

Paris, le 16 juin 2004

Information presse

La dopamine, facteur de plasticité du cerveau

La maladie de Parkinson est liée à un déficit en dopamine, un neurotransmetteur¹ qui agit sur le contrôle des mouvements. A partir de modèles animaux, de cultures de cellules souches et d'observations chez l'homme postmortem, l'équipe d'Etienne Hirsch² a mis en évidence un rôle insoupçonné et pourtant essentiel de la dopamine dans la génération de nouveaux neurones. Les chercheurs démontrent que la dopamine agit sur des cellules souches situées dans l'hippocampe et dans la zone sous-ventriculaire du cerveau, pour les faire proliférer et générer de nouveaux neurones. Le déficit en dopamine de la maladie de Parkinson diminuerait le renouvellement des neurones. Ces travaux, publiés dans la revue *Nature Neuroscience* du mois de juillet³, montrent également que l'utilisation d'outils pharmacologiques comme les agonistes de la dopamine⁴ peuvent agir sur la plasticité du cerveau.

La maladie de Parkinson touche environ 4 millions de personnes dans le monde. Elle apparaît généralement vers la cinquantaine et touche 2 % des personnes âgées de plus de 70 ans. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'étude et la thérapie de cette maladie neuro-dégénérative représentent un enjeu de santé publique majeur.

La cause de la maladie de Parkinson n'est pas connue, mais les symptômes proviennent d'une dégénérescence de certaines zones du cerveau qui contrôlent, entre autres, la motricité. Elle est associée à une diminution d'un neurotransmetteur majeur du cerveau : la dopamine.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif de la maladie de Parkinson. Le traitement dopaminergique (ou avec des agonistes) ou la chirurgie n'ont pour but que d'en corriger les symptômes, en particulier moteurs.

Sachant que la dopamine intervient dans la genèse des neurones, les chercheurs ont voulu préciser son rôle chez l'adulte sain et chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson. Dans le cerveau adulte, il existe deux régions, sièges de cellules souches, qui peuvent produire de nouveaux neurones : l'hippocampe (impliqué dans le processus de la mémoire) et la zone sous-ventriculaire. Ces cellules souches se différencient et prolifèrent, puis migrent vers le bulbe olfactif. Les auteurs montrent que le processus de prolifération de ces cellules est sous contrôle de la dopamine. Les cellules souches expriment à leur surface des récepteurs à ce neurotransmetteur et sont en contact avec des fibres nerveuses qui produisent de la dopamine. La suppression de ces fibres nerveuses induit un arrêt de la prolifération des cellules souches ; la prolifération reprend quand ces cellules sont traitées par un précurseur de la dopamine.

¹ molécule servant de messenger qui permet aux neurones de communiquer entre eux dans le cerveau

² directeur de recherche CNRS et Directeur de l'Unité Inserm 289 "Neurologie et thérapeutique expérimentale"

³ en ligne dès le 13 juin 2004

⁴ un agoniste de la dopamine mime les effets de cette substance en se fixant sur les récepteurs de la dopamine dans le cerveau

Pour mieux comprendre ce mécanisme de prolifération, les chercheurs ont utilisé des cultures de cellules souches exprimant les récepteurs à la dopamine (D1 et D2). Ils ont évalué la prolifération des cellules en présence de L-dopa et d'un agoniste et ont démontré que l'effet observé sur la prolifération des cellules souches passe par le récepteur D2.

Le déficit en dopamine a donc pour conséquence la baisse de la prolifération des cellules et la diminution du nombre de neurones néo-formés dans l'hippocampe et le bulbe olfactif.

Chez les animaux modèles de la maladie de Parkinson, l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire comportent moins de cellules néo-formées, un résultat également observé post-mortem chez les patients atteints de la maladie.

Le traitement dopaminergique était connu jusqu'à ce jour pour agir sur les symptômes de la maladie de Parkinson. Les travaux des chercheurs décryptent donc le mode d'action de ce traitement sur la prolifération des cellules à travers le récepteur D2. Mais ils démontrent que le rôle de la dopamine n'est pas que fonctionnel, puisqu'elle agit aussi sur le renouvellement des neurones donc la plasticité du cerveau.

Dans la maladie de Parkinson, le déficit en dopamine a pour conséquence la baisse de la prolifération des cellules et la diminution du nombre de neurones néo-formés dans l'hippocampe et le bulbe olfactif. Cette diminution permet d'expliquer en partie certains signes très précoces de la maladie, tels que la diminution de la perception des odeurs (hyposmie) et certains troubles de la mémoire. En effet, chez les malades, le taux de dopamine chute quelques années avant que les premiers symptômes n'apparaissent. Lorsque les signes cliniques de la maladie se manifestent, la concentration de dopamine a déjà été réduite de 80%. Pour les chercheurs, un traitement plus précoce, à base de L-dopa ou d'agonistes dopaminergiques permettrait de ralentir l'évolution de la maladie.

« Nous allons maintenant chercher à déterminer si ce phénomène est transposable à d'autres maladies neuro-dégénératives associées à des neurotransmetteurs spécifiques » commente Etienne Hirsch.

Pour en savoir plus

➤ Source :

« Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease »

Günter U. Höglinger^{1,2}, Pamela Rizk¹, Marie P. Muriel¹, Charles Duyckaerts³, Wolfgang H. Oertel², Isabelle Caillé⁴ & Etienne C. Hirsch¹

(1) Unité Inserm 289 "Neurologie et thérapeutique expérimentale", hôpital de la Salpêtrière, Paris

(2) Dept of Neurology, Philipps University, Marburg, Allemagne

(3) Dept. of Neuropathology, hôpital de la Salpêtrière, Paris

(4) CNRS UMR 8542, Ecole Normale Supérieure, Paris

Nature Neuroscience, juillet 2004

➤ Contact chercheurs :

Günter U. Höglinger

Unité Inserm 289 "Neurologie et thérapeutique expérimentale"

Hôpital de la Salpêtrière, Paris

tél : 01 42 16 22 12

mél : gunter@ccr.jussieu.fr

Etienne C. Hirsch

Unité Inserm 289 "Neurologie et thérapeutique expérimentale"

tél : 01 42 16 22 02

mél : hirsch@ccr.jussieu.fr

➤ Contact presse :

Inserm : Céline Goupil - tél : 01 44 23 60 73 – mél : celine.goupil@tolbiac.inserm.fr

CNRS : Isabelle Tratner – tél : 01 44 96 49 88 – mél : isabelle.tratner@cnrs-dir.fr

