

UE3 fiche cours 5 : Les récepteurs dopaminergiques et du GABA

I) GABA et Dopamine : rôles, récepteurs et intérêts en thérapeutique :

<p>Le GABA et la dopamine sont tous deux issus du métabolisme des acides aminés : Tyrosine pour dopamine et Glutamine pour GABA.</p>	<p>Le GABA : Acide Gamma-AminoButyrique Principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC <i>Ligands : GABA, Benzodiazépines, Barbituriques, Ethanol, picrotoxine (∇effet du GABA)</i></p>	<p>La dopamine : Module la neuromédiation. Régule nombreux canaux ioniques activés par voltage (Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺) et par ligand : NMDA, AMPA (activés par glutamate contrôlent courants de Mg⁺⁺ et Ca⁺⁺).</p>
<p>Rôles</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress) •Les sensations •Les fonctions cognitives •La motricité extrapyramidale 	<ul style="list-style-type: none"> •Le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress) •Les sensations •Les fonctions cognitives •La motricité extrapyramidale
<p>Récepteurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> •GABA A et GABA C : canaux ioniques -> la fixation du ligand au canal entraîne son ouverture et le passage d'ions Chlorure = signal inhibiteur !! Le récepteur ne peut être activé qu'en présence de GABA •GABA B : RCPG, couplé à une protéine Gi. 	<p>Rc couplés aux protéines G divisés en 2 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les D1 (D1+D5)-> ↑AMPc -> dépolarisation -> ↑ fréquence d'émission des PA. •Les D2 (D3+D4+D5)-> ∇ AMPc -> hyperpolarisation en postsynaptique + ∇ libération de NT en présynaptique.
<p>Localisation/ Distribution des récepteurs</p> <p>40% des neurones comportent des récepteurs GABA A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rc GABA A : Système limbique, Cortex, Tronc cérébral, Noyaux gris centraux • Rc GABA B : présynaptiques autorécepteurs • Rc GABA C : Moins largement diffusées que GABA A et B -> rétine, la moelle épinière, colliculus supérieur et l'hypophyse 	<p>SNC : 3 circuits à connaître</p> <ul style="list-style-type: none"> • méso-cortico-limbique (MCL) •nigrostriée •tubéroinfantibulaire : <p>CV : vasoconstriction et contractilité, utile dans l'insuffisance cardiaque, congestive, sepsis et shock cardiogénique.</p> <p>Rein : filtration glomérulaire.</p> <p>Pituitaire: diminue sécrétion prolactine.</p> <p>Surrénal : induit la libération de l'épinéphrine et de la NE</p>
<p>Intérêt en thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rc GABA A : <i>les mieux connus</i> -> Anxiété, insomnie et épilepsie -> <i>Action rapide : RISQUE DEPENDANCE+++</i> • Rc GABA B : <i>syndrome de sevrage. Ex : baclofène</i> -> <i>Action plus lente</i> • Rc GABA C : <i>pas utilisés en thérapie à l'heure actuelle.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •Maladie de Parkinson (régulation de la motricité par la voie nigrostriée) •Antipsychotique (régulation fonctions cognitives >, motivation, émotions, gratification par MCL. Patho associées : addiction, psychose Schizophrénie) • Antiémétique •Inhibition de la sécrétion de prolactine (régulée par la voie tubéroinfantibulaire)

UE3 fiche cours 5 : Les récepteurs dopaminergiques et du GABA

III) Détail des médicaments ciblant la dopamine :

LES ANTIPARKINSONIENS :

La lésion peut se résumer en deux points :

- diminution du tonus dopaminergique
- augmentation (vraie ou relative) du tonus cholinergique.

But de la pharmacologie :

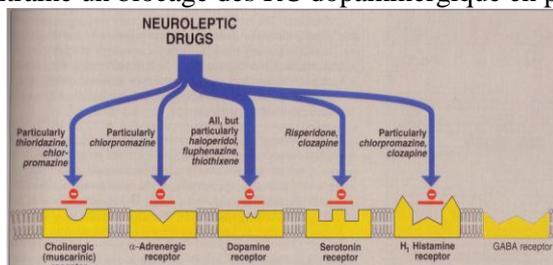
- **augmenter le tonus dopaminergique** par les stimulants dopaminergiques (depuis 1970 ont modifié la thérapeutique sans modifier l'évolution)
- **diminuer le tonus cholinergique** par les anticholinergiques (ou antiparkinsoniens « classiques »).
- Le traitement est symptomatique et quotidien.
- L'épuisement de l'effet de la L-dopa fait différer son utilisation et doit faire associer d'autres médicaments pour en diminuer les doses : *Épuisement de l'effet chez tous les malades après un temps variable (6 à 8 ans) La l-dopa n'a pas modifié le pronostic et l'évolution mais a changé la qualité de vie.*

Explications du traitement : 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). Pour empêcher sa dégradation périphérique par une décarboxylase, 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.

Les antiparkinsoniens sont des **Agonistes Dopaminergiques**.

LES NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES TYPIQUES)

- Ils peuvent se fixer sur tous types de Rc (sauf GABA). L'effet qui nous intéresse ici est celui sur le Rc D2 qui entraîne un blocage des RC dopaminergique en post synaptique.



LES ANTIEMETIQUES :

Le traitement du Parkinson, induit une stimulation de l'**area postrema** qui entraîne l'apparition de vomissements. Pour pallier à ce désagrément, on peut utiliser le **Dompéridone** qui bloque les Rc dopaminergiques. Ce médicament **ne peut pas passer la BHE** donc il y a une mauvaise biodisponibilité pour le SNC. L'area postrema étant en dehors de cette barrière, il peut agir dessus.

Les antiémétiques sont des **Antagonistes Dopaminergiques**.

LES INHIBITEURS DE LA SECRETION DE PROLACTINE :

L'inhibition de l'allaitement ou un arrêt précoce (< 1 mois accouchement) peut nécessiter des moyens médicaux puisqu'une sécrétion basale de prolactine élevée entraîne rapidement un engorgement mammaire en l'absence de tétées.

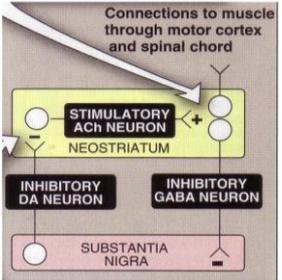
Principales contre-indications de l'allaitement maternel :

- la **Galactosémie congénitale (déficit en lactase)**
- la **séropositivité HIV**.

Les inhibiteurs de la lactation sont des **Agonistes Dopaminergiques**.

UE3 fiche cours 5 : Les récepteurs dopaminergiques et du GABA

IV) Exemples d'interactions entre les circuits GABA et Dopamine :

<p>Maladie de Parkinson :</p>  <p>Connections to muscle through motor cortex and spinal chord</p> <p>STIMULATORY ACh NEURON NEOSTRIATUM</p> <p>INHIBITORY DA NEURON SUBSTANTIA NIGRA</p> <p>INHIBITORY GABA NEURON NEOSTRIATUM</p>	<p>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)</p> <p>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).</p>
<p>Morphine :</p> <p>Fixation de la morphine sur son récepteur mu au niveau des interneurons GABA de l'aire tegmentale ventrale -> \searrow quantité de GABA relâché.</p> <p>Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc finalement la production de dopamine d'où leur effet.</p>	
<p>THC :</p> <p>Fixation du THC sur les récepteurs CB1 -> \searrow de leur activité -> \searrowd'AMPC + \searrowde PKA + \searrow canaux K⁺ et Ca⁺⁺ stimulés -> \searrow quantité de neurotransmetteurs relâchés.</p> <p>L'excitabilité générale des réseaux de neurones s'en trouve donc amoindrie</p> <p>Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe une augmentation de la libération de la dopamine.</p> <p>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.</p>	

V) Conclusion : les grands points à connaître :

- Récepteurs du GABA et de la Dopamine :

Distribution des récepteurs dans l'organisme fonctions et dysfonctionnement

Types de récepteurs et mécanismes d'action

- Médicaments ciblant les récepteurs GABA et DA :

GABA agonistes : anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivantes (\nearrow l'inhibition GABA endogène)

GABA antagonistes : antidote intoxication BZD

Dopamine agonistes : Maladie de Parkinson, Addiction, Antiprolactine

Dopamine antagonistes : Antipsychotiques, Antiémétiques