

Cours de Pharmacologie L2 UE3

# LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES ET DU GABA

Support pédagogique de l'enseignement présentiel, 09/03/2017

**Heriberto BRUZZONI GIOVANELLI**

Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

Centre d'Investigations Cliniques - Hôpital Saint Louis

AP-HP-INSERM9504

# RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES ET DU GABA

- **Le GABA et la Dopamine**
- **Distribution des récepteurs dans l'organisme**
- **Types de récepteurs et mécanismes d'action**
- **Médicaments ciblant les récepteurs GABA et Dopaminergiques**

# RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES ET DU GABA

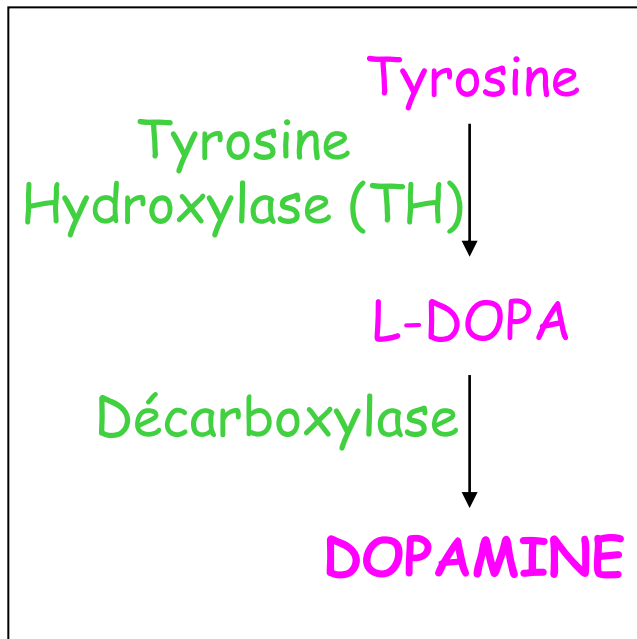
Les endroits auxquels une drogue agit et l'étendue de leur action sont déterminés par **l'emplacement et la capacité fonctionnelle** de ses récepteurs.

Connaître les **mécanismes d'action** des médicaments permet de comprendre les **effets observés** (désirables ou non), ainsi que ses possibles interactions).

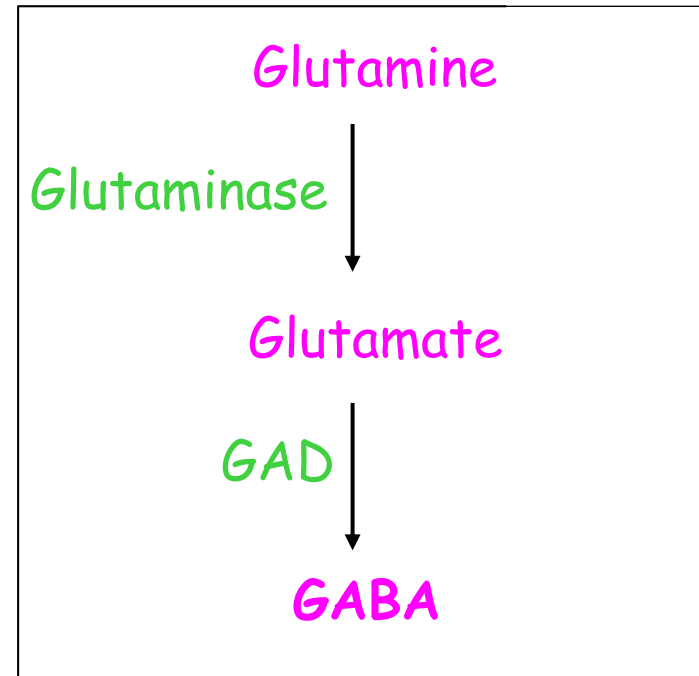
# GABA et Dopamine

Spécificité chimique : Dérivées des aminoacides

Synthèse de la Dopamine



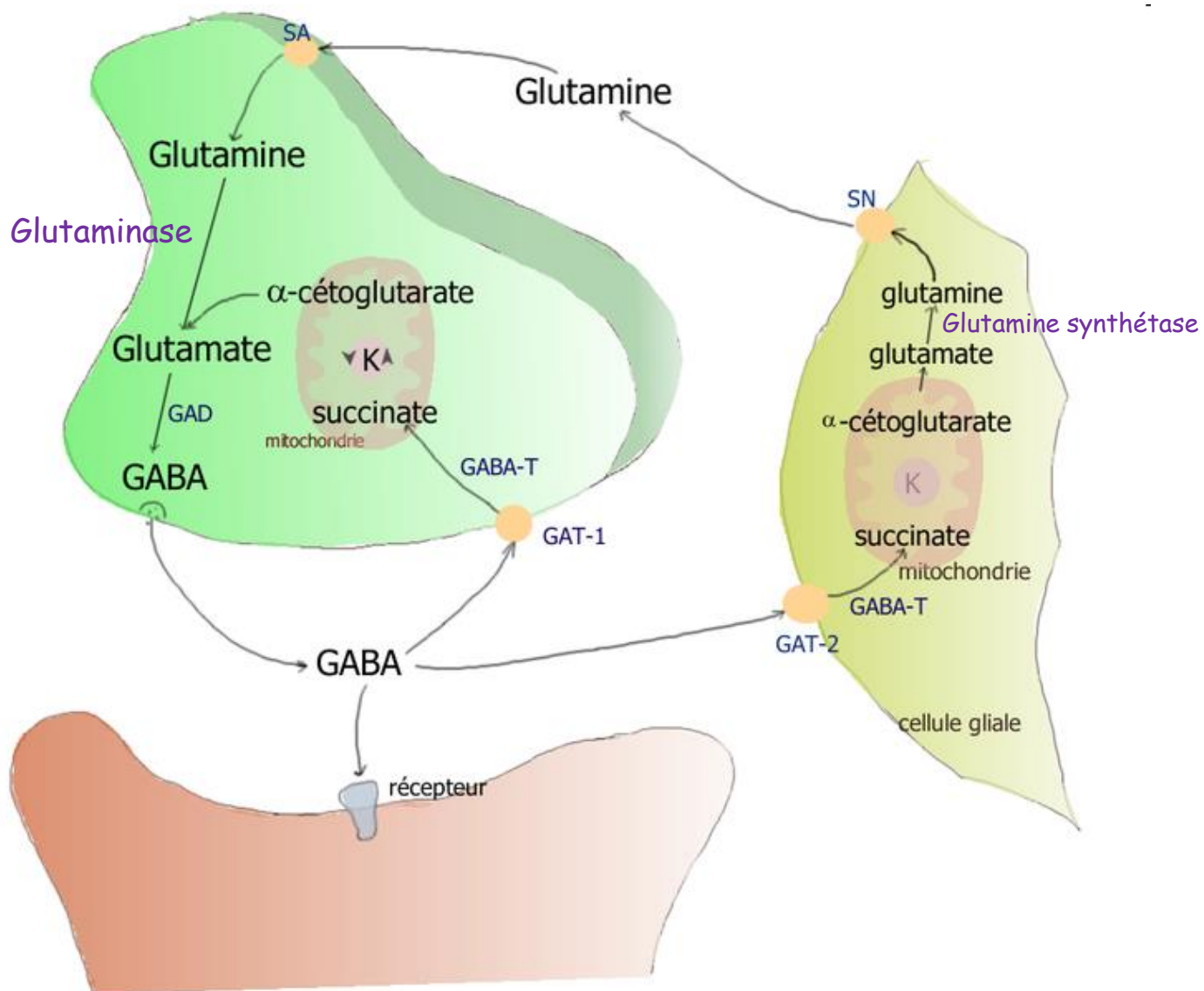
Synthèse du GABA



# **LA GABA ET SES RÉCEPTEURS**

**GABA = acide gamma-aminobutyrique**

# Métabolisme du GABA : les cellules gliales participent au recyclage



# GABA

**Le GABA : principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC**

**Possède un rôle dans :**

- Le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress)
- Les sensations
- Les fonctions cognitives
- La motricité extrapyramidale

# LES RÉCEPTEURS du GABA

Sont largement distribués dans le SNC (action inhibitrice des interneurones) et moëlle épinière (inhibition pré synaptique)

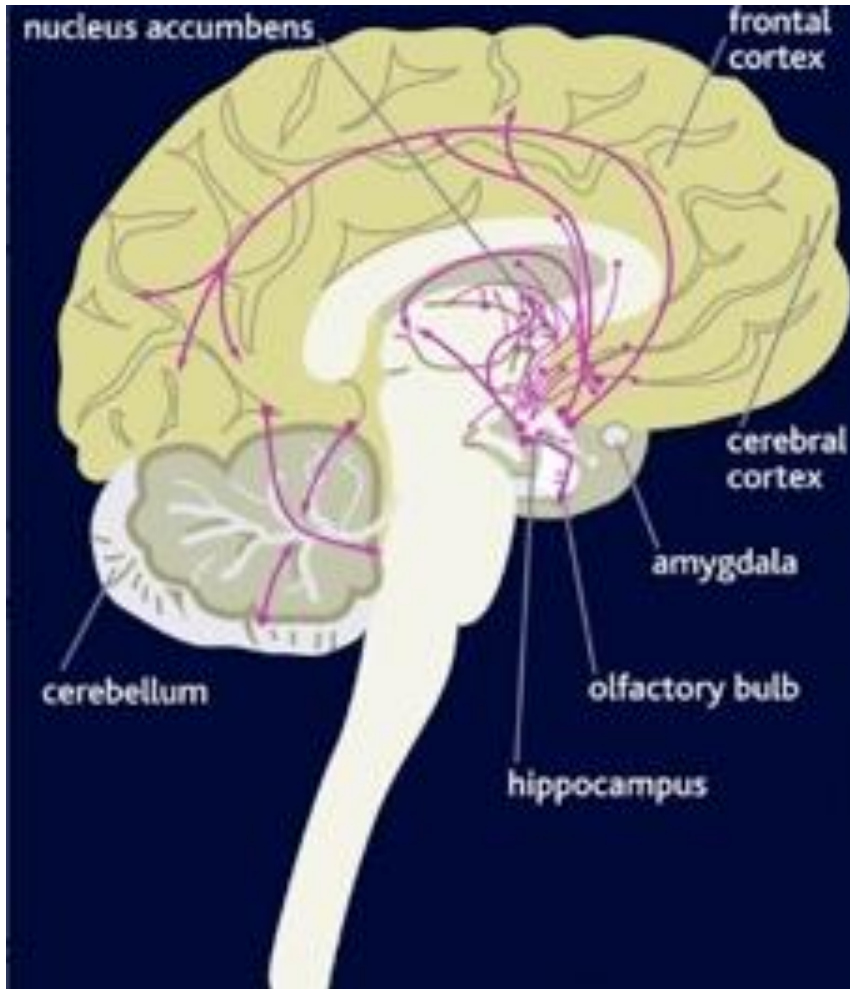
Trois types de récepteur GABA (A, B et C) ont été identifiés

Les récepteurs GABA-A et GABA-C sont des canaux ioniques activés par leur ligand.

Le récepteur GABA-B est un récepteur couplé aux protéines G (GPCR).



