

UE3 : Pharmacologie
Le 09/03/2017 à 15h30
Dr Bruzzoni-Giovanelli
Ronéotypeur : Juliette Favier / Solène Froissardey
Roneoficheur : Juliette Favier / Solène Froissardey

Cours 5 - Les récepteurs dopaminergiques et GABA

Le professeur a accepté de relire la ronéo.

Il y a 99% de chance que ce qui tombe à l'examen concernant ce cours soit dans les diapositives à la fin intitulées «à retenir» (complétées dans la fiche)

Les informations se trouvant dans les diapositives qui n'ont pas été traitées par le professeur sont en italiques (pour le GABA B il n'a rien précisé à l'oral si ce n'est que c'est un RCPG qui active le canal K+)

Le cours n'a quasiment pas changé par rapport à celui de l'année dernière.

Les noms des médicaments ne sont pas à connaître mais il faut connaître les différentes classes et leurs rôles.

Plan du cours :

I- LE GABA ET SES RECEPTEURS :

A. Métabolisme du GABA

B. Rôles du GABA

C. Les récepteurs du GABA

1. Les récepteurs GABA A
2. Les récepteurs GABA B
3. Les récepteurs GABA C

D. Le récepteur du GABA A et ses cibles thérapeutiques

1. L'anxiété
2. L'insomnie
3. L'épilepsie

II- LA DOPAMINE ET SES RECEPTEURS :

A. Biosynthèse des catécholamines

B. Distribution des récepteurs dopaminergiques et effets de la dopamine

C. Les récepteurs dopaminergiques

D. Le transporteur de la dopamine

E. Le récepteur de la dopamine, cible thérapeutique

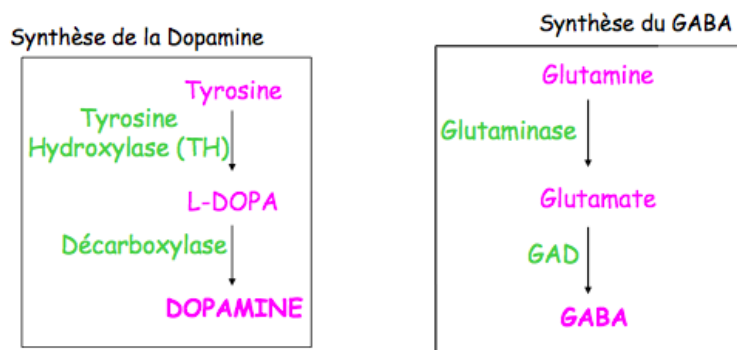
1. Maladie de Parkinson
2. Les neuroléptiques
3. Les antiémétiques
4. Les inhibiteurs de sécrétion de prolactine

III- INTERACTIONS DES CIRCUITS DU GABA ET DE LA DOPAMINE

Introduction

Les endroits sur lesquels une drogue agit et l'étendue de leur action sont déterminés par l'**emplacement et la capacité fonctionnelle** de ses récepteurs. Connaître les mécanismes d'action des médicaments permet de comprendre les **effets observés** en terme de tolérance et d'efficacité (désirables ou non), ainsi que ses possibles interactions.

Le **GABA** (acide gamma-aminobutyrique) et la **dopamine** sont des molécules simples, **neurotransmetteurs** dérivant d'acides aminés (ou aminoacides), la tyrosine pour la dopamine et la glutamine pour le GABA. Ces deux molécules ne peuvent être utilisées directement **en thérapeutique**, on utilisera leurs **dérivés** ou des molécules qui agiront au niveau des mêmes récepteurs.



I. Le GABA et ses récepteurs

La pharmacologie et la thérapeutique découlent de son rôle majeur : **principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.**

A. Le métabolisme du GABA

Le GABA est libéré dans la fente synaptique, se fixe sur son récepteur et induit son effet inhibiteur. Puis, pour limiter son action inhibitrice, il sera recapturé par le même neurone qui l'a libéré (neurone sécrétoire) et par les cellules gliales situées dans le cerveau qui vont les recycler. Les cellules gliales synthétisent de la glutamine à partir du GABA grâce à la **glutamine synthétase**, puis la glutamine est captée par les neurones qui reforment du GABA à partir du glutamate via l'enzyme **glutamate décarboxylase**. Il peut être métabolisé en métabolites actifs.

Le GABA est une molécule endogène à l'origine d'autres molécules qui ont un effet inhibiteur.

B. Les rôles du GABA

Il est impliqué dans **plusieurs voies** et possède un rôle dans :

- Le comportement c'est-à-dire dans la prise alimentaire, le sommeil et le stress.
- Les sensations
- Les fonctions cognitives
- La motricité extrapyramidale

C. Les récepteurs du GABA

Les récepteurs GABA sont largement distribués dans le **SNC** (action inhibitrice des interneurons) et moëlle épinière (inhibition pré synaptique). Il en existe **trois types** : GABA A, B et C.

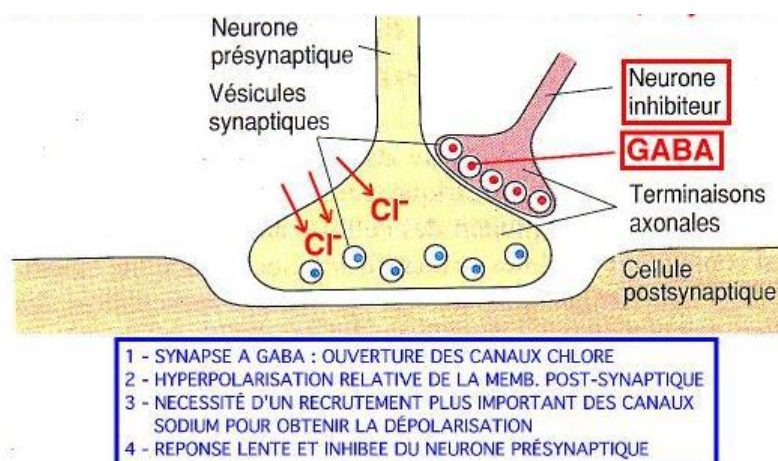
Les récepteurs **GABA-A** et **GABA-C** sont des **canaux ioniques** qui transportent sélectivement un ion : le chlore. Le récepteur **GABA-B** est un récepteur couplé aux protéines G (**RCPG**).

1. Les récepteurs GABA A

Les récepteurs **GABA A** sont les **plus largement distribués**, localisés dans le système limbique, le cortex, le tronc cérébral, et les noyaux gris centraux **SNC**. Au niveau du cerveau, 40% des neurones ont des récepteurs GABA A et peuvent donc être inhibés.

Ce récepteur ionotrope a une **structure pentamérique ou tétramérique complexe** (avec une *stœchiométrie probable 2a, 2b, 1g*) et la combinaison des sous unités assemblées autour d'un pore central peut varier : tous les récepteurs GABA A ne sont donc pas identiques. Ainsi les interactions seront différentes en fonction des molécules (et donc par suite des médicaments) avec une **affinité et des fonctions variables** puisque chaque sous unité a une fonction différente.

De multiples sous unités GABA ont été clonés (6a, 4b, and 3g) et chacune avec des variants d'épissage. Elles sont exprimées en multiples combinaisons pharmacologiquement distinctes. Toutes les trois sous-unités sont nécessaires pour interagir avec les benzodiazépines.



Les récepteurs du GABA se localisent **sur la membrane d'un neurone présynaptique**, au niveau des synapses inhibitrices. Lorsque le canal ionique est ouvert après fixation de deux molécules de GABA, le chlore chargé négativement entre naturellement dans la cellule grâce à son gradient de concentration ce qui entraîne une **hyperpolarisation de la membrane post- synaptique**. Le GABA empêche donc au neurone pré- synaptique de transmettre son message au neurone post-synaptique par **inhibition de la transmission du potentiel d'action** : c'est la **base de la pharmacologie**. Le GABA est produit en quantité suffisante par le SNC pour maintenir l'équilibre.

Pour obtenir la dépolarisation et avoir ainsi la transmission du potentiel d'action, le neurone présynaptique doit recruter un nombre plus important de canaux sodiques car le potentiel du neurone s'est éloigné du seuil d'activation des canaux sodiques lors de cette hyperpolarisation.

Pour rappel, une entrée de charge positive (ex Na+) dans le neurone induit une dépolarisation qui conduit à la transmission de l'influx nerveux, à l'inverse une entrée de charge négative (ex Cl-) entraîne une hyperpolarisation et inhibe la transmission de l'influx nerveux. La pompe ATPase a pour fonction de faire entrer du sodium et faire sortir du potassium qui permet de maintenir un équilibre.

La plupart des **médicaments** qui agissent sur ces récepteurs sont **allostériques** c'est-à-dire qu'ils vont augmenter l'affinité du GABA pour son récepteur et modifier sa structure et ainsi son activité. Cette action ne peut se faire **qu'en présence de GABA** qui est toujours responsable de l'ouverture du canal. Les médicaments permettent donc d'ouvrir le canal plus fréquemment ou plus longtemps ce qui entraîne une entrée plus importante de chlore. Ils **potentialisent ainsi l'action inhibitrice du GABA endogène**. Plusieurs types de molécules peuvent s'y fixer : le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, les hypnotiques, l'alcool, le flumazénil, certains stéroïdes (notamment les métabolites de la progestérone), et d'autres molécules inhibitrices.

2. Les récepteurs GABA B

Le récepteur GABA B **métabotrope (RCPG)** interagit avec la **protéine Gi** pour inhiber l'adénylate cyclase, activer les canaux potassiques et réduire la conductance des canaux calciques. Les récepteurs GABA B pré-synaptiques fonctionnent comme autorécepteurs, inhibant la libération de GABA, et peuvent jouer le même rôle sur les neurones libérant d'autres neurotransmetteurs. Les récepteurs fonctionnels sont des hétérodimères constitués de sous-unités GABABR1 et GABABR2.

Les récepteurs GABA B sont utilisés en thérapeutique pour lutter contre le syndrome de sevrage: ils permettent notamment de limiter les tremblements.

3. Les récepteurs GABA C

Les récepteurs GABA-C **ionotropes** sont moins largement distribués que les sous-types A et B. Ils se trouvent dans des endroits précis : la rétine, la moelle épinière, colliculus supérieur et l'hypophyse. Un certain nombre d'agonistes GABA (par exemple, le baclofène) et des modulateurs (par exemple, les benzodiazépines et les barbituriques) ne semblent pas interagir avec les récepteurs GABA C.

Ces récepteurs étant moins bien connus, il n'existe pas de traitement agissant dessus à l'heure actuelle.

C. Le récepteur du GABA A et ses cibles thérapeutiques

1. L'anxiété

L'anxiété est un des motifs de consultation le plus **fréquent**. En effet, 10% minimum de la population générale est affectée par différentes formes de manifestations invalidantes d'anxiété (surtout les femmes). Elle devient **pathologique** en cas de souffrance ou d'handicap et doit donc être traitée.

Il faut **distinguer cliniquement** : l'anxiété généralisée, les troubles obsessionnels - compulsifs, les troubles phobiques, les troubles paniques, les syndromes post- traumatiques.

Les épisodes anxieux impliquent :

- le système GABA (inhibiteur)
- le système noradrénergique (excitateur)
- le système sérotoninergique (excitateur)

Le traitement médicamenteux de l'anxiété repose sur l'augmentation de l'action inhibitrice du GABA.

Différentes molécules se fixent sur différents sites : les benzodiazépines, les barbituriques, les hypnotiques, certains stéroïdes (notamment les métabolites de la progestérone), le GABA, l'alcool (éthanol). *Si l'on connaît les effets de l'alcool alors on connaît les effets des benzodiazépines : désinhibition, sédatif, hypnotique...*

La **picrotoxine** peut également s'y fixer mais va induire un **effet contraire** en empêchant le chlore d'entrer par le canal ce qui va induire une excitation, puis des convulsions.

Les **benzodiazépines** sont utilisées pour traiter entre autres l'anxiété.

La fixation des Benzodiazépines sur le récepteur GABA **augmente leur affinité** et donc leur activité (ouverture plus fréquente du canal ionique, majeure inhibition) en présence de GABA. Ils n'ont pas une structure similaire au GABA, ils se fixent donc sur un autre site au niveau du récepteur GABA.

Leurs **propriétés thérapeutiques et pharmacologiques** les plus importantes sont :

- Activité **anxiolytique** au niveau du système limbique (traite l'anxiété) qui entraîne un risque de dépendance due à son efficacité et son action immédiate
- Activité **sédative et hypnotique**
- Action **anti-convulsivante** (Ex: Diacépal)
- Effet **amnésiant et myorelaxant**, avec des amnésies antérogrades : trouble de la mémoire caractérisée par l'incapacité à se souvenir d'évènements qui précèdent la prise du médicament.

Exemple donné à l'oral: le GHB ou « drogue du violeur » = acide gamma hydroxybutyrique, un « cousin du GABA », issu du recyclage du GABA dans l'organisme, qui a des effets sur les récepteurs endogènes du GABA B et qui est moins cher et plus accessible. Il s'agit d'une molécule qui n'a pas de goût : il faut donc être prudent, notamment avec les adolescents ; il empêche la personne de se souvenir, inhibe les mécanismes de vigilance, de peur par l'hypothalamus : la personne devient alors beaucoup plus vulnérable.

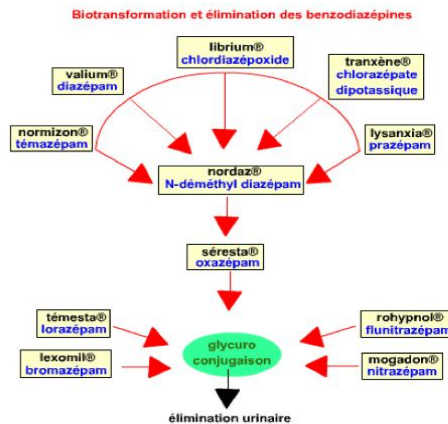
- Pas d'effet antipsychotiques, analgésiques ou sur le SNA.

ATTENTION durée de prescription : 3 mois pour limiter les effets indésirables comme l'accoutumance, la dépendance psychologique et l'inefficacité par disparition de récepteurs (feedback négatif diminue le nombre de récepteurs). Ces médicaments ne sont donc **pas anodins** puisqu'ils sont à risque d'entraîner une dépression ou de l'augmenter. : il faut mettre en place un accompagnement psychologique pour aider la personne.

Ces médicaments ont des **effets indésirables** notables :

- Effet **sédatif** : il n'est pas toujours indésirable, mais on observe souvent une mauvaise utilisation des benzodiazépines chez les personnes qui ont du mal à dormir. Par exemple chez les personnes âgées qui risquent de chuter la nuit si elles se lèvent après avoir pris des benzodiazépines pour les aider à s'endormir. L'effet sédatif survient à des posologies proches des posologies anxiolytiques (index thérapeutique faible).
- Effet **amnésiant** de type **antérograde**, chez tous les malades à des doses élevées. Les sujets âgés y sont particulièrement sensibles. Utile en **anesthésiologie** (molécules à résorption rapide et forte affinité)
- Effet **désinhibiteur**, facilitation de l'action (ressemble à celui de l'éthanol), bénéfique quand l'anxiété ne permet plus au sujet d'agir, mais cela permet le passage à l'acte chez certains sujets (suicide chez les dépressifs). Disparaît à fortes posologies, et remplacé par l'effet sédatif.
- Le phénomène de **dépendance** (45% des patients après traitements prolongés) et de **sevrage difficile** : fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, nausées, vertiges, tremblements, sudation, constipation, incoordination motrice, irritabilité, crampes, difficultés de concentration (cessent lors de la réadministration). Il faut donc : limiter la durée du traitement et diminuer progressivement la posologie. Les états de dépendance apparaissent d'autant plus vite pour les produits ayant des demi-vies courtes.
- **Accoutumance** exacerbée : Il existe une accoutumance croisée non seulement entre les différentes BZD mais également vis à vis d'autres anxiolytiques-hypnotiques : carbamates, barbituriques, éthanol. Il y aura donc une potentialisation des différentes molécules qui agissent sur le même récepteur, entraînant un phénomène de tolérance croisée.

Il y a toute une famille de benzodiazépines, la plupart finisse par « pam ». Concernant leur biotransformation dans l'organisme, certains sont directement sous forme de métabolites actifs et d'autres nécessitent une transformation en métabolites actifs. Dans les deux cas, ils seront éliminés par voie urinaire.



Leur **prescription** est **fréquente** car ces médicaments sont **peu toxiques** : **Dose létale > 100 fois dose thérapeutique**. Leur intoxication est la plus fréquente actuellement mais cause très peu de décès (il faut l'associer à des psychotropes, de l'alcool...) contrairement à l'intoxication aux barbituriques (utilisés avant les benzodiazépines) qui étaient souvent utilisés par les personnes suicidaires et qui causaient quasiment 100% de décès (*ex ; Marylin Monroe*).

Les **signes de l'intoxication** aux benzodiazépines sont :

- un **coma** souvent léger, calme, hypotonique,
- une **dépression respiratoire**, rare adulte si intox pure sans IRC avec parfois des signes d'encombrement bronchique,
- une tendance à l'**hypothermie**

L'**antidote** utilisé pour traiter l'intoxication est le Flumazénil ou ANEXATE ® : il se fixe de manière **compétitive** sur les mêmes récepteurs que les benzodiazépines, d'où le réveil.

Il faut injecter 0,2 mg à répéter toutes les 5 minutes. La dose totale au final doit être de 2 mg ce qui correspond à deux ampoules. Le relais est effectué par perfusion continue : 0,1 à 0,4 mg/ h. L'action est rapide (1-3 minutes) mais brève (30 minute à 1 heure). Ce traitement permet d'éviter un approfondissement du coma et une intubation trachéale dans un but de protection des VAS (Voies Aériennes Supérieures).

Il a également un intérêt diagnostique : en effet, le réveil du malade permet l'interrogatoire ce qui permet d'en apprendre plus sur l'intoxication grâce à l'aide du patient. S'il y a une absence d'effet, il s'agit d'une intoxication par une autre substance. Si le réveil est partiel, il s'agit d'une intoxication associée à un autre produit.

Le seul risque de ce produit est qu'il peut déclencher des convulsions s'il est associé à d'autres produits comme les antidépresseurs ou les tétracyclines.

Les **interférences médicamenteuses** impliquant des benzodiazépines n'ont souvent que peu de conséquences cliniques sauf avec l'éthanol.

Leur **action** semble **potentialisée et/ou prolongée** en association avec : les anesthésiques locaux ou généraux, les analgésiques morphiniques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, le lithium, l'isoniazide, l'éthanol.

A l'inverse leur **action** semble **réduite** par des inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine.

Les benzodiazépines sont **contre-indiqués** dans des cas spécifiques :

- Contre indication **absolue** : insuffisance respiratoire
- Contre indication **relative** : - la myasthénie (selon le stade de la maladie, la sédation et/ou la myorelaxation peuvent induire une décompensation respiratoire)
- la grossesse (nécessité d'évaluer le bénéfice/risque).

2. L'insomnie

L'insomnie est définie comme une **difficulté d'endormissement et/ou des éveils nocturnes** ou en fin de nuit. Elle est plus importante chez la femme et chez les sujets âgés. Le plus souvent, il s'agit d'un symptôme plutôt qu'une pathologie autonome. Elle accompagne notamment les syndromes dépressifs.

Les médicaments utilisés comme **hypnotiques** sont des molécules présentant des **propriétés sédatives**.

On distingue schématiquement **deux groupes** :

- les benzodiazépines. (*récepteurs centraux BZ2*)
- les autres dérivés proches des benzodiazépines : le zopiclone, le zolpidem. (*récepteurs BZ1*)

La **recommandation de prescription** de ces médicaments en cas d'insomnie est de **4 semaines** (pour limiter l'accoutumance qui est très rapide, encore plus que celle des médicaments contre l'anxiété). Si les insomnies perdurent, il faut utiliser ces médicaments de façon intermittente (2/3 fois par semaine) sinon ils ne seront plus efficaces.

Type d'insomnie	Traitement	Durée du traitement
Insomnie transitoire (stress de situation, jet lag)	Pas de traitement ou hypnotiques	1 à 3 jours
Insomnie d'apparition récente et de courte durée	Hypnotiques + hygiène de vie et thérapeutiques non médicamenteuses	3 semaines environ
Insomnie chronique (beaucoup de causes, nécessite une évaluation médicale complète)	1) Approche initiale : pas de médicaments et traitement de la maladie physique ou psychiatrique sous-jacente) 2) Essai d'hypnotiques	Inférieure à 1 mois ; si plus long, il doit être intermittent

La zopiclone (IMOVANE®) est une cyclopyrrolone qui se fixe comme les benzodiazépines sur le site macromoléculaire entourant le canal chlore.

- Augmentation du temps de sommeil lent (stade 2) ainsi qu'une augmentation du sommeil profond (stades 3 et 4).

- Peu d'effets secondaires :

- modification du goût avec une amertume de la bouche

- rencontrés avec les autres hypnotiques : céphalées, asthénie, somnolence.

Le zolpidem (STILNOX®) est une imidazopyridine qui, elle aussi, se fixe sur le site macromoléculaire des benzodiazépines avec une plus grande affinité pour le sous-type BZ1 et moindre affinité pour le récepteur BZ2 et les récepteurs périphériques BZ3.

- Prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond III et IV.

- Effets indésirables sont liés à la dose et la sensibilité individuelle du patient : sensations vertigineuses, somnolence, asthénie .

3. L'épilepsie

L'épilepsie n'est pas une seule entité mais un groupe d'affections récurrentes qui ont en commun une **décharge soudaine, excessive et synchrone des neurones cérébraux**. Le site de la décharge détermine les symptômes observés (mouvements, perceptions). Dans le traitement de l'épilepsie, on distingue les **anticonvulsivants et les antiépileptiques**. *Par contre, étant donné qu'il s'agit d'une maladie à épisodes récurrents, on n'utilise pas de benzodiazépines dans le traitement de l'épilepsie car on ne peut pas les utiliser comme traitement continu (risque d'accoutumance)*.

Deux mécanismes apparaissent comme principaux dans l'action des **anticonvulsivants**. Ils peuvent induire d'une part une augmentation ou une potentialisation de l'action inhibitrice du GABA (augmente la perméabilité au Cl, hyperpolarisation et inhibition de la transmission) et d'autre part un blocage des canaux excitateurs sodiques (effet stabilisant de membrane, action sur les échanges ioniques (Ca, Na), sur ATPase, interférences avec les neuromédiateurs (GABA, glutamate, glycine...).

Les médicaments **antiépileptiques** augmentent la biodisponibilité du GABA par différents moyens : en inhibant son métabolisme, en favorisant sa libération, ou en empêchant sa recapture. Lors de l'état compulsif le médicament va agir directement sur ce récepteur.

Médicaments contre l'épilepsie:

Le vigabatrin (SABRIL®)

- C'est un inhibiteur irréversible de la GABA-transaminase, responsable du catabolisme du GABA, augmente les taux cérébraux de GABA - Réservé aux épilepsies résistantes, en particulier, des épilepsies partielles. - EI : rétrécissement du champ visuel. Il n'est pas utilisé en monothérapie.

Topiramate (EPITOMAX®)

- Parmi ses effets, il augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par le GABA et il diminue la fréquence à laquelle les potentiels d'action sont générés lorsque les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue. AMM > 4 ans

Gabapentine (NEURONTIN)

- Sa structure chimique est apparentée au GABA. - Traitement adjuvant adulte ≥ 12 ans des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) en première intention ou après échec d'une monothérapie antérieure.

Tiagabine (GABITRIL)

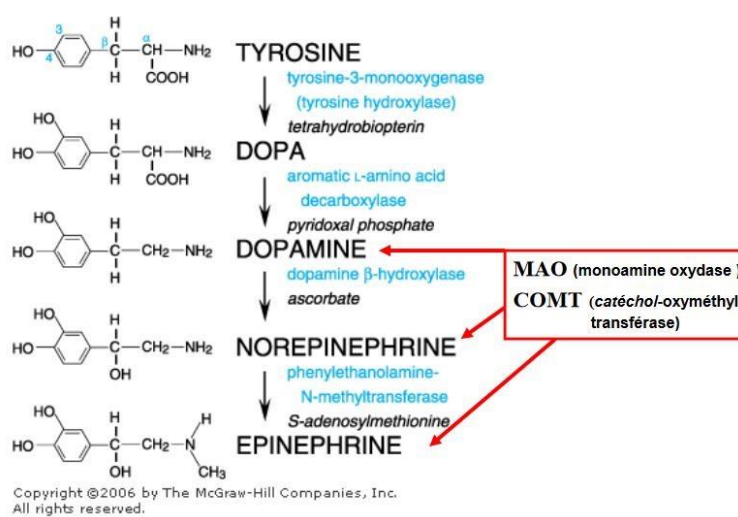
- Inhibe la recapture du GABA neuronal et entraîne une augmentation de la concentration du GABA intracérébral - Traitement adjuvant adulte ≥ 12 ans des épilepsies partielles, avec ou sans crises secondairement généralisées, en addition à d'autres médicaments lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

II- La dopamine et ses récepteurs :

A. Biosynthèse des catécholamines

La **dopamine** (DA) est une **catécholamine** issue de la tyrosine et constituée d'un fragment catéchol lié à une éthyle amine. Elle est dégradée par la monoamine-oxydase (MAO) ou par la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT). Elle est étroitement liée à la mélanine (pigment de la peau formé par oxydation de la dopamine, de la tyrosine, ou de la L-DOPA). La mélanine donne à la substantia nigra (ou locus niger) sa couleur foncée.

La DA est une molécule **polaire** qui **ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique** donc on utilisera ses dérivés en thérapeutiques.



B. Distribution des récepteurs dopaminergiques et effets de la dopamine

Les effets varient en fonction de la localisation des récepteurs :

→ Au niveau **Cardiovasculaire** :

- A faibles doses : vasodilatation et une amélioration de la contractilité cardiaque
- A doses moyennes : augmentation de l'activité des récepteurs β-adrénergiques qui augmente la contractilité cardiaque
- A très hautes doses : activation des récepteurs α-adrénergiques, ce qui provoque une vasoconstriction sévère. C'est utile dans l'insuffisance cardiaque congestive, le sepsis ou encore le choc cardiogénique

→ Au niveau **hypophysaire/pituitaire** : la dopamine diminue la sécrétion de la prolactine

→ Au niveau **rénal** : la dopamine augmente la natriurèse et peut réguler la filtration glomérulaire

→ Au niveau **surrénal** : la dopamine induit la libération de l'épinéphrine et de la norépinéphrine

→ Au niveau du **SNC** : la dopamine intervient ici dans 3 voies principales :

- Voie **nigrostriée** : elle constitue le régulateur clé de la motricité. On retrouve un dysfonctionnement de cette voie dans la maladie de Parkinson (caractérisée par tremblements, déficit de la régulation de la motricité). *Elle s'étend de la substantia nigra (locus niger) aux noyaux caudé et putamen (néostriatum) et est concernée par des stimuli sensoriels et le mouvement.*
- Voie **mésolimbo-corticale** : elle intervient dans les fonctions cognitives supérieures telles que l'apprentissage, la motivation, la gratification, l'émotion. Son dysfonctionnement est retrouvé dans l'addiction, la schizophrénie, la psychose, le déficit d'attention, l'hyperactivité.
- Voie **tuberoinfundibulaire** : elle régule la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

La fonction et la régulation de la dopamine et de ces voies peuvent donc être utilisées en thérapeutique.

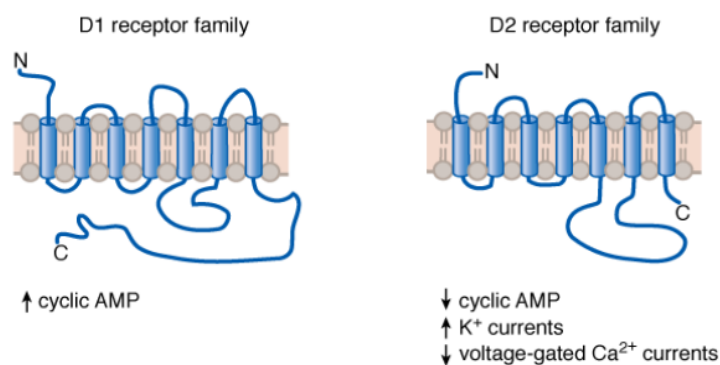
C. Les récepteurs dopaminergiques

Contrairement aux récepteurs ionotropes, les récepteurs **dopaminergiques réagissent lentement**. Ce sont des **récepteurs couplés à des protéines G** qui, suite à la fixation du ligand, régulent l'ouverture de canaux ioniques. La dopamine n'est donc pas un neurotransmetteur excitateur ou inhibiteur classique mais un **modulateur de la neuromédiation**. Elle a la capacité de contrôler négativement ou positivement certains récepteurs qui sont responsables des effets observés par les médicaments.

La fixation du ligand sur le RCPG induit une activation de la **protéine Gs** qui libère du GDP qui active l'adénylate cyclase (AC). Cette dernière va produire de l'AMPc (second messenger) qui **active la protéine kinase A** qui pourra ainsi phosphoryler des protéines. Cette cascade de phénomènes moléculaires et chimiques va être relativement lente à se mettre en place mais son **effet sera plus durable**.

Il existe **5 types** de récepteurs dopaminergiques classés en **2 groupes** :

- groupe **D1** (comprend les récepteurs D1 et D5) : Ils ont une **action excitatrice** via l'activation de la protéine Gs (et par suite la cascade de réactions citée ci-dessus) qui aboutit à une dépolarisation et donc à une augmentation de la fréquence d'émission des potentiels d'action. Ces récepteurs ont une localisation somato-dendritique (corps des neurones et dendrites) dans le système nerveux central.
- groupe **D2** (récepteurs D2, D3, D4 *et leurs isoformes*) : A l'inverse, ils ont une **action inhibitrice** via l'activation de la protéine Gi (inhibitrice de la voie vue précédemment) qui aboutit à une hyperpolarisation au niveau postsynaptique et à une diminution de la libération de neuromédiateur (par inhibition de l'exocytose) au niveau présynaptique. Au niveau central, ces récepteurs sont principalement localisés dans le striatum, la pars compacta de la substance noire, le noyau accumbens, les tubercules olfactifs et le cortex cérébral.



	Famille de type D1		Famille de type D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Protéine G	Gs	Gs	Gi	Gi	Gi
Localisation centrale	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	tubercules olfactifs, noyau accumbens	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, coeur

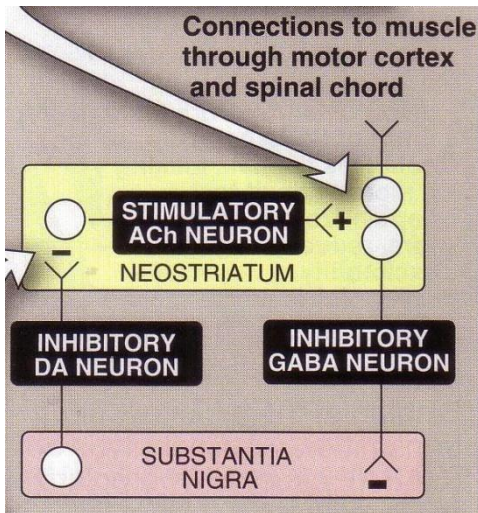
D. Le transporteur de la dopamine

La dopamine est ensuite recapturée à distance de la fente synaptique à travers un **transporteur DAT** (dopamine transporter). C'est le **principal mécanisme d'arrêt de son action** en permettant soit son emballage vésiculaire soit son métabolisme. Ce transporteur est d'ailleurs la **cible de molécules fortement addictogènes** : la méthamphétamine et la cocaïne se lient au DAT et inhibent la recapture de la DA synaptique (au niveau du circuit de la récompense créant un effet de bien être associé à la consommation de ces molécules), alors que l'amphétamine induit la libération de DA.

E. Le récepteur de la dopamine, cible thérapeutique

1. La maladie de Parkinson

Ce récepteur est ciblé dans le traitement de la maladie de Parkinson, par les antipsychotiques, par les antiémétiques, ou encore lorsque l'on veut inhiber la sécrétion de prolactine.



A l'état physiologique, les neurones du striatum libèrent de l'acétylcholine qui induit d'une part une contraction musculaire et d'autre part l'activation des récepteurs GABA qui ont une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques de la substance noire. Les neurones dopaminergiques vont par la libération de la dopamine, inhiber les neurones qui relâchent l'acétylcholine. (c'est le rétrocontrôle négatif)

Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire implique qu'il n'y a plus de rétrocontrôle négatif des neurones dopaminergiques sur les neurones libérant l'acétylcholine qui se retrouve en quantité abondante. Cet acétylcholine activera d'autant plus la contraction musculaire (d'où les tremblements) et bloquera le rétrocontrôle négatif (cercle vicieux).

Le traitement de la maladie de la Parkinson est une **thérapie lourde** qui combine **l'association de plusieurs médicaments** pour aboutir à une quantité de DOPA suffisante au niveau du striatum pour réparer le déséquilibre provoqué par la défaillance de la voie dopaminergique nigro-striée mais on n'a pas d'action sur la dégénérescence cellulaire (cause de cette défaillance). Ce traitement n'est donc **pas curatif**. Il résulte de la combinaison de 3 médicaments. On utilise tout d'abord la L DOPA, un métabolite de la dopamine (qui ne peut être utilisée directement en thérapeutique car elle ne passe pas la BHE). Pour empêcher sa dégradation périphérique par une décarboxylase et être à l'origine d'effets indésirables, elle est combinée à un deuxième médicament : la Carbidopa. Ces deux médicaments sont également associés à un inhibiteur de la COMT (enzyme de dégradation de la dopamine) : l'entacapone ou le tolcapone.

Par contre, l'effet du traitement s'estompe avec le temps et s'arrête même au bout de quelques années c'est pourquoi il faut essayer de retarder la mise en place de cette thérapie chez les jeunes malades.

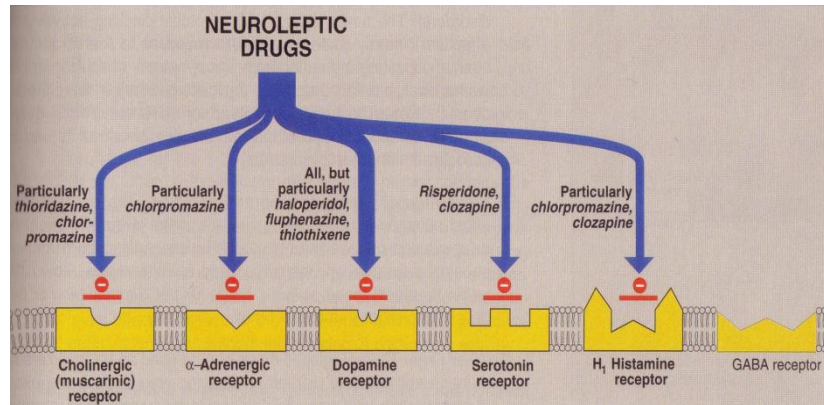
Les **effets indésirables** sont **très fréquents** (touchent 9 patients sur 10 traités pour la maladie de Parkinson) :

- Des troubles digestifs (65 % des patients) : douleurs épigastriques, nausées, vomissements, anorexie
- Des mouvements anormaux (44%) : dyskinésies bucco-faciales, mouvements choréiques des membres
- L'effet « on-off » (10-50%) : apparaît après quelques années de traitement, c'est une alternance brutale de périodes d'akinésie (absence de mouvement) et de périodes dyskinétiques
- Des troubles psychiques (27%) : terrain prédisposé (ATCD) : état dépressif, anxiété, confusion, délire, euphorie, état hypomaniaque, insomnie.
- Des troubles cardiovasculaires (22%) : hypotension orthostatique avec bouffées hypertensives, troubles du rythme. car l'effet est périphérique et pas seulement central
- Troubles biologiques: Elévation transitoire des transaminases, des phosphatases, coloration des urines
- Augmentation de la libido à ne pas négliger

2. Les neuroleptiques, antipsychotiques typiques :

Les **neuroleptiques** sont indiqués dans les psychoses. Ils ont la capacité à se fixer sur n'importe quel récepteur sauf les récepteurs GABA. Ils ont donc pour la plupart de nombreux effets simultanés sur les différents médiateurs du système nerveux central. Les effets antipsychotiques surviennent seulement après fixation aux récepteurs D2 des aires limbiques et frontales. Le blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques semble responsable des effets thérapeutiques.

La fixation sur d'autres récepteurs donnera lieu à des effets secondaires, souvent indésirables.



Le blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques entraîne de nombreux effets : il induit la synthèse et la libération de la dopamine, provoque un effet antiémétisant, des troubles endocriniens au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (prolactine), des troubles de type extrapyramidal (voie nigro-striée).

Un passage faible de la barrière hématoencéphalique peut être responsable de la survenue de troubles périphériques avant celle de l'effet antipsychotique, c'est le cas des effets secondaires endocriniens du Sulpiride (l'axe hypothalamo-hypophysaire est "hors barrière").

Les neuroleptiques qui inhibent dopamine (psychose) peuvent également induire un Parkinson (qui disparaît à l'arrêt du traitement)

Il existe aussi des antipsychotiques atypiques qui ont plusieurs effets :

- antidopaminergique D2 mesolimbique, recherché
- anti-D2 nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT2A
- anti-D2 hypothalamo-hypophysaire tempéré par le blocage 5HT2A
- anti-D2 meso-cortical possiblement responsable pour une part des symptômes négatifs tempéré par le blocage 5HT2A.

Ces antipsychotiques ont un effet anti déficitaire et anti productif avec peu d'effet extrapyramidal.

3. Les antiémétiques (DOMPERIDONE) :

Lors du traitement de la maladie de Parkinson, on utilise soit le précurseur de la Dopamine (DOPA + des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique) soit des agonistes dopaminergiques D2 (D2+) qui en **stimulent l'Area postrema** induisent des **nausées et vomissements**.

La Dompéridone (Motilium®), qui possède in vitro toutes les caractéristiques d'un neuroleptique puissant bloquant les récepteurs dopaminergiques. Elle n'a pas de biodisponibilité pour le système nerveux central in vivo car elle passe très peu la barrière hémato-encéphalique (BHE).

L'area postrema se trouvant 'hors BHE', la prescription de Dompéridone permet par un antagonisme dopaminergique localisé de supprimer les nausées et les vomissements sans altérer l'effet du traitement de la Maladie de Parkinson.

Les neuroleptiques et les antiémétiques font partis de la même famille de médicaments en bloquant les récepteurs D2 mais les neuroleptiques agissent au niveau central et les antiémétiques agissent au niveau périphérique.

4. Les inhibiteurs de sécrétion de prolactine :

On utilise des **agonistes dopaminergiques** qui inhibent sécrétion prolactine lorsque l'allaitement maternel est contre indiqué : en cas de **galactosémie congénitale** (déficit en lactase) ou de **séropositivité HIV**. L'inhibition de l'allaitement, un espacement ou un arrêt précoce (< 1 mois après l'accouchement) peut nécessiter des moyens médicaux puisque la sécrétion basale de prolactine élevée entraîne rapidement un **engorgement mammaire** en l'absence de tétées. L'arrêt tardif ne nécessite généralement aucun traitement.

Il existe des contre-indications à ces médicaments :

- HTA
- utilisation de Méthergin® (il faut donc dans ces cas-là recourir à des moyens ancestraux : bandage mammaire, limitation des apports hydriques, etc).

III. Interactions des circuits du GABA et de la Dopamine

« 3 exemples simplement pour illustrer »

1) L'interaction du gaba et de la dopamine dans la **maladie Parkinson** détaillée plus haut. (cf page 12)

2) La morphine.

En se fixant sur leurs récepteurs mu des interneurons GABA de l'aire tegmentale ventrale, la **morphine** provoquerait une **diminution de la quantité de GABA** relâchée. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, **les opiacés augmentent donc en bout de ligne la production de dopamine** d'où leur effets.

3) Le Delta-9-tetrahydrocannabinol (ou THC présent dans le cannabis).

En se fixant sur les récepteurs CB1 diminue leur activité : moins d'AMPC , moins de PKA moins de canaux calciques et potassiques stimulés donc la quantité de neurotransmetteurs relâchés est diminuée. **L'excitabilité** générale des réseaux de neurones s'en trouve donc **amoindrie**.

Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe une augmentation de la libération de la dopamine. Cet accroissement paradoxal s'explique par le fait que les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs CB1 mais sont inhibés par des neurones GABAergiques qui elles en possèdent. **Le cannabis va donc provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine**