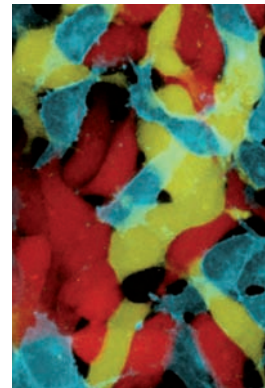


► Bien que la dopamine ait été découverte il y a plus de 50 ans, l'étendue des connaissances sur ses fonctions physiologiques et sur ses dérèglements pathologiques demeure restreinte. Des travaux récents ont levé le voile sur de nouvelles et surprenantes propriétés des neurones à dopamine, ainsi que sur celles d'autres partenaires de la régulation du système dopaminergique. Par exemple, on a observé que l'intégration du signal de la dopamine par ses récepteurs dépend de plusieurs protéines engagées dans diverses cascades de signalisation. On a remarqué qu'elle dépend aussi d'autres types de récepteurs qui interagissent fonctionnellement avec les récepteurs à dopamine. De plus, nous constatons graduellement que le traitement à long terme de certaines maladies à l'aide de nombreux médicaments qui agissent sur le système dopaminergique entraîne à la longue des adaptations d'ordre fonctionnel, structurel et moléculaire au sein de ce système. Ces nouvelles observations pourraient aider à déceler de nouvelles cibles thérapeutiques. Enfin, la découverte de la co-libération du glutamate par les neurones à dopamine nous amène à reconsidérer certains aspects de la physiologie fondamentale de ces neurones. ◀

Depuis la découverte de la dopamine (DA) par Arvid Carlsson en 1952, de nombreuses recherches scientifiques ont mis en évidence la grande importance de ce neurotransmetteur. Le système dopaminergique central du cerveau joue un rôle majeur dans la locomotion, la motivation et les processus cognitifs. Le dysfonctionnement ou la mort des neurones à DA provoque des pathologies comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou encore la dépendance aux drogues. De nombreux médicaments comme les antipsychotiques ou les psychostimulants ciblent le système dopaminergique. Face à cette influence fondamentale de la dopamine sur divers phénomènes neurophysiologiques et neuropatho-

Découvertes récentes sur la fonction et la plasticité des voies dopaminergiques du cerveau

Dominic Thibault, Christian Kortleven, Caroline Fasano, Gregory Dal Bo, Louis-Éric Trudeau



Département de pharmacologie,
Groupe de recherche
sur le système nerveux central,
Faculté de médecine,
Université de Montréal, CP 6128,
Succursale centre-ville,
Montréal (Québec) H3C 3J7,
Canada.
louis-eric.trudeau@umontreal.ca

logiques, l'étude de la régulation de l'activité des neurones à dopamine a représenté un enjeu capital de la recherche médicale des 50 dernières années. Dans cette brève synthèse, nous présentons un aperçu de quelques-unes des récentes avancées prometteuses dans ce domaine. Nous posons un regard nouveau sur le rôle et la régulation des principaux récepteurs à la DA et sur leur place dans la plasticité structurale et fonctionnelle des réseaux neuronaux, et reconsidérons d'une façon originale le phénotype dopaminergique classique.

Transmission dopaminergique : signalisation et régulation

Entre 80 et 90 % des neurones produisant la DA sont localisés dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et la substance noire (SN), régions du cerveau d'où émergent les trois principaux circuits dopaminergiques : la voie nigrostriée, la voie mésolimbique et la voie mésocorticale. La transmission d'information par la libération de DA s'effectue *via* des récepteurs métabotropes de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Il existe deux classes de récepteurs à la DA qui se distinguent par leur couplage à différentes protéines G et par les voies de signalisation qu'engendrent leur activation. La classe de type D1 (englobant les sous-types D1