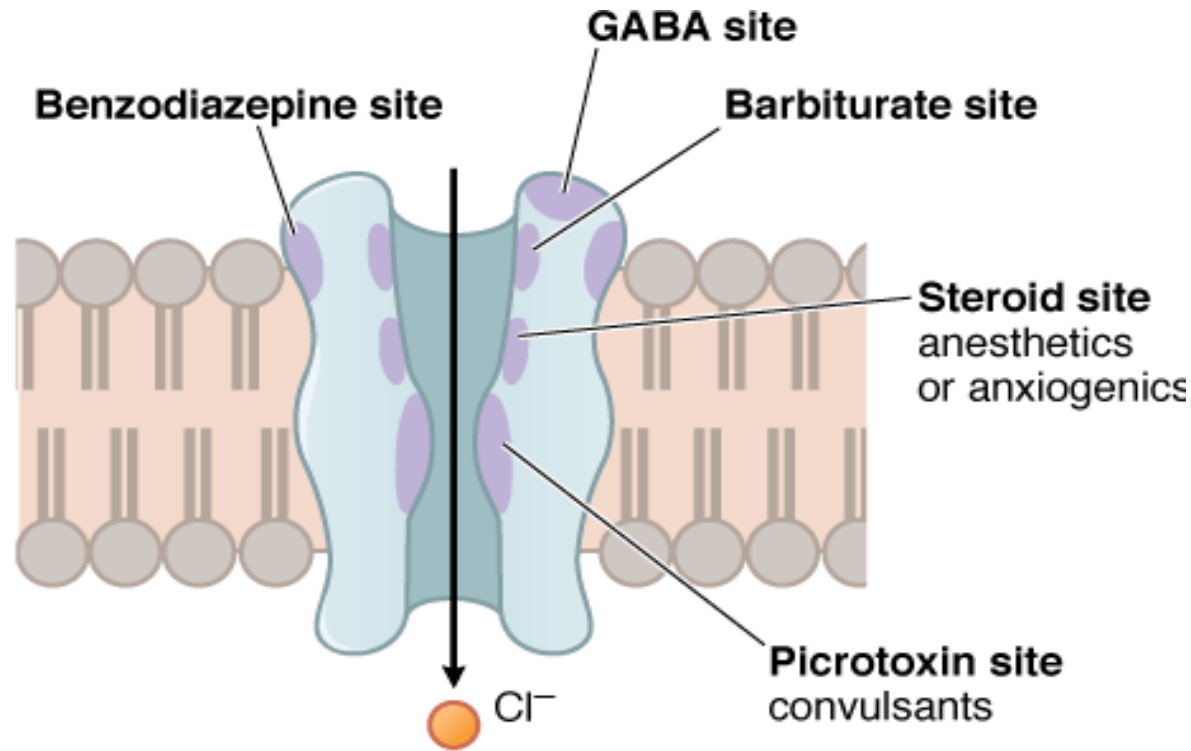
# Les récepteurs GABA-A sont localisés dans :



- Système limbique
- Cortex
- Tronc cérébral
- Noyaux gris centraux

40% des neurones comportent des récepteurs GABA A.

# LES RÉCEPTEURS du GABA-A



Le récepteur **GABAA** est probablement pentamérique ou tétramérique (avec une stoechiométrie probable  $2\alpha$ ,  $2\beta$ ,  $1\gamma$ ), avec les sous-unités assemblées autour d'un pore central (typique des récepteurs ionotropiques).

Multiples sous unités GABA ont été clonés ( $6\alpha$ ,  $4\beta$ , and  $3\gamma$ ) et chaque une avec des variants d'épissage. Elles sont exprimées en multiples combinaisons pharmacologiquement distinctes.

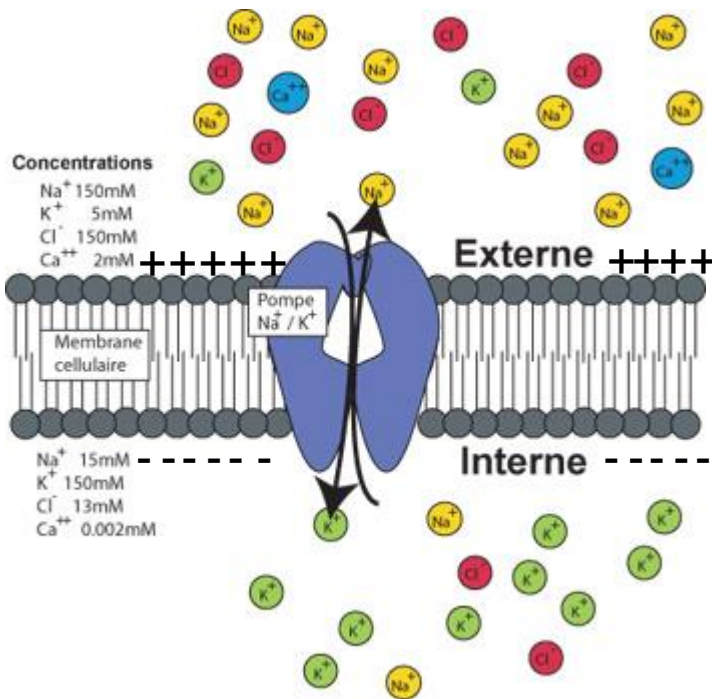
Tous les trois sous-unités sont nécessaires pour interagir avec les benzodiazépines

# Composition, distribution, et fonctions des récepteurs GABA-A

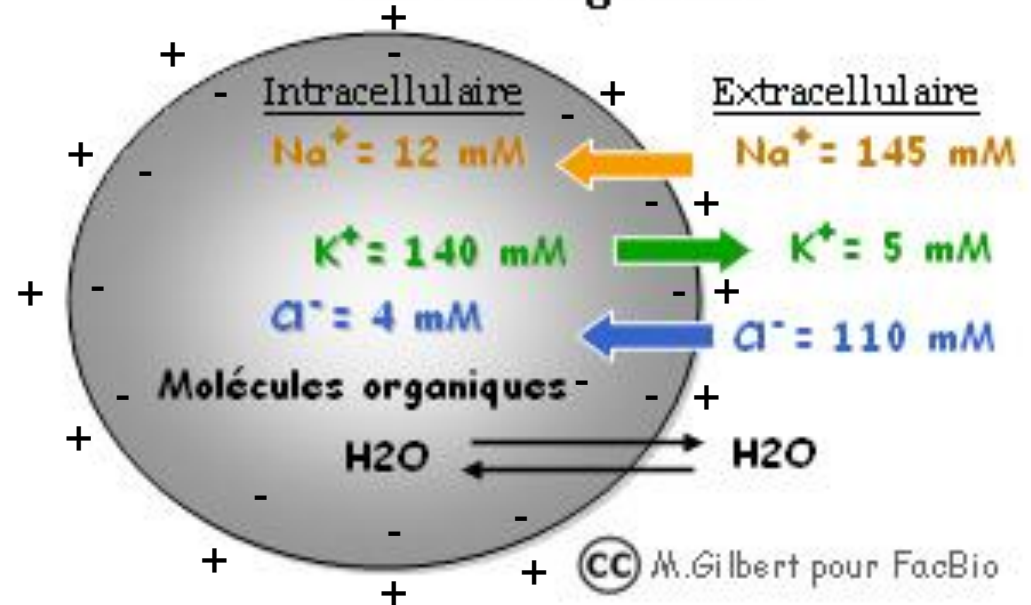
SUBUNIT COMPOSITION	LOCATION	FUNCTION	COMMENTS
$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Widespread GABA Neurons	Sedation, anticonvulsant activity	Adult, BZ-sensitive, reduced in drug tolerance?
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	Forebrain, spinal cord	Anxiety, muscle relaxant	Axon hillock in some cells, BZ-sensitive
$\alpha 2\beta 1\gamma 1$	Glia		
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Cortex	Anticonvulsant activity	Embryonic and adult BZ-sensitive
$\alpha 4\beta 2\gamma 2$	Thalamus		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 4\beta 2/3\gamma 2$	Dentate gyrus		Elevated in drug withdrawal?
$\alpha 4\beta 2\delta$	Thalamus	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive in adults
$\alpha 4\beta 2/3\delta$	Dentate gyrus		
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Hippocampus CA1	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive
	Sensory Ganglia		
$\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$	Cerebellar granule cells		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 6\beta 2/3\delta$	Cerebellar granule cells	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive, adult
$\gamma 3, \theta, \epsilon$	Little information		

BZ, benzodiazepines.

Potentiel de repos des neurones -70 mV

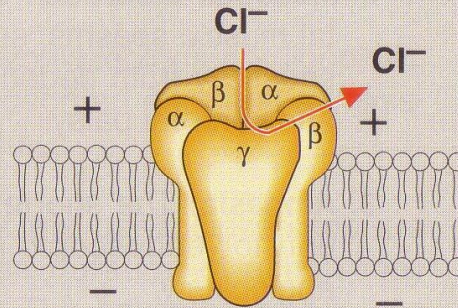


### CONCENTRATIONS de $\text{Na}^+$ $\text{K}^+$ $\text{Cl}^-$ et sens du gradient



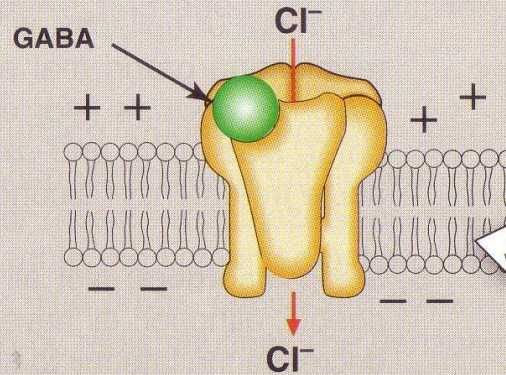
# LES RÉCEPTEURS du GABA-A

**A** Receptor empty  
(no agonists)



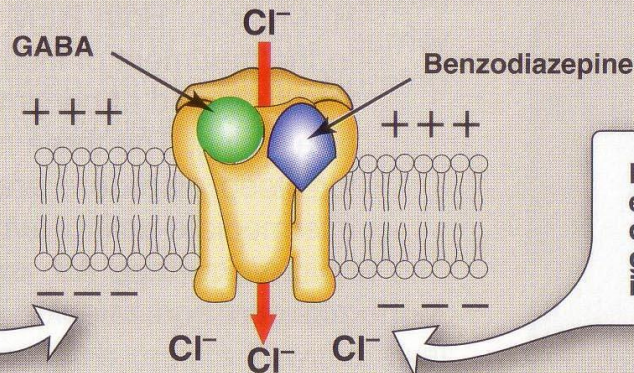
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

