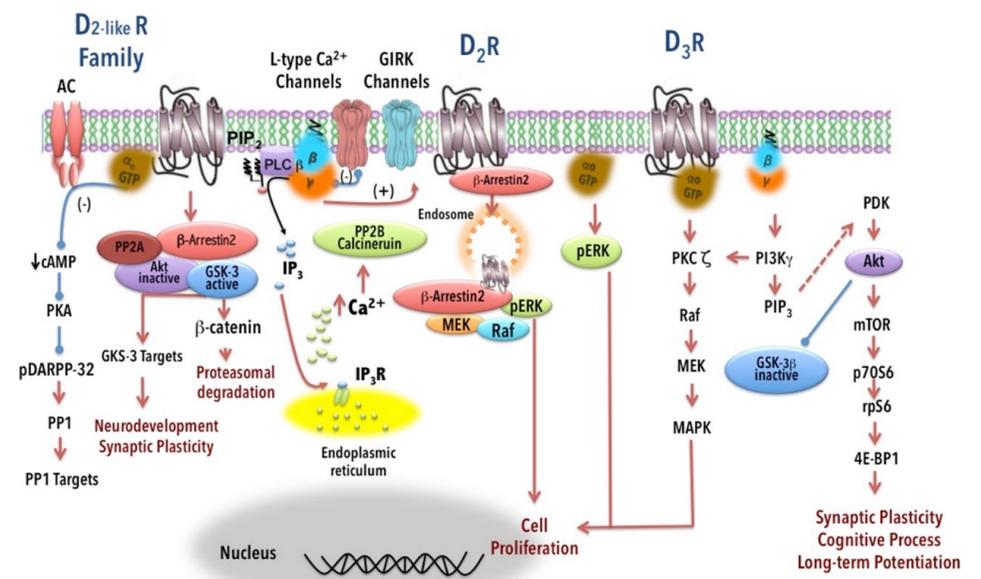
1.2 Récepterologie

- 5 familles de récepteurs DA₁₋₅

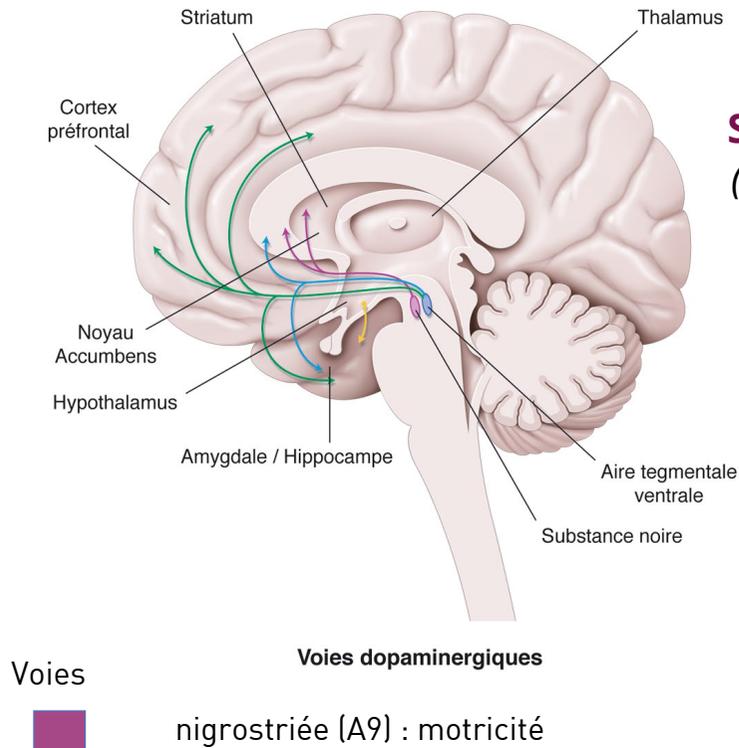
Récepteurs D₁ & D₅



Récepteurs D₂, D₃ & D₄



1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



Substance Noire
(*corps cellulaires*)



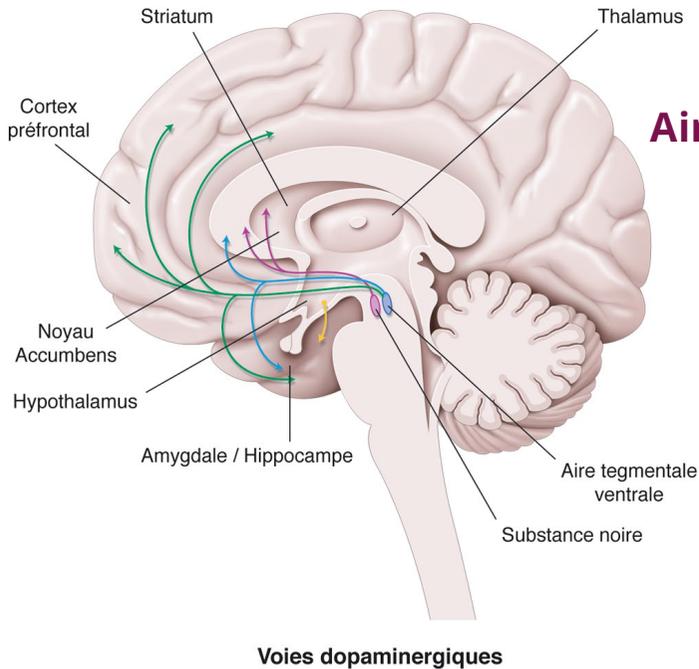
Ganglions de la base
du **striatum**

- noyau caudé
- putamen
- globus pallidus

= 80% des neurones DAergiques centraux

- Physiologie: Contrôle des mouvements, de la motricité
- Pathologie: **Maladie de Parkinson**, dégénérescence progressive des neurones de la voie A9 (hypoactivité DA: akinésie, bradykinésie)

1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



Voies



mésolimbique

mésocorticale

(A10) Emotion, Récompense

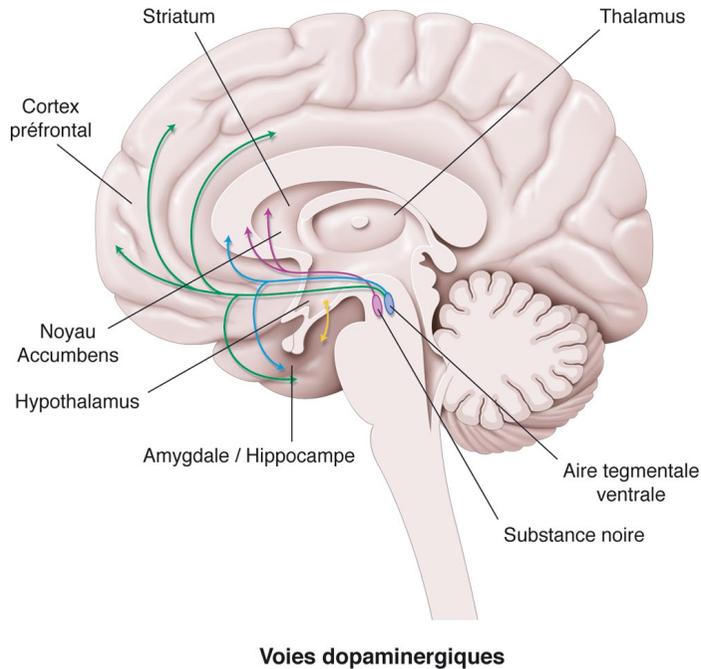
Aire tegmentale ventrale
(corps cellulaires)

Système limbique

- amygdale
- hippocampe
- noyau accumbens
- cortex préfrontal

- Physiologie:
 - Contrôle de l'émotivité, de l'anxiété
 - Circuit de la motivation/récompense
- Pathologie:
 - Comportements addictifs
 - Schizophrénie

1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



Hypothalamus
(corps cellulaires)



Antéhypophyse
(voie endocrinienne)

- DA = neuro-hormone libérée dans le sang dans le **système porte**
- Physiologie: **DA inhibe** (via R-D2) la libération de **prolactine** par les cellules lactotropes de l'anté-hypophyse (sauf en période de *post-partum*)

Voies



tubéroinfundibulaire (A12) : prolactine



2. La pharmacologie du système DA

Comment moduler la neurotransmission?

Neurone présynaptique

Neurone postsynaptique