et D5) se caractérise par un couplage aux protéines $G\alpha_s$, qui permet l'activation de l'adénylate cyclase. La classe de type D2 (englobant les sous-types D2, D3 et D4) se caractérise plutôt par un couplage aux protéines $G\alpha_{i/o}$ associées à l'inhibition de l'adénylate cyclase. La régulation de l'activité de l'adénylate cyclase par les récepteurs à la DA module directement les niveaux d'AMPc qui à leur tour influencent l'activité de la protéine kinase A (*Figure 1, partie 1*). Au-delà de ces observations maintenant classiques, des travaux effectués au cours des dernières années ont remis sur la sellette les cascades d'activation des récepteurs de la DA en identifiant de nouvelles voies de signalisation. Il a été montré notamment que les récepteurs de type D2 peuvent inhiber l'activité de la protéine kinase B, mieux connue sous le nom de kinase Akt (*Figure 1, partie 1*), grâce à leur interaction protéine-protéine avec la bêta-arrestine 2 qui provoque le recrutement de la phosphatase PP2A et de la kinase Akt dans un complexe membranaire [1]. La perturbation de cette nouvelle voie de signalisation diminue chez la souris la réponse comportementale à l'amphétamine ou à l'apomorphine, un agoniste dopaminergique à large spectre, suggérant une importance physiologique pour cette cascade.

Dimérisation des récepteurs D1 et D2

Un profil nouveau de signalisation des récepteurs des familles D1 et D2 a été démontré dans les neurones qui expriment les deux récepteurs, notamment dans le striatum [2]. Il met en jeu la formation de dimères. En effet, les récepteurs D1 et D2 du striatum murin peuvent former des hétéromères permettant un couplage spécifique à la protéine $G\alpha_q$ et une mobilisation du calcium intracellulaire, ce qui induit une activation de la CaM-kinase II (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*) dans le striatum ventral (*Figure 1, partie 1*) [3]. Par ailleurs, les récepteurs dopaminergiques peuvent aussi former des complexes avec d'autres types de RCPG. L'exemple le mieux décrit est celui des récepteurs A1A et A2A de l'adénosine qui forment des hétéromères avec les récepteurs D1 et D2 respectivement. Par l'intermédiaire de ces complexes, l'adénosine produit une inhibition de la signalisation des récepteurs à la DA [4], mais il semblerait aussi que l'hétéromère D2/A2A puisse participer à la régulation sélective de la transmission glutamatergique dans le noyau accumbens [5]. Récemment, des interactions similaires des récepteurs dopaminergiques ont été découvertes avec les récepteurs à somatostatine SSTR2 [6] et les récepteurs opiacés de type mu [7], bien que leurs fonctions exactes soient toujours mal connues. Toutefois, ces interactions directes entre RCPG représentent un nouveau terrain

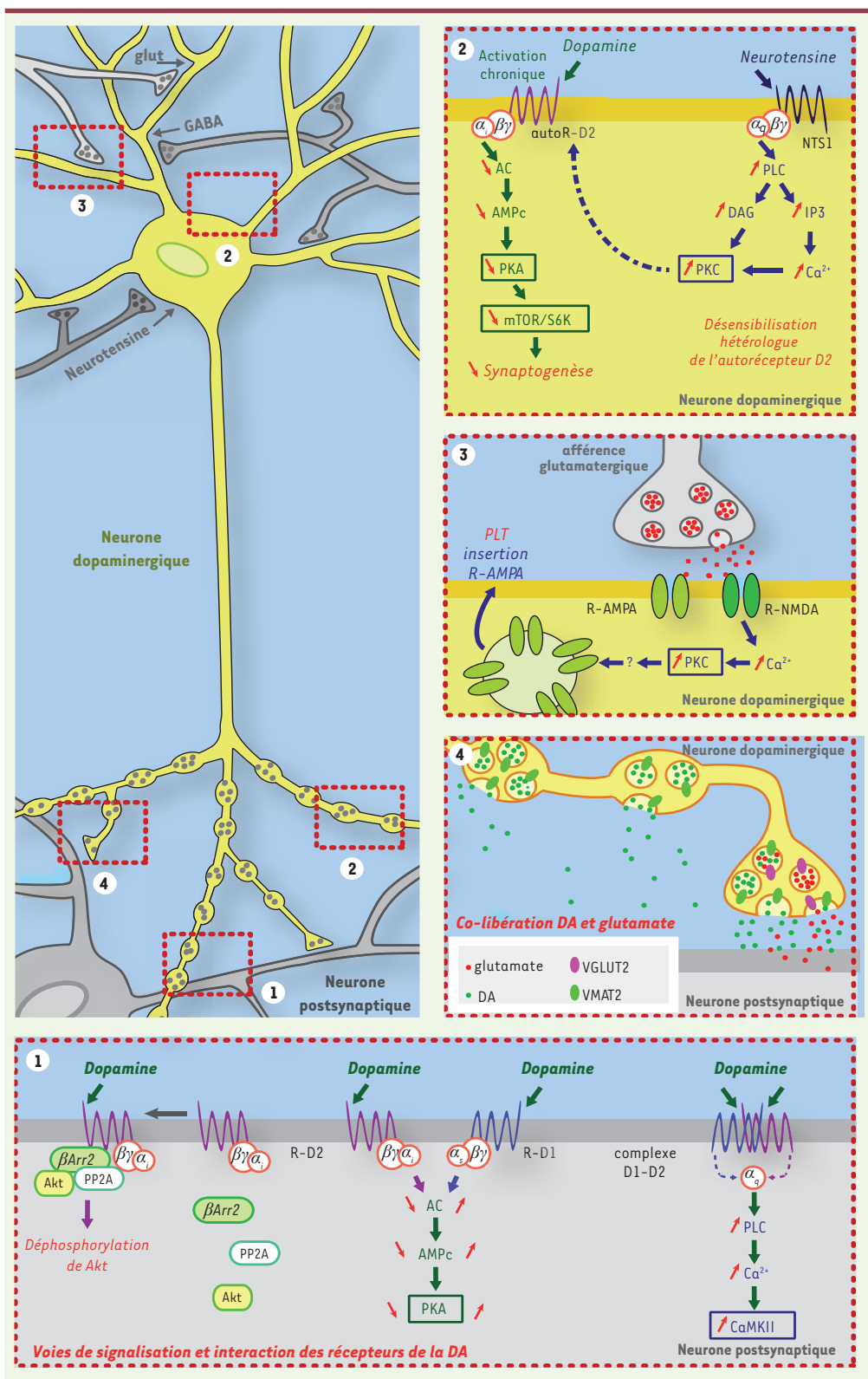
de recherche extrêmement fertile pour la découverte des mécanismes cellulaires de la modulation du signal dopaminergique.

Désensibilisation hétérologue des récepteurs dopaminergiques

Comme pour tous les autres systèmes de neurotransmetteurs, l'interruption de la signalisation des récepteurs à DA constitue un élément régulateur crucial. Pour la majorité des RCPG, une désensibilisation fonctionnelle se produit après leur activation, menant ensuite à l'internalisation des récepteurs. En général, les kinases GRK (*G protein related kinase*) phosphorylent directement les RCPG après l'activation de ces derniers. Cette phosphorylation empêche le couplage entre le récepteur et la protéine G et permet la liaison de la protéine bêta-arrestine qui pourra recruter la machinerie endocytotique [8]. Dans le cas du récepteur D2, des travaux récents ont montré qu'une forme de désensibilisation hétérologue indépendante de l'agoniste pouvait aussi avoir lieu lorsque le récepteur est phosphorylé par la protéine kinase C [9]. Il est donc probable que les cascades de signalisation qui influencent l'activité de la protéine kinase C puissent éventuellement avoir un effet sur la fonction du récepteur D2. Puisque toutes les molécules antipsychotiques cliniquement éprouvées bloquent l'activité du récepteur D2, cette voie de désensibilisation offre une nouvelle piste d'alternatives thérapeutiques à explorer. Dans ce contexte, un cas particulièrement intéressant est celui de la neurotensine (*Figure 1, partie 2*), un neuropeptide reconnu comme un régulateur important du système dopaminergique dans le cerveau [10]. La neurotensine exerce un effet excitateur sur les neurones à DA et il a été démontré que l'activation du récepteur NTS1 à la neurotensine diminue justement la fonction de l'autorécepteur D2 grâce à un processus qui requiert l'activité de la protéine kinase C [10, 11]. Cet effet modulateur de la neurotensine sur le récepteur D2 constitue un autre exemple de la complexité de la régulation de l'activité des récepteurs dopaminergiques et surtout de la grande diversité des mécanismes en jeu.