**B** Receptor binding GABA



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

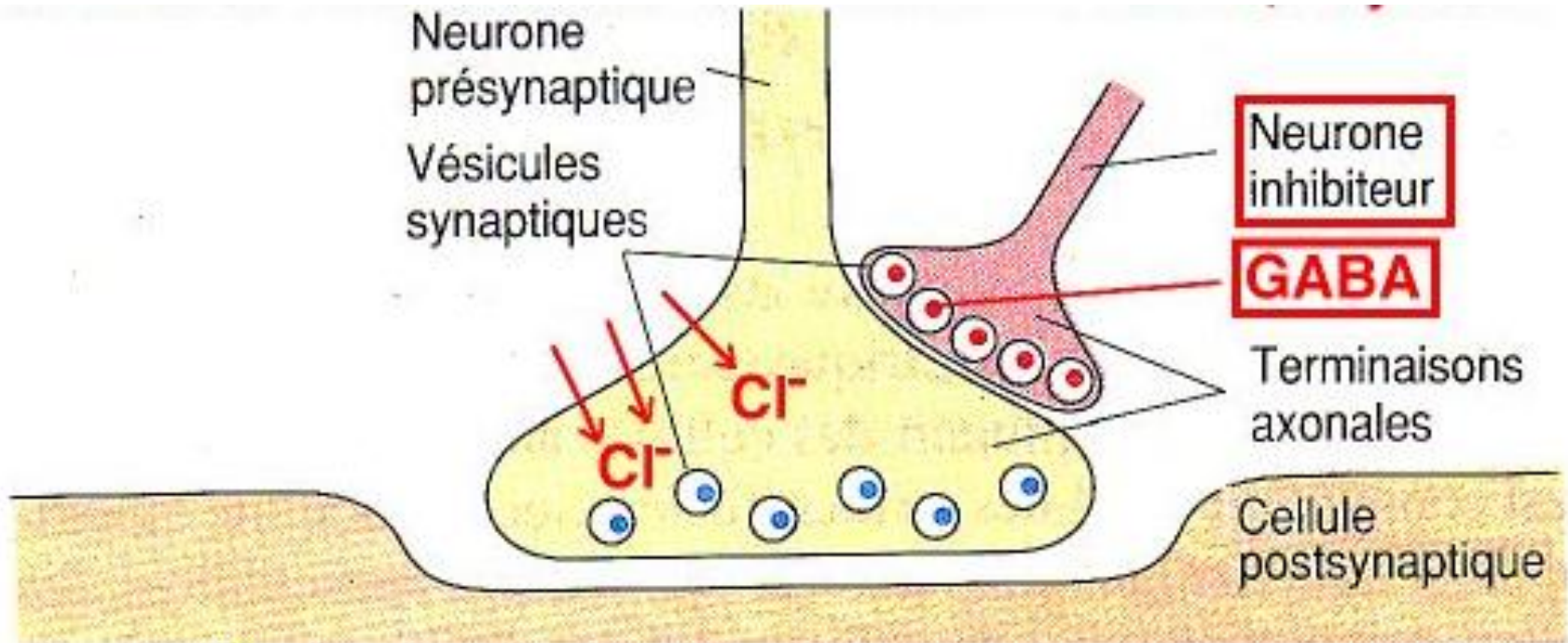
**C** Receptor binding GABA and benzodiazepine



Entry of Cl<sup>-</sup> hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

# LES RÉCEPTEURS du GABA-A : SYNAPSE INHIBITRICE



- 1 - SYNAPSE A GABA : OUVERTURE DES CANAUX CHLORE
- 2 - HYPERPOLARISATION RELATIVE DE LA MEMB. POST-SYNAPTIQUE
- 3 - NECESSITÉ D'UN RECRUTEMENT PLUS IMPORTANT DES CANAUX SODIUM POUR OBTENIR LA DÉPOLARISATION
- 4 - REPONSE LENTE ET INHIBÉE DU NEURONE PRÉSYPNPTIQUE

# Les récepteurs GABA-B et GABA-C

Le **GABA-B** (récepteur GABA métabotropique) interagit avec la PGi pour inhiber l'adénylcyclase, activer les canaux  $K^+$  et réduire la conductance  $Ca^{2+}$ . Les récepteurs GABA B présynaptiques 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-C** sont moins largement distribués que les sous-types A et B. Ils se trouvent dans 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 GABAC.

# Le récepteur du GABA-A cible thérapeutique

- **ANXIETE**
- **INSOMNIE**
- **EPILEPSIE**



# Médicaments Ciblant les Récepteurs GABA-A

## L'anxiété

- un des motifs de consultation le plus fréquent en médecine générale
- 10 % population général affectée par différentes formes de manifestations invalidants
- est pathologique et doit être traitée si devienne "souffrance" ou handicap

Sur le plan clinique on distingue : l'anxiété généralisée, les troubles obsessionnels-compulsifs, les troubles phobiques, les troubles paniques, syndromes post-traumatiques.

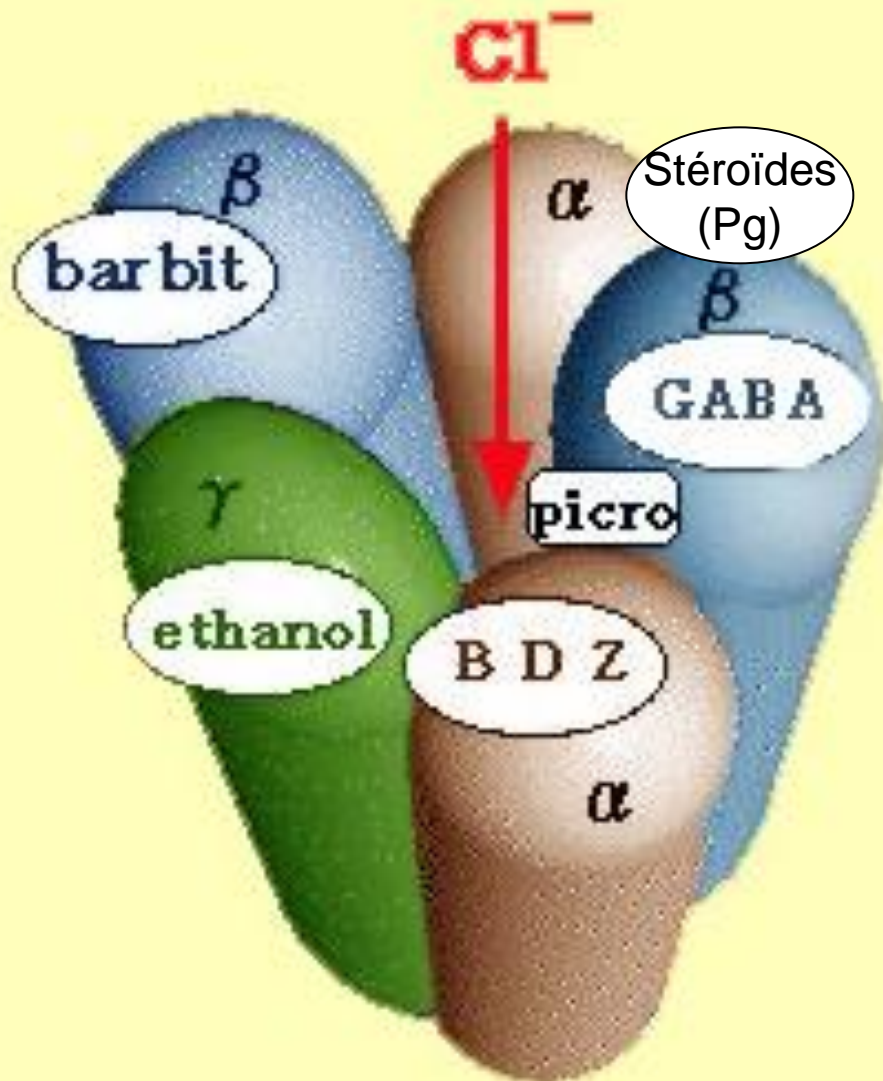
## **Bases biologiques participant à la survenue d'épisodes anxieux**

Ils seraient impliqués :

- le système GABA, inhibiteur
- le système noradrénergique
- le système sérotoninergique

**Le traitement médicamenteux de l'anxiété repose sur l'augmentation de l'inhibition GABAérgique**

# LES RÉCEPTEURS du GABA



Sur le **récepteur GABA-A** se fixent, sur différents sites, le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, des hypnotiques, l'alcool, le flumazénil, certains stéroïdes (notamment les métabolites de la progestérone), etc

La plupart de ces ligands vont activer le canal Cl et donc augmentent l'activité inhibitrice du GABA endogène.

# Médicaments Ciblant les Récepteurs du GABA-A

## LES BENZODIAZÉPINES

L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC

Fixation des Benzodiazépines sur le récepteur GABA augmente leur affinité et donc leur activité (ouverture plus fréquente canal ionique, majeure inhibition)

En l'absence de GABA, la fixation des benzodiazépines n'a pas d'effet.

# Médicaments Ciblant les Récepteurs du GABA

## LES BENZODIAZÉPINES

### Propriétés thérapeutiques

- Anxiolytiques ( $\alpha_2$ GABA<sub>A</sub> système limbique)
- Sédatives e hypnotiques ( $\alpha_1$ GABA<sub>A</sub>)
- Anti-convulsivantes ( $\alpha_1$ GABA<sub>A</sub>)
- Myorelaxantes ( $\alpha_2$ GABA<sub>A</sub>, présynaptique corde spinal)
- Amnésiante (amnésie antérograde)
- Sans effets antipsychotiques, analgésiques ou sur le SNA

## LES BENZODIAZÉPINES : Les effets « secondaires »

- 1) Effet sédatif** pas toujours indésirable, survient à des posologies proches des posologies anxiolytiques (index thérapeutique faible).
- 2) Effet amnésiant** de type antérograde, chez tous les malades à des doses élevées. Sujets âgés particulièrement sensibles.  
Utile en anesthésiologie (molécules à résorption rapide et forte affinité )
- 3) 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.  
Disparaît à fortes posologies, remplacé par l'effet sédatif.

# LES BENZODIAZÉPINES : Les effets secondaires

**4) Le phénomène de dépendance** (45% des patients après traitements prolongés)

**sevrage difficile** : fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, nausées, vertiges, tremblements, sudation, constipation, incoordination motrice, irritabilité, crampes, difficultés de concentration (cessent lors de la ré-administration).

Donc : limiter la durée du traitement et diminution progressive de la posologie

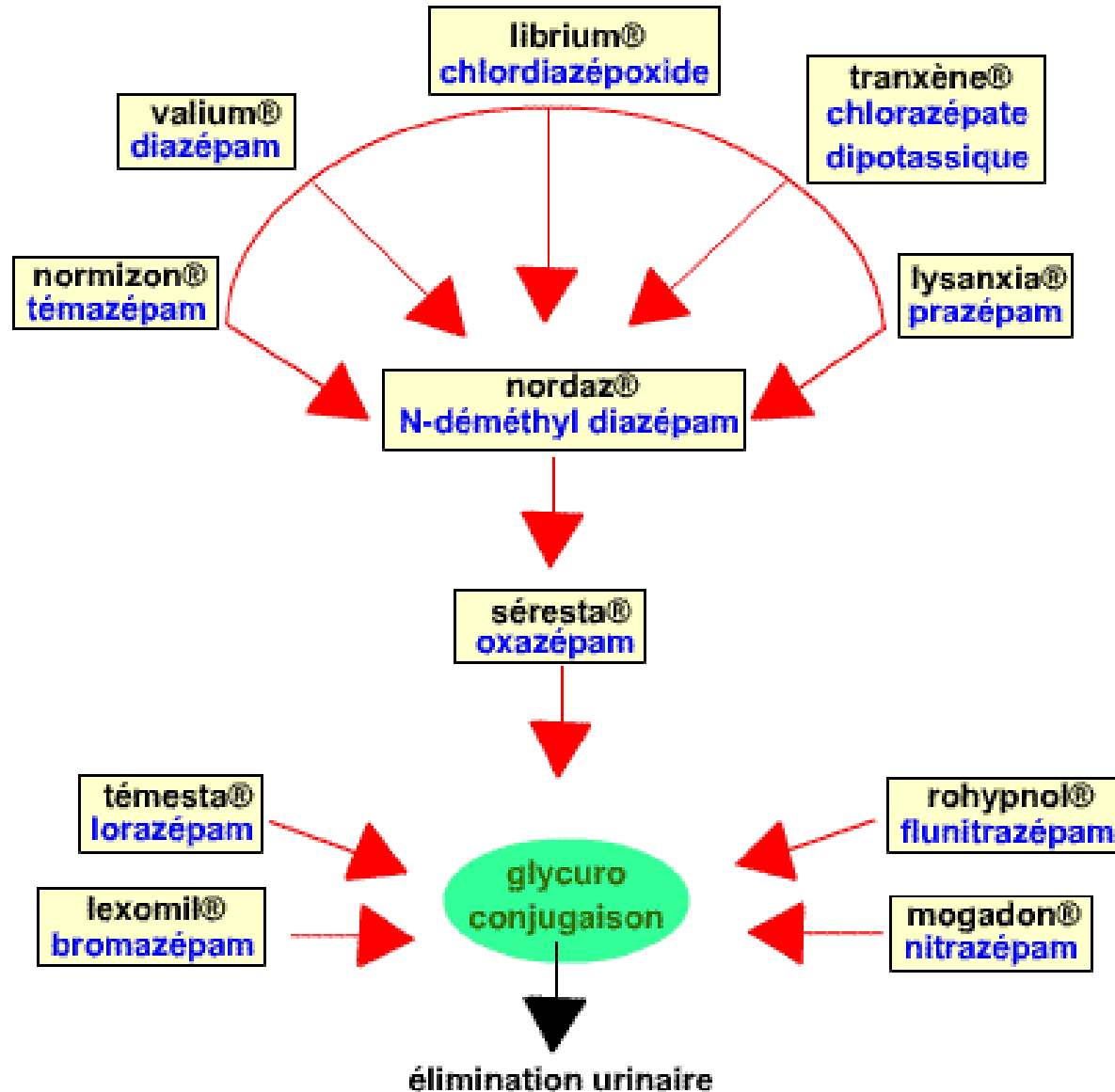
Les états de dépendance apparaissent d'autant plus vite pour les **produits à des demi-vies courtes.**

## 5) Accoutumance

Il existe une tolérance croisée non seulement entre les différentes BZD, mais vis à vis d'autres anxiolytiques-hypnotiques : carbamates, barbituriques, éthanol.

# LES BENZODIAZÉPINES

## Biotransformation et élimination des benzodiazépines





# LES BENZODIAZÉPINES

**Médicaments peu toxiques : Doses létal > 100 fois doses thérapeutiques**

Intoxication la plus fréquente actuellement : 78 % des cas.

Gravité: dépendant des toxiques qui leur sont associés (psychotropes, alcool, etc.)

Les signes de l'intoxication aux benzodiazépines :

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

# LES BENZODIAZÉPINES

## TRAITEMENT de l'Intoxication :

- Antidote (symptomatique) : Le flumazénil (ANEXATE ®) se fixe de manière compétitive sur les récepteurs et déplace les benzodiazépines (d'où le réveil).
- Anexate® : Injection de 0,2 mg à répéter sb toutes les 5 min. Dose totale : 2 mg (2 ampoules). Relais par perfusion continue : 0,1 à 0,4 mg/ h.

Action rapide (1-3 minutes) mais brève (30 minute à 1 heure)

Permet d'éviter un approfondissement du coma et une intubation trachéale dans un but de protection des VAS.

Intérêt diagnostique : le réveil du malade permet l'interrogatoire.

Si absence d'effet, il s'agit d'une intox. par une autre substance.

Si réveil partiel, intox. associée à un autre produit.

Déconseillé intox produits convulsivantes Antidépresseur TC et tétracyclines

# LES BENZODIAZÉPINES

## Interférences médicamenteuses

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

Leur action semble **réduite** par des inducteurs enzymatiques comme  
la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine

## Contre-indications

Absolue : insuffisance respiratoire

Relatives : - 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).

# HYPNOTIQUES

L'**insomnie** est définie comme une difficulté d'endormissement et/ou des éveils nocturnes ou en fin de nuit.

Plus importante chez la femme et chez les sujets âgés.

Le plus souvent un symptôme qu'une pathologie autonome.

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 centrales BZ2)
- les autres dérivés proches des benzodiazépines :
  - le zopiclone (IMOVANE ®), le zolpidem (STILNOX®) (BZ1)

## HYPNOTIQUES : d'autres dérivés proches des benzodiazépines

**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 BZ<sub>1</sub> et moindre affinité pour le récepteur BZ<sub>2</sub> et les récepteurs périphériques BZ<sub>3</sub>.

- 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 .

## MÉDICAMENTS ET INSOMNIE \*

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

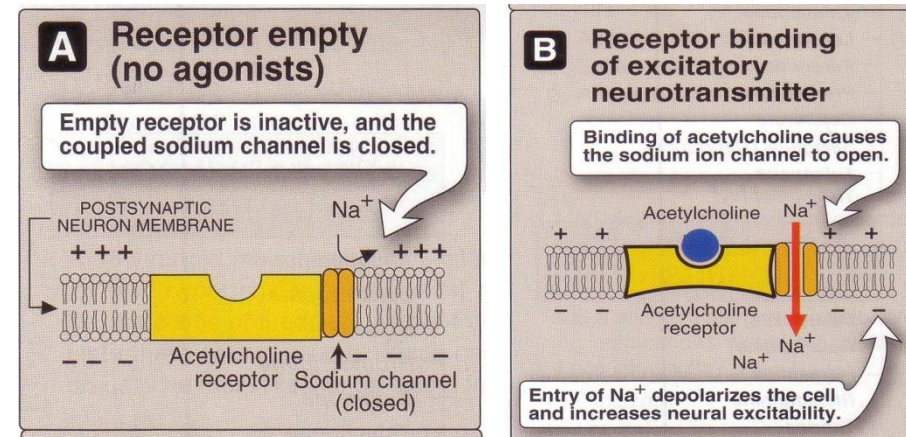
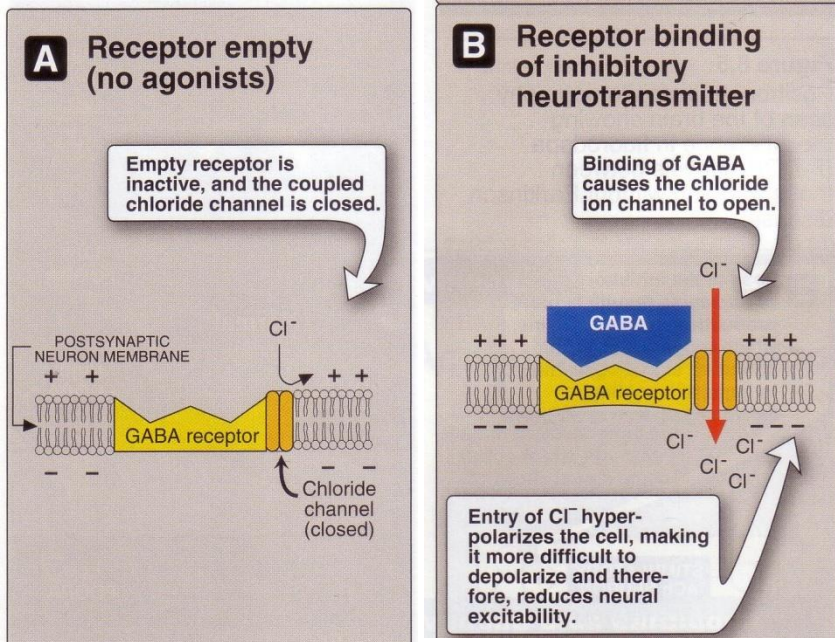
\* Conférence de consensus du National Institute of Mental Health (USA)

# Médicaments de l'EPILEPSIE

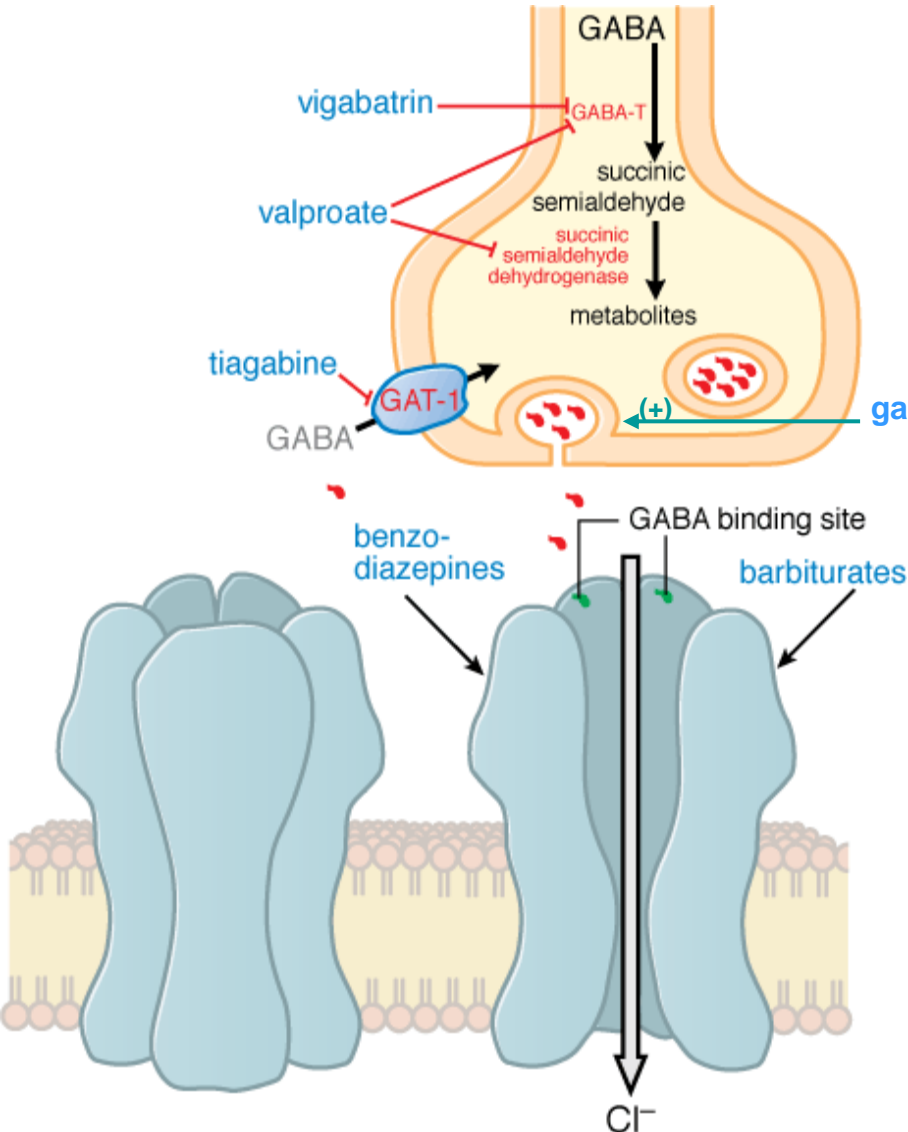
L'épilepsie n'est pas une seule entité mais un groupe d'affections récurrentes qui ont en commun une décharge soudaine, excessive et synchrone des neurones cérébrales  
Le site de la décharge détermine les symptômes observés (mouvements, perceptions)

Deux mécanismes apparaissent comme principaux dans l'action des **anticonvulsivants** :

- Augmentation ou potentialisation de l'action inhibitrice du GABA (augmente la perméabilité au Cl<sup>-</sup>, hyperpolarisation et inhibition de la transmission).
- 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 récepteurs du GABA et l'épilepsie



Des médicaments antiépileptiques agissent en **augmentant la biodisponibilité du GABA**:

- en **inhibant son métabolisme** : acide Valproïque, Vigabatrin
- en **favorisant sa libération** : Gabapertin
- en **empêchant sa recapture** : Tiagabine
- **Directement sur le récepteur GABAA** : Diazépam (Benzodiazépine) augmentant la fréquence et Phénobarbital (Barbiturique) la durée de l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>.



# Les récepteurs du GABA les médicaments de l'épilepsie

## Les Benzodiazépines

En raison d'un échappement thérapeutique habituel au cours des premiers mois, les benzodiazépines ne constituent que des traitements d'appoint, et des effets indésirables.

Traitement de l'**Etat de Mal** est l'utilisation majeure du **diazépam** (VALIUM®) et du **clonazépam** (RIVOTRIL®) qui pénètrent rapidement dans le cerveau après administration intra veineuse ou intra rectale d'un soluté ad hoc (convulsions fébriles de l'enfant).

**Acide valproïque (DEPAKINE®)** Le valproate de sodium agirait en augmentant les taux cérébraux de GABA, en inhibant son métabolisme. Efficacité dans de nombreuses formes d'épilepsie, en particulier dans le Petit-Mal (peu d'effet sur les fonctions cognitives).

# Les récepteurs du GABA les médicaments de 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

# Les récepteurs du GABA les médicaments de l'épilepsie

## Gabapentine (NEURONTIN)

- Sa structure chimique est apparentée au GABA.
- Traitement adjuvant adulte  $\geq 12$  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  $\geq 12$  ans des épilepsies partielles, avec ou sans crises secondairement généralisées, en addition à d'autres médicaments lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

# **LA DOPAMINE ET LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES**

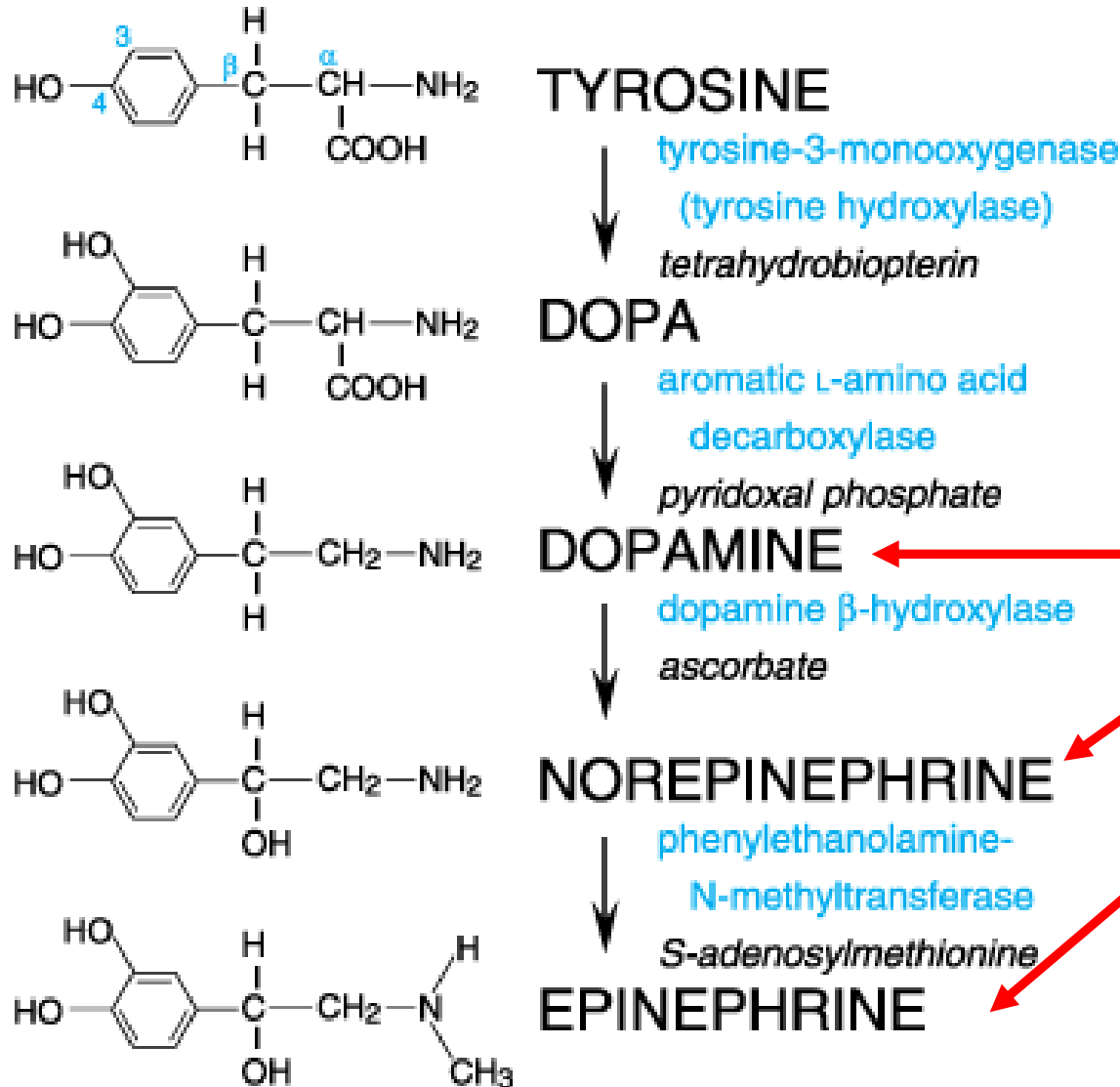
# LA DOPAMINE (DA)

DA est constitué d'un fragment catéchol liée à une éthyle amine (elle est donc une **catécholamine**).

La DA est aussi étroitement liée à la mélanine, pigment formé par oxydation de la DA, la tyrosine, ou L-DOPA). La mélanine donne à la substantia nigra (ou locus niger) sa couleur foncée (d'où leur nom).

La DA est une molécule polaire qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

# Biosynthèse des catécholamines



**MAO** (monoamine oxydase )  
**COMT** (catéchol-oxyméthyl transférase)

# Distribution des récepteurs dopaminergiques et effets de la Dopamine

## **Cardiovasculaire :**

Faibles doses : vasodilatation et amélioration contractilité cardiaque

Moyennes dose : augmentation de l'activité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques augmente contractilité

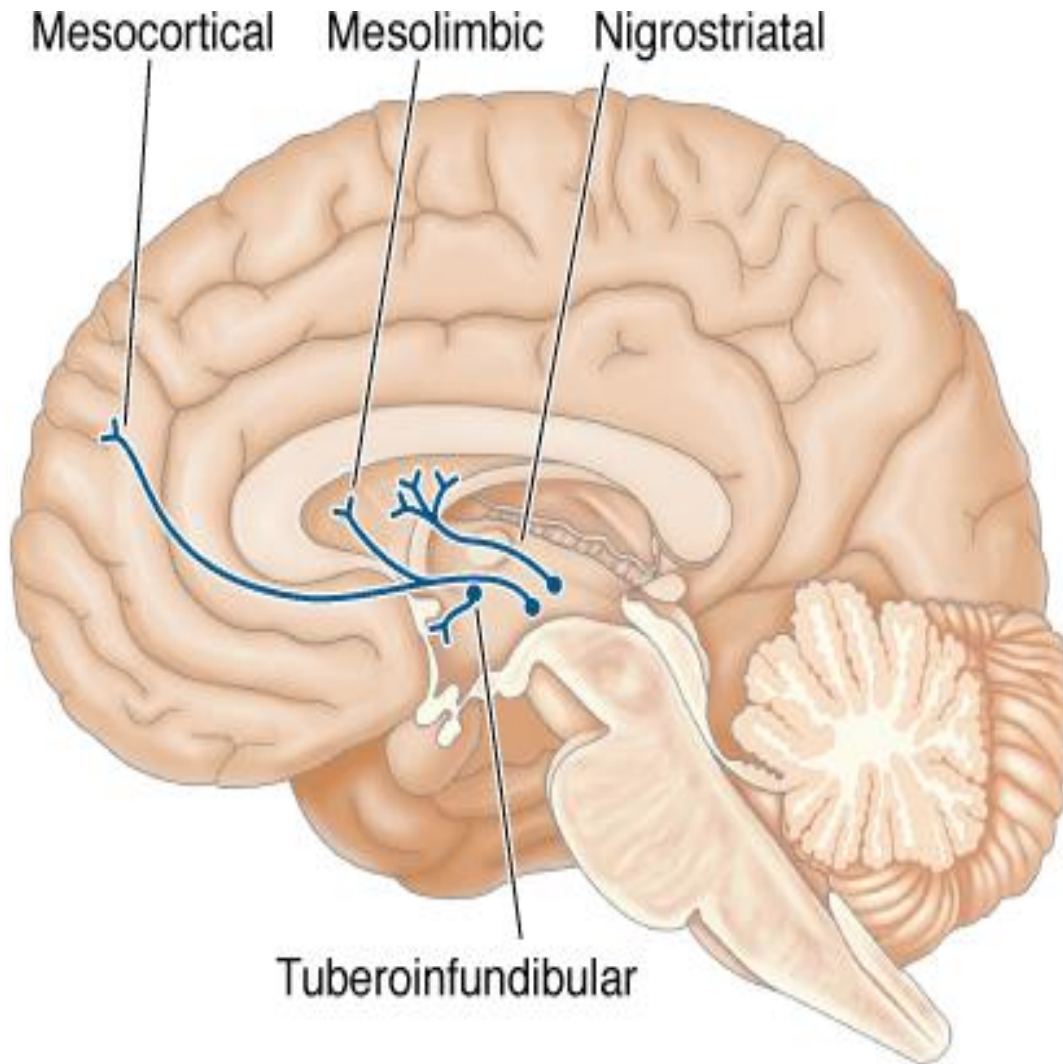
Très hautes doses : activation récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques vasoconstriction sévère (utile dans l'insuffisance cardiaque congestive, sepsis et shock cardiogénique)

**Rein** : augmente natriurèse et peut réguler la filtration glomérulaire

**Pituitaire** : diminue sécrétion prolactine

**Surrénal** : induit la libération de l'épinéphrine et de la NE

## La Dopamine est utilisé comme neurotransmetteur dans trois voies principales:



**La 1<sup>ère</sup>** s'étend de la substantia nigra (locus niger) au noyau caudé et putamen (néostriatum) et est concerné par des stimuli sensoriels et le mouvement.

**La 2<sup>ème</sup>** voie va de l'aire tegmentale ventrale vers le prosencéphale mésolimbique (processus motivationnels comportement émotionnel et de récompense) et le cortex frontal et temporal (fonctions cognitives).

**La 3<sup>ème</sup>** voie, le système tubéro-infundibulaire, est impliqué dans le contrôle neuronal du système endocrinien hypothalamo-hypophysaire.



# Distribution des récepteurs dopaminergiques et effets de la Dopamine

## SNC

**Voie nigrostriée** : régulateur clé de la motricité.

Dysfonction maladie de Parkinson.

**Voie méso-limbo-corticale** : fonctions cognitives supérieures  
apprentissage, motivation, gratification, émotion.

Dysfonction : addiction, schizophrénie, psychose (incluant  
bipolaire), déficit d'attention, hyperactivité.

**Voie tubéroinfundibulaire** : régulation de la sécrétion prolactine  
par l'hypophyse.

# Les récepteurs dopaminergiques

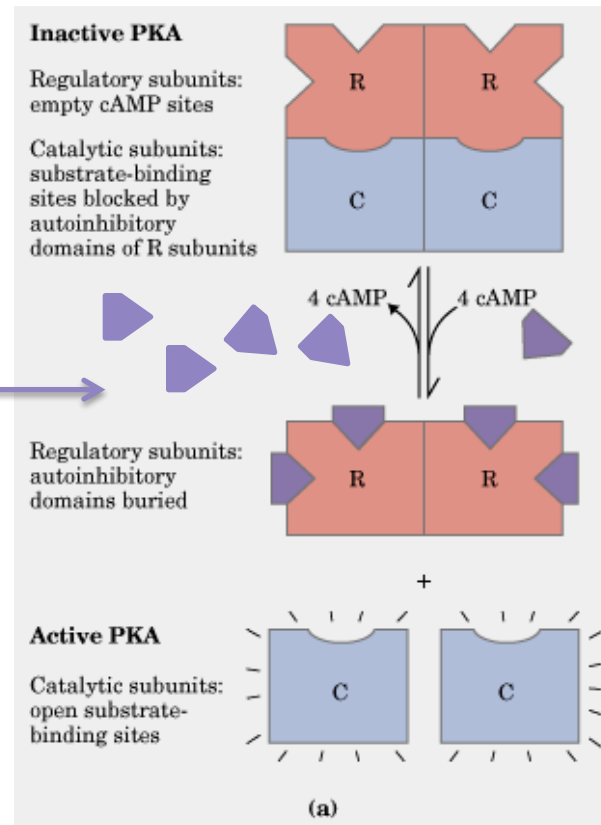
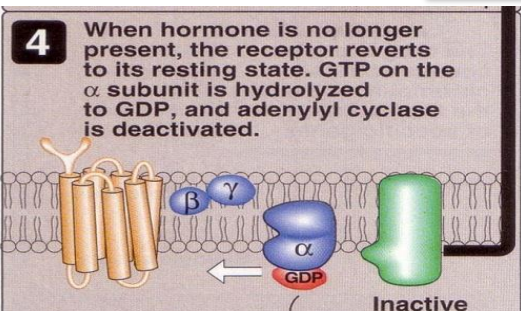
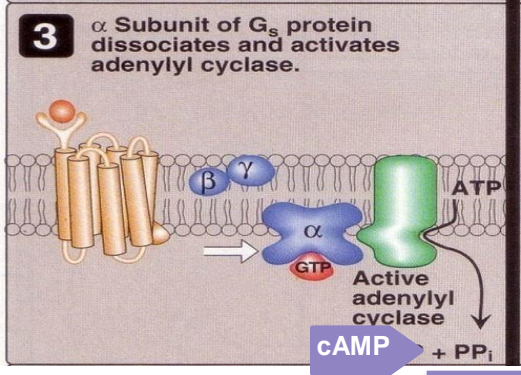
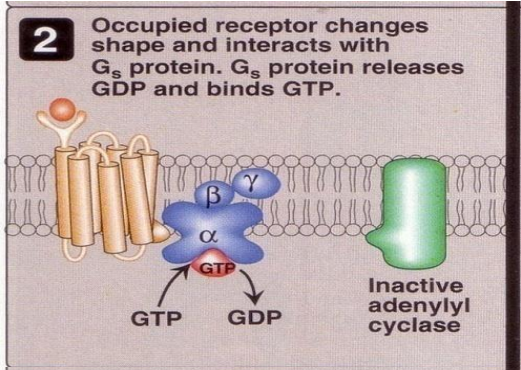
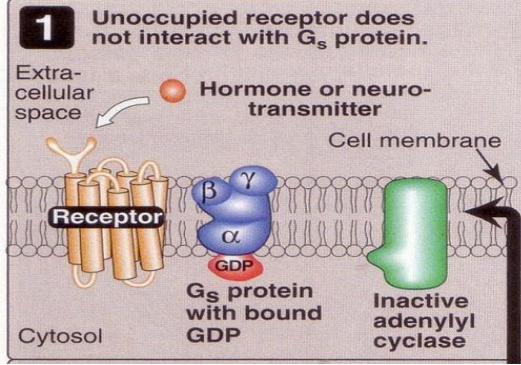
Contrairement aux récepteurs ionotropes, qui sont rapides, les récepteurs couplés aux protéines G réagissent *lentement* et le plus souvent ne produisent pas de courant postsynaptiques mesurables (du moins *in vitro*). Ils modulent l'activité des neurones postsynaptiques et modifient leur mode de traitement de l'information.

La DA régule nombreux canaux ioniques activés par différence de voltage ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ ).

Elle régule également des récepteurs canaux ioniques activés par ligand : NMDA, AMPA (activés par glutamate contrôlent courants de  $\text{Mg}^{++}$  et  $\text{Ca}^{++}$ ).

La DA n'est pas donc un neurotransmetteur excitateur ou inhibiteur classique mais un modulateur de la neuromédiation.

# Récepteurs de la Dopamine couplés à une protéine G



# Les récepteurs dopaminergiques

**Il existe 5 types** de récepteurs dopaminergiques classés dans **2 groupes**

- **type D1** (comprend les récepteurs D1 et D5)
- **type D2** (comprend les récepteurs D2, D3, D4 et leurs isoformes).

# Les récepteurs dopaminergiques

Les **récepteurs dopaminergiques type D1 (D1 et D5)** sont activés par la liaison d'un agoniste qui active l'AC, induisant la formation d'AMPc par l'intermédiaire de la protéine Gs.

La cascade de réactions qui s'en suit 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 dans le système nerveux central.

# Les récepteurs dopaminergiques

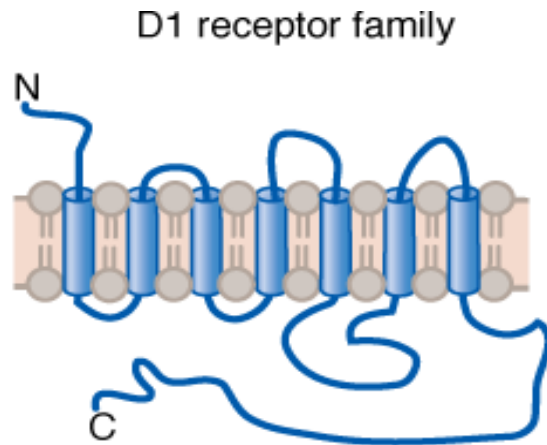
Les **récepteurs dopaminergiques de type D2** (D2, D3, D4).

La protéine Gi à laquelle ils sont couplés induit une diminution du taux d'AMP cyclique et donc de l'activité PKA.

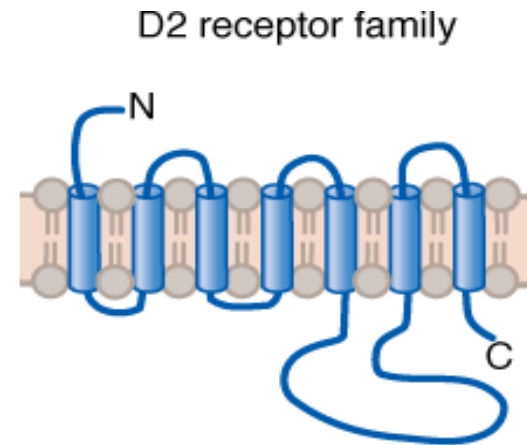
Cette voie de signalisation aboutit à une *hyperpolarisation* au niveau postsynaptique et à une diminution de la libération de neuromédiateur (par inhibition de l'exocytose) au niveau présynaptique.

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.

# Distribution cellulaire des récepteurs dopaminergiques



↑ cyclic AMP



↓ cyclic AMP

↑ K<sup>+</sup> currents

↓ voltage-gated Ca<sup>2+</sup> currents

	Famille de type D <sub>1</sub>		Famille de type D <sub>2</sub>		
	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
Protéine G	G <sub>s</sub>	G <sub>s</sub>	G <sub>i</sub>	G <sub>i</sub>	G <sub>i</sub>
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

# Le transporteur de la Dopamine

Le recapture de la DA libérée par la neurone se fait à travers du transporteur DAT (principal mécanisme de cessation de leur action en permettant soit son emballage vésiculaire soit son métabolisme).

Le transporteur DAT n'est pas localisé dans la fente synaptique mais à distance.

Le transporteur DAT est le cible de molécules fortement addictogènes : la méthamphétamine et la cocaïne se lient au DAT et inhibent la recapture de la DA synaptique, en tant que l'amphétamine induit la libération de DA.

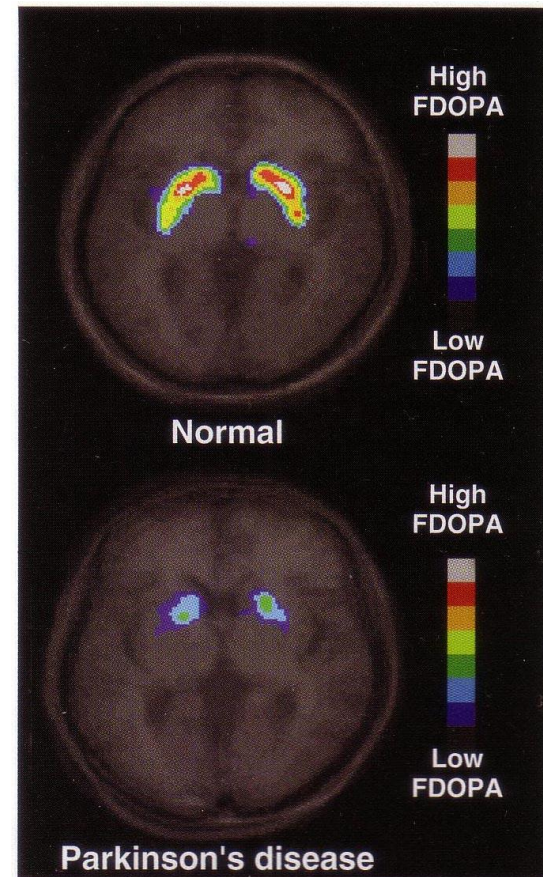
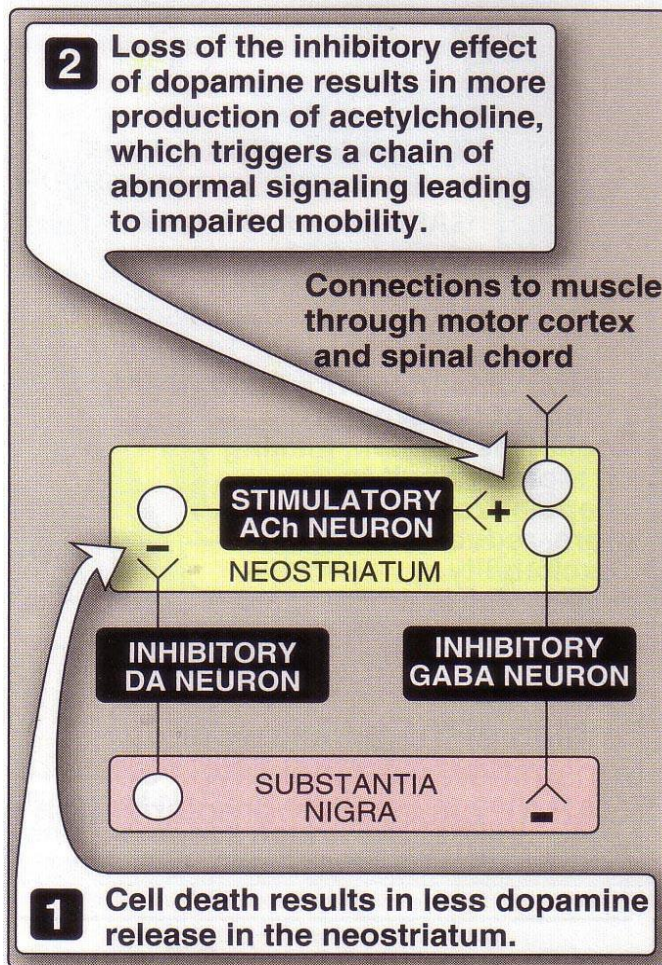


# Le récepteur de la Dopamine cible thérapeutique

- **MALADIE de PARKINSON**
- **ANTIPSYCHOTIQUES**
- **ANTIÉMÉTIQUES**
- **INHIBITION de la SÉCRÉTION de PROLACTINE**

# Maladie de Parkinson : la lésion biochimique

Déficiencia de l'activité des fibres dopaminergiques de la **voie nigrostriée** issues de noyaux gris centraux (**locus niger**) que entraîne au niveau du **striatum** un déséquilibre entre une transmission dopaminergique (-) et une transmission cholinergique (+) **qui se traduit par le déficit d'un circuit inhibiteur.**



# LES ANTIPARKINSONIENS

## Stimulants dopaminergiques

Pour corriger le déficit en dopamine (que ne passe pas la barrière hémoméningée) on utilise le précurseur de ce neurotransmetteur :

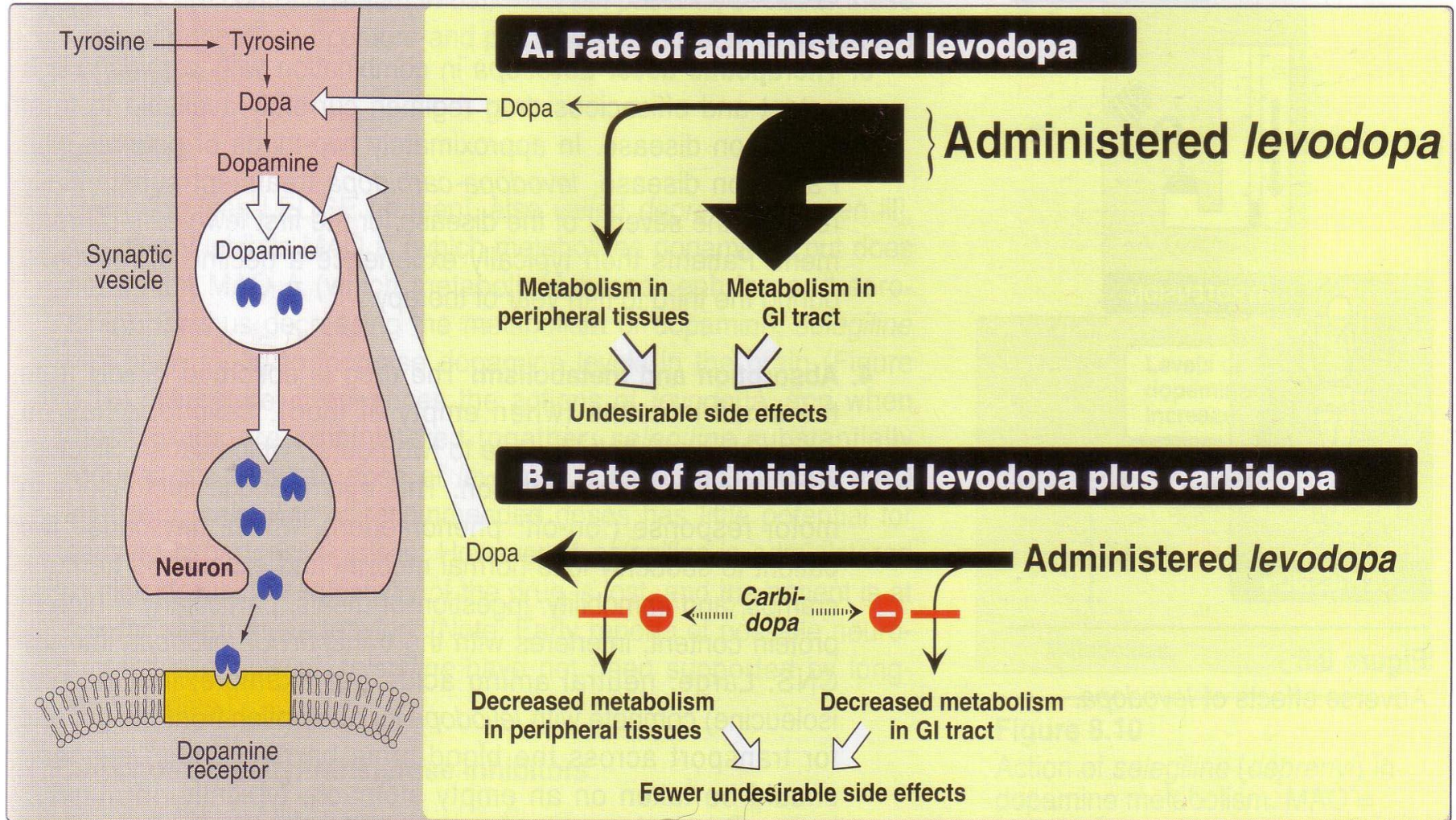
L-dopa ou Levodopa (LARODOPA®)

## Mécanisme d'action

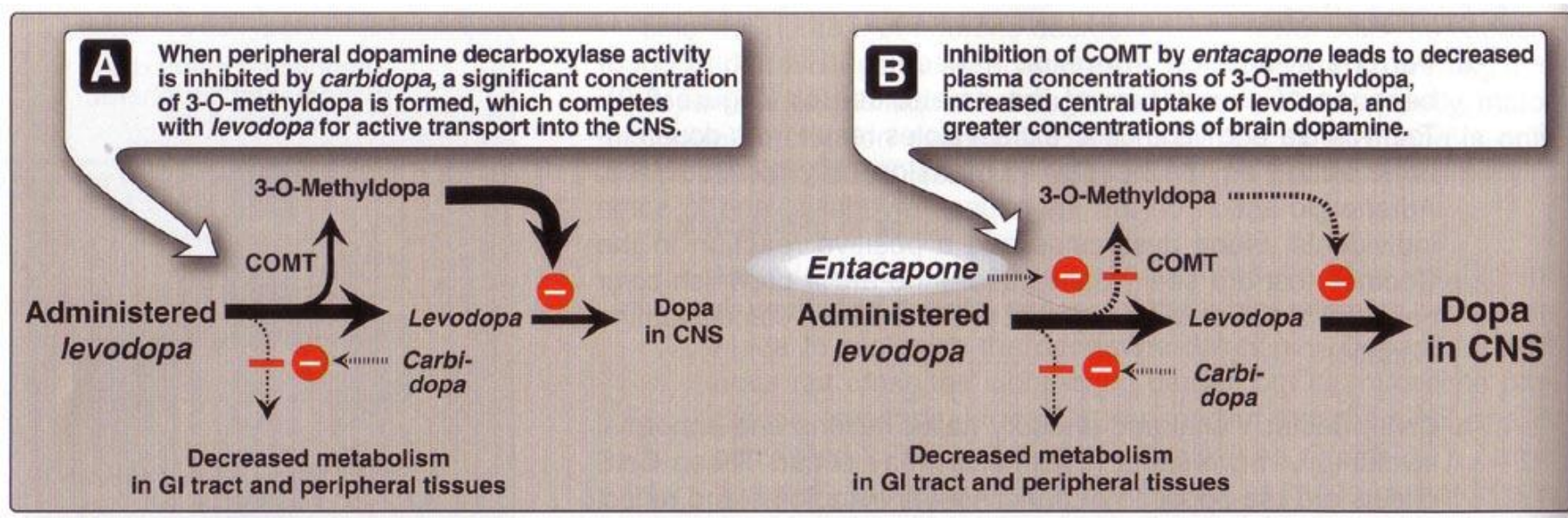
La L-dopa qui atteint les neurones pigmentés de la substance noire y est décarboxylée en dopamine et active les récepteurs du striatum.

Autres structures dopaminergiques centrales sont également activées et la sérotonine cérébrale totale est diminuée.

Dans le **traitement du Parkinson**, on essaye de réparer au niveau du striatum 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)



## Inhibition des dopamine decarboxylases périphériques et de la catechol-O-methyltransferase (COMT) augmentent la concentration de Dopamine dans le SNC



Quand les décarboxylases périphériques sont inhibées par la Carbidopa une quantité significative de 3-O-methyldopa est formée qui entre en compétition avec la levodopa pour leur transport actif dans le SNC. Inhibition de la COMT cateco-O-methyl transférase par l'entacapone or le tolcapone réduit la concentration plasmatique de 3-O-methyldopa et permet d'augmenter les concentrations de dopamine dans le cerveau.

# LES ANTIPARKINSONIENS : L-Dopa

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

Incidents 9 malades sur 10

- a) **Les troubles digestifs** (65 %) (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, anorexie)
- b) **Les mouvements anormaux** (44%) (dyskinésies bucco-faciales, mouvements choréiques des membres) (< 50 ans) Aggravés par mouv. Volontaires et l'émotion  
**L'effet "on-off"** (10 à 50 %), après quelques années de traitement, sont des alternances brutales de période d'akinésie et de périodes dyskinétiques (compétitions acides aminés BHE)
- c) **Les troubles psychiques** (27 %) terrain prédisposé (antécédents) : état dépressif, anxiété, confusion, délire, ou au contraire euphorie, état hypomaniaque. Insomnie
- d) **Les troubles cardio-vasculaires** (22%) : hypotension orthostatique avec bouffées hypertensives, troubles du rythme .
- e) **Troubles biologiques**  
Elévation transitoire des transaminases, des phosphatases, coloration des urines.

# LES NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES TYPIQUES)

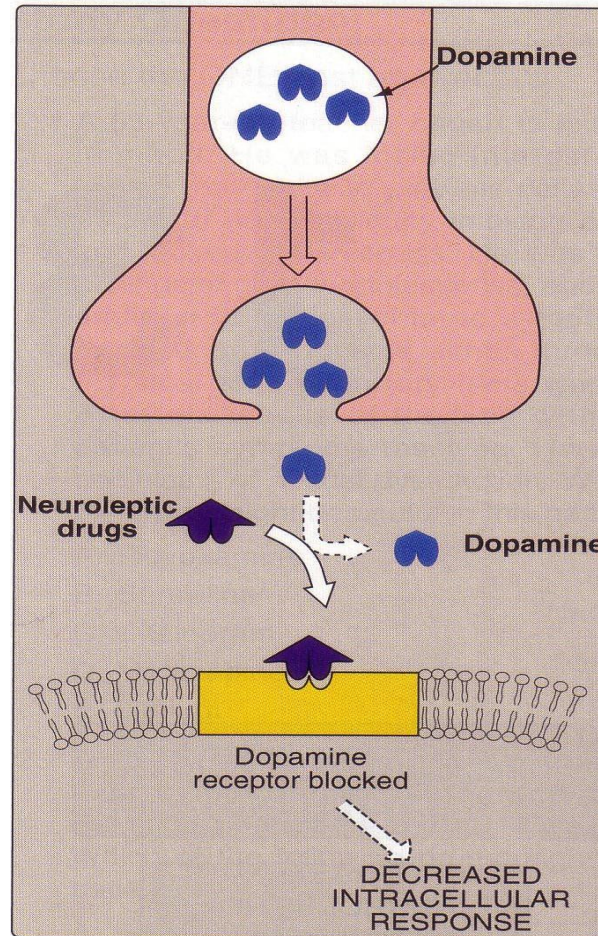
## Mécanisme d'action:

La plupart des neuroleptiques ont simultanément de nombreux effets sur les différents médiateurs du système nerveux central.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (D2, aires limbiques et frontales) semble responsable des effets thérapeutiques.

Le blocage d'autres récepteurs donneront soit à des effets secondaires, la plupart indésirables.

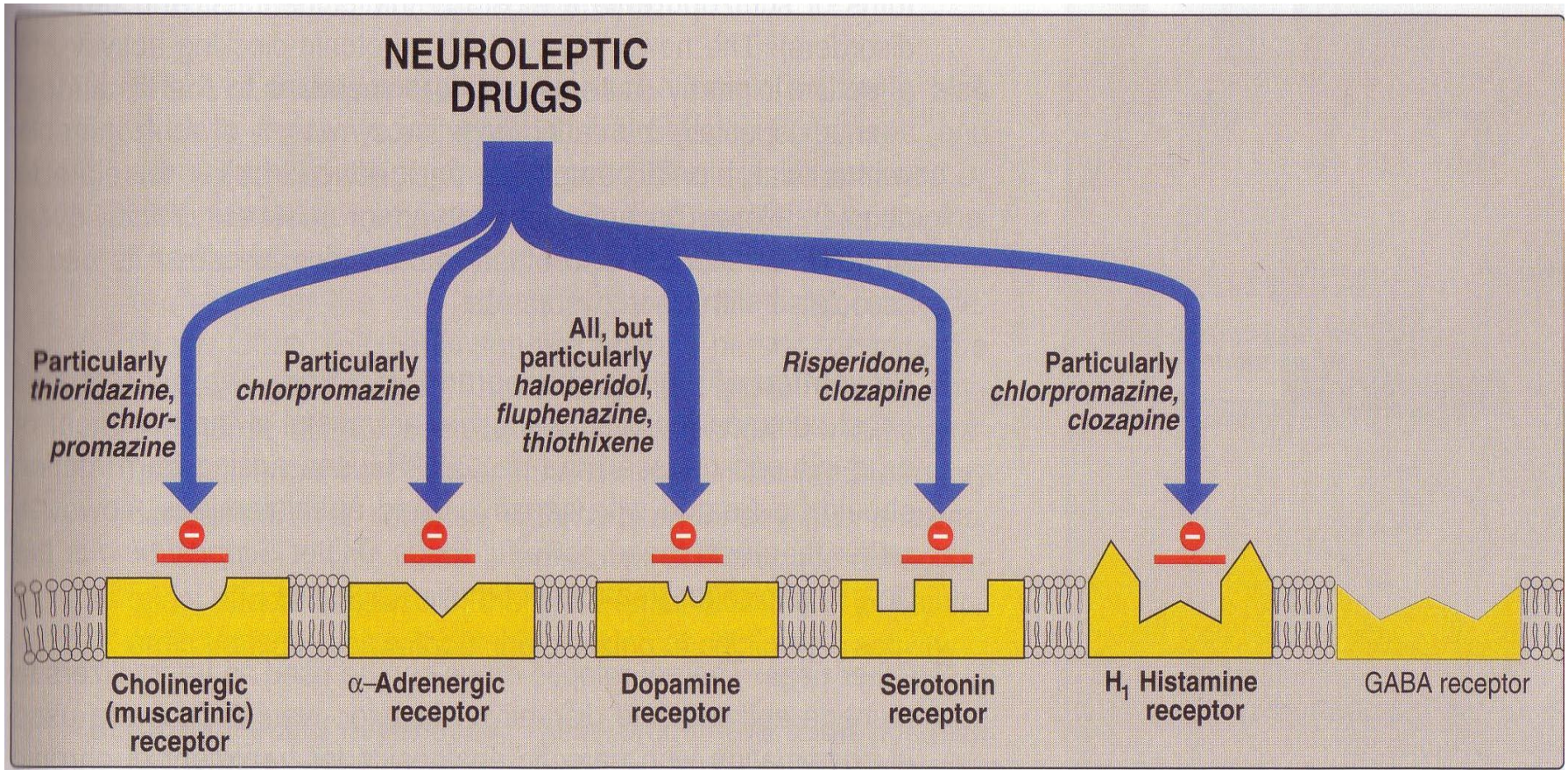
# LES NEUROLEPTIQUES



**Blocage dopaminergique des neuroleptiques**



# LES NEUROLEPTIQUES



# LES NEUROLEPTIQUES

## Effets du blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques :

- Induit la synthèse et la libération de la dopamine
- Centre du vomissement : effet antiémétisant
- Axe hypothalamohypophysaire : troubles endocriniens (prolactine)
- Voie nigrostriée : troubles de type extrapyramidal
- Récepteurs limbiques et frontaux : **l'effet thérapeutique** s'exercerait aux ces niveaux

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 ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

## Propriétés :

- Un effet antidopaminergique D2 mesolimbique, recherché
- Un effet anti-D2 nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT2A
- Un effet anti-D2 hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5HT2A
- Un effet 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.**

# RÉCEPTEURS DE LA DOPAMINE - Antagonismes souhaités

## ANTIÉMÉTIQUES : DOMPÉRIDONE.

Lors du traitement de la maladie de Parkinson (MP) on utilise soit le précurseurs de la Dopamine (DOPA + des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique) soit des agonistes dopaminergiques D2 (D2+) qui en stimulant 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** 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 MP.

Autres antiémétiques antagonistes de de la dopamine : métoclopramide (Primperan®), Métopimazine (Vogalene®), Alizapride (Plitican®).

# L'INHIBITION DE L'ALLAITEMENT

**Principales contre-indications de l'allaitement maternel :**

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

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

**Les inhibiteurs de la lactation sont des **Agonistes Dopaminergiques** qui inhibent la sécrétion de prolactine :**

**Bromocriptine** (Parlodel®), Bromo-kin®) et **Lisuride** (Arolac®).

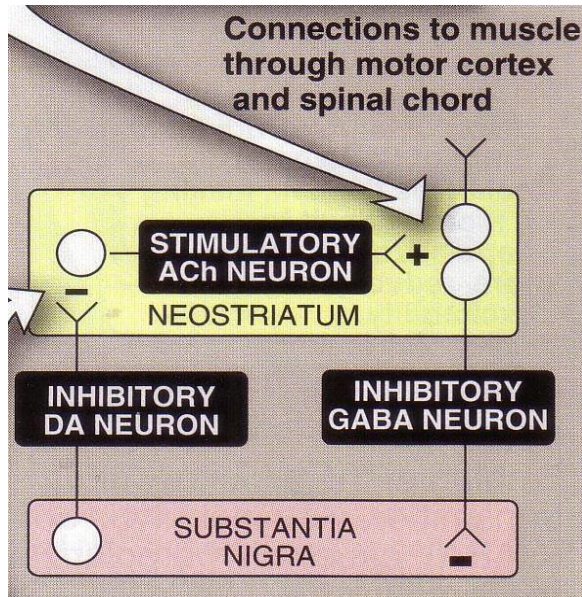
La posologie habituelle est de 2 cp/j pendant 2 à 3 semaines après un début progressif. La Bromocriptine est plus efficace mais a des effets secondaires plus importants : nausées, vertiges, parfois HTO.

**Les contre-indications : HTA, utilisation de Méthergin®** (donc recourir à des moyens ancestraux : bandage mammaire, limitation des apports hydriques, etc

• L'arrêt tardif de l'allaitement ne nécessite en général aucun support médical.

# Interactions des circuits du GABA et de la DA

1)



2) En se fixant sur leurs récepteurs mu des interneurones GABA de l'aire tegmentale ventrale, la morphine provoquerait une diminution de la quantité de GABA relâché.

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 effet.

## Interactions des circuits du GABA et de la DA

**3)** Le Delta-9-tetrahydrocannabinol (ou THC), se fixant sur les récepteurs CB1 diminue leur activité : moins d'AMPC , moins de PKA moins de canaux  $K^+$  et  $Ca^{++}$  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.

# A Retenir

## Le GABA

Principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC

### Rôle dans :

- Le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress)
- Les sensations
- Les fonctions cognitives
- La motricité extrapyramidale

**Types de récepteurs** GABAA et GABAC sont des canaux ioniques, le récepteur GabaB est un récepteur couplé aux protéines G (GPCR).

### Distribution

GABAA : Système limbique, Cortex, Tronc cérébral, Noyaux gris centraux

40% des neurones comportent des récepteurs GABA A

GABA B présynaptiques autorécepteurs, inhibant la libération de GABA et d'autres neurotransmetteurs

GABAC se trouvent dans la rétine, la moelle épinière, colliculus supérieur et l'hypophyse.

Récepteur du GABA **cible thérapeutique** : ANXIETE, INSOMNIE, EPILEPSIE



# A Retenir

## La Dopamine

Modulateur de la neuromédiation, régule nombreux canaux ioniques activés par voltage ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ ) et par ligand : NMDA, AMPA (activés par glutamate contrôlent courants de  $\text{Mg}^{++}$  et  $\text{Ca}^{++}$ ).

### Rôle dans :

- Le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress)
- Les sensations
- Les fonctions cognitives
- La motricité extrapyramidale

**Types de récepteurs** couplés aux protéines G : D1 et D5 ( $\downarrow$  AMPc) D2,D3,Et D4( $\uparrow$  AMPc)

**Distribution : Cardiovasculaire** : vasoconstriction et contractilité, utile dans l'insuffisance cardiaque, congestive, sepsis et shock cardiogénique; Rein : filtration glomérulaire, Pituitaire: diminue sécrétion prolactine, Surréal : induit la libération de l'épinéphrine et NE

**SNC** : Voie nigrostriée: régulateur clé de la motricité. Maladie de Parkinson.

Voie méso-limbo-corticale : fonctions cognitives supérieures apprentissage, motivation, gratification, émotion. Dysfonction : addiction, schizophrénie, psychose (incluant bipolaire), déficit d'attention, hyperactivité.

Voie tubéroinfundibulaire régulation de la sécrétion prolactine par l'hypophyse.

Récepteur Dopamine **cible thérapeutique** : MALADIE de PARKINSON, ANTIPSYCHOTIQUES, ANTIÉMÉTIQUES,INHIBITION de la SÉCRÉTION de PROLACTINE

## A Retenir

### 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

(augmentent l'inhibition GABA endogène)

**GABA antagonistes** : antidote intoxication BZD

**Dopamine agonistes** : Maladie de Parkinson, Addiction, Antiprolactine

**Dopamine antagonistes** : Antipsychotiques, Antiémétiques,

# ANXIOLYTIQUES

La prescription d'un anxiolytique ne doit s'envisager que lorsque le trouble a été précisé en appréciant :

- . le niveau de l'anxiété libre
- . l'efficacité des moyens de défense mis en jeu
- . le caractère du trouble plus ou moins invalidant pour le sujet.

## Les médicaments anxiolytiques :

### - Les Benzodiazépines

Effet immédiat. Anxiolytiques, Sédatives, Hypnotiques, Anti-convulsivantes, Myorelaxantes, Amnésiante

Prescription : fixer d'emblé la durée, pas plus de 12 semaines (temps de réduction de doses inclus)

Aigue : traitement épisode

Chronique : thérapies de soutien

L'**insomnie** est la difficulté d'endormissement et/ou des éveils nocturnes ou en fin de nuit.

- Plus importante chez la femme et chez les sujets âgés.
- Plus souvent un symptôme qu'une pathologie autonome (syndromes dépressifs)
- Les médicaments utilisés comme hypnotiques sont tous des médicaments présentant des propriétés sédatives. Ils se fixent sur le récepteur GABA et augmentent activité (majeur inhibition).
- les **benzodiazépines**, récepteurs centrales BZ2
- les **autres dérivés** proches des benzodiazépines : (le zopiclone (IMOVANE ®), le zolpidem (STILNOX®), récepteurs BZ1
- Le sommeil paradoxal est peu touché quantitativement
- Des troubles mnésiques, habitude, rebonds d'insomnie à l'arrêt du traitement - phénomènes d'anxiété dans la journée qui suit la prise.
- Durée traitement **inférieure à 1 mois** si plus **éviter des traitements en continu** (2-3 jours/semaine),
- Déterminer clairement si le trouble du sommeil n'est pas dû à un environnement ou à un mode de vie que l'on peut modifier
- Barbituriques presque plus utilisés

## A Retenir

# Les récepteurs du GABA et l'épilepsie

Objectif : Potentialiser la transmission synaptique du GABA.

- ***en réduisant le métabolisme du GABA*** (Acide Valproïque, Vigabatrin)
- ***en favorisant la libération de GABA*** (Gabapentin)
- ***en empêchant la recapture du GABA*** (Tiagabine)
- ***directement sur le récepteur GABAA augmentant le flux de ions Cl<sup>-</sup> en réponse au GABA*** (Benzodiazépines)

La lésion peu se résumer en deux points :

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

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.