Dopamine et plasticité structurale

La schizophrénie, les troubles d'hyperactivité ou encore la maladie de Parkinson figurent parmi les maladies psychiatriques et neurologiques affectant le système dopaminergique central. L'ensemble des stratégies thérapeutiques mises au point jusqu'à aujourd'hui pour traiter ces maladies vise à réguler la neurotransmission dopaminergique et l'activité des récepteurs à la DA. Par exemple, les symptômes de la schizophrénie sont traités par des antipsychotiques induisant un blocage chronique des récepteurs D2. En revanche, le traitement de la maladie de Parkinson associée à la mort des neurones dopaminergiques repose sur l'activation des récepteurs à la DA consécutive au réapprovisionnement des neurones survivants en L-DOPA, le précurseur de la DA. Dans le cas du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, la stratégie thérapeutique consiste à bloquer la recapture de la DA afin d'augmenter sa concentration extracellulaire. Tous ces traitements ne sont efficaces que si la prise des agents pharmacologiques est régulière et répétée. Or, les modifications à long terme du système dopaminergique provoquées par ces traitements sont encore mal connues. La



dans le dendrite du neurone dopaminergique. L'élévation de la concentration locale de calcium permet une augmentation de l'activité de la PKC qui sera ensuite responsable de l'augmentation du rapport des courants AMPA/NMDA, ce qui s'explique généralement par l'insertion de nouveaux récepteurs AMPA (R-AMPA) à la membrane postsynaptique et se traduit par une plus grande force synaptique. **Partie 4 :** illustration de la co-libération de glutamate et de DA par les neurones dopaminergiques. Les terminaisons axonales dopaminergiques contiennent à la fois le transporteur vésiculaire de la dopamine VMAT2 et le transporteur vésiculaire du glutamate VGLUT2.

détermination de l'effet du blocage ou de l'activation chronique du récepteur D2 est donc particulièrement importante, dans la mesure où ce récepteur est ciblé par de nombreux agents thérapeutiques. Ce récepteur exerce un effet généralement inhibiteur sur l'activité neuronale et possède la particularité d'être exprimé aussi bien par les neurones cibles que par les neurones dopaminergiques eux-mêmes dans lesquels il joue un rôle d'autorécepteur régulant la libération de DA par un rétrocontrôle négatif. Certes, l'activation aiguë de l'autorécepteur D2 inhibe la sécrétion de DA, cependant des découvertes récentes suggèrent que l'activation ou le blocage chronique de ce récepteur entraîne des changements structuraux autant dans les neurones cibles que dans les neurones dopaminergiques. Par exemple, il a été démontré *in vivo* que l'administration pendant plusieurs mois à des souris ou à des rats d'un agoniste du récepteur D2 provoque une diminution de l'arborisation axonale des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée. À l'inverse, après un blocage pharmacologique du récepteur D2, on observe une augmentation de l'arborisation axonale des neurones dopaminergiques [12]. L'utilisation de modèles *in vivo* ne permet cependant pas de découvrir les mécanismes de cette plasticité structurale provoquée par le récepteur D2. Des travaux récents de notre groupe ont abouti à la mise au point d'un modèle *in vitro* d'inhibition de la formation de terminaisons axonales déclenchée par la stimulation chronique de l'autorécepteur D2 (Figure 1, partie 2). Nous avons ainsi pu démontrer que ce phénomène requiert une inhibition de la PKA et de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*)/p70-S6 kinase, une voie de signalisation participant à la régulation de la traduction des ARN messagers [13]. D'autres découvertes particulièrement intéressantes ont également été faites au cours des dernières années, montrant qu'un déséquilibre du système dopaminergique provoque aussi des changements structuraux au niveau post-synaptique. En effet, une baisse du nombre d'épines dendritiques est observée dans les neurones du cortex préfrontal chez les patients schizophrènes [14]. De même, dans le cas de la maladie de Parkinson, une perte des épines dendritiques des neurones du striatum est observée à la suite de la diminution de l'innervation dopaminergique [15]. À l'inverse, une augmentation du nombre d'épines dendritiques est observée après la prise de substances qui agissent sur le système dopaminergique et cet effet pourrait participer à l'établissement d'un état de dépendance aux drogues [16]. Que ce soit au niveau du mésencéphale ou dans les régions de projection des neurones dopaminergiques, ces changements structuraux liés à des traitements chroniques

devront être mieux compris afin de parvenir à clarifier l'effet à long terme des substances utilisées actuellement. C'est un prérequis pour le développement de médicaments plus efficaces et plus sûrs.

Dopamine et plasticité fonctionnelle

Compte tenu du rôle qu'exercent les neurones dopaminergiques dans de nombreux mécanismes physiologiques et dans plusieurs maladies, il est essentiel de déterminer ce qui module la plasticité de leur activité à court et à long terme. Parallèlement à la plasticité structurale mentionnée précédemment, plusieurs groupes ont étudié la plasticité fonctionnelle des afférences aux neurones dopaminergiques. En particulier, certains se sont efforcés de déterminer si les afférences glutamatergiques aux neurones dopaminergiques démontrent une plasticité à long terme en réponse à des stimulations électriques à haute fréquence (potentialisation à long terme ou PLT) ou en réponse à l'administration de drogues d'abus. On soupçonne d'ailleurs depuis longtemps qu'un phénomène de potentialisation de ces afférences sur les neurones dopaminergiques de l'ATV puisse jouer un rôle critique dans le développement de la sensibilisation comportementale aux drogues d'abus observée dans certains modèles animaux, et même potentiellement dans les problèmes de toxicomanie chez l'humain [17]. Après la première mise en évidence d'une PLT déclenchée électriquement dans l'ATV [18], une étude clé a démontré qu'une injection de cocaïne pouvait provoquer une augmentation du rapport des composantes AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionate) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) des réponses synaptiques glutamatergiques aux mêmes synapses, de façon tout à fait comparable à la PLT déclenchée électriquement [19]. L'augmentation de ce rapport indique typiquement une insertion membranaire et/ou une plus grande conductance des récepteurs AMPA, ce qui peut constituer la base de la facilitation post-synaptique. Dans la même étude, le traitement à la cocaïne prévenait aussi l'établissement subséquent de toute potentialisation électrique, suggérant que la PLT produite dans les deux modèles expérimentaux différents dépend en réalité d'un mécanisme physiologique commun. Dans une étude ultérieure, il a été montré que plusieurs classes de drogues d'abus causent le même changement dans le rapport AMPA/NMDA [20]. Étant donné l'importance de la sensibilisation aux drogues d'abus *via* un phénomène de PLT sur les neurones dopaminergiques, de nombreuses recherches tentent maintenant d'élucider les mécanismes de déclenchement et les facteurs qui influencent ce type de potentialisation (Figure 1, partie 3). Par exemple, il est possible de provoquer une PLT robuste de façon électrique grâce à un protocole de stimulations jumelées et un mécanisme qui dépend de l'entrée de calcium par les récepteur NMDA et de l'activation de la protéine kinase C [21, 22]. Ce même protocole produit une facilitation synaptique beaucoup plus grande sur les neurones dopaminergiques d'animaux naïfs que sur ceux d'animaux traités préalablement avec de la cocaïne [23]. Il est important de noter que la taille de la PLT provoquée dans l'ATV est généralement nettement inférieure à celle induite dans d'autres régions du cerveau fréquemment étudiées, telles que l'hippocampe. Ceci pourrait s'expliquer en partie par

la forte influence de la transmission GABAergique [21, 22] dans cette structure. Élucider la nature des mécanismes intra et extracellulaires à l'origine des phénomènes de dépendance pourrait conduire à la mise au point de nouvelles thérapies concernant non seulement le sevrage des toxicomanes mais également la diminution des effets secondaires causés par les traitements avec des psychostimulants.

Neurones dopaminergiques et co-libération de dopamine et de glutamate

Les neurones dopaminergiques sont définis par leur capacité à produire et à sécréter la DA. On sait depuis longtemps que les neurones dopaminergiques libèrent également certains neuropeptides tels que la cholécystokinine et la neurotensine [24]. Cependant, des découvertes récentes suggèrent que ces neurones ne répondent pas au postulat fondamental stipulant qu'un neurone ne sécrète qu'un seul neurotransmetteur « classique » à partir de tous ses prolongements. En effet, les neurones dopaminergiques ne se contentent pas de sécréter la DA, ils ont de plus la surprenante capacité de libérer le glutamate de façon concomitante (Figure 1, partie 4). Les premières données faisant état de cette propriété ont été obtenues par des marquages immunohistochimiques sur des tranches de cerveaux de rongeurs montrant la présence de glutamate et celle de son enzyme de synthèse, la glutaminase, dans les neurones dopaminergiques [25]. Par la suite, il a été démontré que la stimulation électrique de neurones dopaminergiques isolés en culture primaire provoque la libération synaptique de glutamate, provoquant des réponses excitatrices rapides qui pouvaient être bloquées par des antagonistes des récepteurs glutamatergiques [26]. Plus récemment, grâce au clonage des gènes codant les transporteurs vésiculaires du glutamate (VGLUT) [27] considérés comme les marqueurs les plus spécifiques du phénotype glutamatergique, notre équipe a montré que la majorité des neurones dopaminergiques isolés en culture contient les ARN et la protéine VGLUT2 [28]. L'expression de l'ARN messager de VGLUT2 a été confirmée par hybridation *in situ* dans une sous-population de neurones dopaminergiques du cerveau de rats adultes [29]. La différence d'expression relative de VGLUT2 par les neurones *in vivo* et *in vitro* suggère que les neurones dopaminergiques possèdent la capacité de modifier leur phénotype selon le contexte environnemental, par exemple au cours du développement ou en réponse à des changements physiologiques importants. Nos travaux récents suggèrent que l'interaction entre les neurones dopaminergiques et certains neurones GABAergiques peut inhiber l'expression de VGLUT2 par les neurones dopaminergiques [30]. Il faut aussi noter que la protéine VGLUT2 est localisée dans la majorité mais non dans la totalité des prolongements axonaux des neurones dopaminergiques en culture [28]. Considérant que ces neurones *in vivo* établissent deux types de terminaisons axonales - 25 % ayant une structure synaptique classique et 75 % une structure non synaptique ou asynaptique (sans spécialisation postsynaptique) [31] - cette ségrégation physique de l'expression de la protéine pourrait suggérer que seules les terminaisons de type synaptique peuvent exprimer VGLUT2 et libérer du glutamate. Nous avons proposé récemment que la co-libération de glutamate participerait au développement des terminaisons axonales

des neurones dopaminergiques, ce qui serait suivi d'une répression du phénotype glutamatergique dans le cerveau des rats adultes lorsque les circuits neuronaux sont établis et raffinés [32]. Nous avons également suggéré la possibilité que le phénotype glutamatergique des neurones dopaminergiques puisse être dérégulé dans le contexte de maladies neurologiques comme la schizophrénie, la dépendance aux drogues d'abus et la maladie de Parkinson [24, 30, 32]. Malgré ces hypothèses, le rôle physiologique de l'étonnante co-libération de glutamate par les neurones dopaminergiques reste encore à déterminer.

Qu'il s'agisse de la signalisation et de la régulation des récepteurs à DA, la plasticité des réseaux dopaminergiques ou la co-libération de glutamate par les neurones dopaminergiques, les recherches effectuées au cours des dernières années ont bousculé certains postulats et suscité la découverte de propriétés surprenantes du système dopaminergique central. ♦

SUMMARY

Recent discoveries on the function and plasticity of central dopamine pathways

Despite the fact that the neurotransmitter dopamine was discovered more than 50 years ago, we still have limited knowledge of its physiological and pathological roles. Recent work has unveiled novel and surprising properties of dopamine neurons and of other key players involved in regulating the dopamine system. For example, the integration of the dopamine signal by its receptors depends on many proteins of diverse signaling pathways and also of other types of receptors that interact with and regulate dopamine receptors: many new promising interactions have been reported during the past few years. Also, we are beginning to discover that chronic treatment with dopamine receptor ligands or other molecules affecting dopaminergic pathways induce long-term molecular, structural and functional rearrangements that could ultimately force us to revisit the mechanism of action of established therapeutic agents. Finally, the discovery of glutamate co-release by dopamine neurons is leading us to reconsider some key aspects of dopamine neuron physiology. ♦

GLOSSAIRE

- DA** : dopamine
- ATV** : aire tegmentaire ventrale
- SN** : substance noire
- RCPG** : récepteur couplé aux protéines G
- PLT** : potentialisation à long terme
- VGLUT** : transporteur vésiculaire du glutamate

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

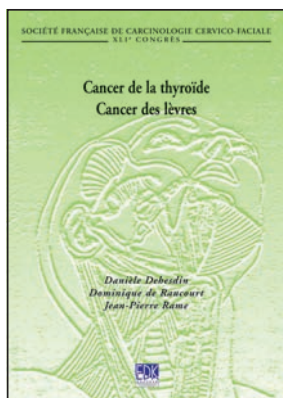
RÉFÉRENCES

1. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, et al. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 2005 ; 122 : 261-73.
2. Deng YP, Lei WL, Reiner A. Differential perikaryal localization in rats of D1 and D2 dopamine receptors on striatal projection neuron types identified by retrograde labeling. *J Chem Neuroanat* 2006 ; 32 : 101-16.
3. Rashid AJ, So CH, Kong MM, et al. D1-D2 dopamine receptor heterooligomers with unique pharmacology are coupled to rapid activation of Gq/11 in the striatum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 654-9.
4. Fuxe K, Ferré S, Genedani S, et al. Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol Behav* 2007 ; 92 : 210-7.
5. Azdad K, Gall D, Woods AS, et al. Dopamine D2 and adenosine A2A receptors regulate NMDA-mediated excitation in accumbens neurons through A2A-D2 receptor heteromerization. *Neuropsychopharmacology* 2009 ; 34 : 972-86.
6. Baragli A, Alturaihi H, Watt HL, et al. Heterooligomerization of human dopamine receptor 2 and somatostatin receptor 2 Co-immunoprecipitation and fluorescence resonance energy transfer analysis. *Cell Signal* 2007 ; 19 : 2304-16.
7. Juhasz JR, Hasbi A, Rashid AJ, et al. Mu-opioid receptor heterooligomer formation with the dopamine D1 receptor as directly visualized in living cells. *Eur J Pharmacol* 2008 ; 581 : 235-43.
8. Metaye T, Perdrisot R, Kraimps JL. GRKs and arrestins: the therapeutic pathway? *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 537-43.
9. Namkung Y, Sibley DR. Protein kinase C mediates phosphorylation, desensitization, and trafficking of the D2 dopamine receptor. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 49533-41.
10. St-Gelais F, Jomphe C, Trudeau LE. The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: what is the evidence? *J Psychiatry Neurosci* 2006 ; 31 : 229-45.
11. Jomphe C, Lemelin PL, Okano H, et al. Bidirectional regulation of dopamine D2 and neurotensin NTS1 receptors in dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 2006 ; 24 : 2789-800.
12. Parish CL, Stanic D, Drago J, et al. Effects of long-term treatment with dopamine receptor agonists and antagonists on terminal arbor size. *Eur J Neurosci* 2002 ; 16 : 787-94.
13. Fasano C, Poirier A, DesGroseillers L, Trudeau LE. Chronic activation of the D2 dopamine autoreceptor inhibits synaptogenesis in mesencephalic dopaminergic neurons *in vitro*. *Eur J Neurosci* 2008 ; 28 : 1480-90.
14. Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA. Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006 ; 11 : 557-66.
15. Day M, Wang Z, Ding J, et al. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 251-9.
16. Li Y, Kolb B, Robinson TE. The location of persistent amphetamine-induced changes in the density of dendritic spines on medium spiny neurons in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 : 1082-5.
17. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993 ; 18 : 247-91.
18. Bonci A, Malenka RC. Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 3723-30.
19. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 2001 ; 411 : 583-7.
20. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003 ; 37 : 577-82.
21. Liu QS, Pu L, Poo MM. Repeated cocaine exposure *in vivo* facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons. *Nature* 2005 ; 437 : 1027-31.
22. Luu P, Malenka RC. Spike timing-dependent long-term potentiation in ventral tegmental area dopamine cells requires PKC. *J Neurophysiol* 2008 ; 100 : 533-8.
23. Argilli E, Sibley DR, Malenka RC, et al. Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 9092-100.
24. Trudeau LE. Glutamate co-transmission as an emerging concept in monoamine neuron function. *J Psychiatry Neurosci* 2004 ; 29 : 296-310.
25. Kaneko T, Akiyama H, Nagatsu I, Mizuno N. Immunohistochemical demonstration of glutaminase in catecholaminergic and serotonergic neurons of rat brain. *Brain Res* 1990 ; 507 : 151-4.
26. Sulzer D, Joyce MP, Lin L, et al. Dopamine neurons make glutamatergic synapses *in vitro*. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 4588-602.
27. Takamori S, Rhee JS, Rosenmund C, Jahn R. Identification of a vesicular glutamate transporter that defines a glutamatergic phenotype in neurons. *Nature* 2000 ; 407 : 189-94.
28. Dal Bo G, St-Gelais F, Danik M, et al. Dopamine neurons in culture express VGLUT2 explaining their capacity to release glutamate at synapses in addition to dopamine. *J Neurochem* 2004 ; 88 : 1398-405.
29. Kawano M, Kawasaki A, Sakata-Haga H, et al. Particular subpopulations of midbrain and hypothalamic dopamine neurons express vesicular glutamate transporter 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2006 ; 498 : 581-92.
30. Mendez JA, Bourque MJ, Dal Bo G, et al. Developmental and target-dependent regulation of vesicular glutamate transporter expression by dopamine neurons. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 6309-18.
31. Descarries L, Watkins KC, Garcia S, Bosler O, Doucet G. Dual character, synaptic and nonsynaptic, of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: a quantitative autoradiographic and immunocytochemical analysis. *J Comp Neurol* 1996 ; 375 : 167-86.
32. Dal Bo G, Bérubé-Carrière N, Mendez JA, et al. Enhanced glutamatergic phenotype of mesencephalic dopamine neurons after neonatal 6-hydroxydopamine lesion. *Neuroscience* 2008 ; 156 : 59-70.

TIRÉS À PART

L.É. Trudeau

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4137-8 264 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Cancer de la thyroïde - Cancers des lèvres** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | |