

Pharmacologie PCEM2

LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGiques ET DU GABA

Support pédagogique de l'enseignement présentiel, 08/12/2011

Heriberto BRUZZONI GIOVANELLI
Université Paris 7- CIC - Hôpital Saint Louis
INSERM

Récepteurs de la DA et du GABA

Le GABA et la Dopamine

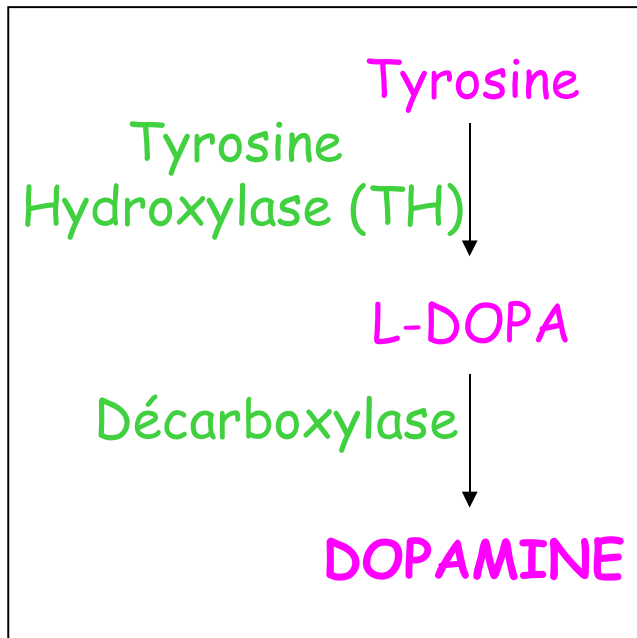
Distribution des récepteurs dans l'organisme fonctions et
dysfonctionnement

Types de récepteurs et mécanismes d'action

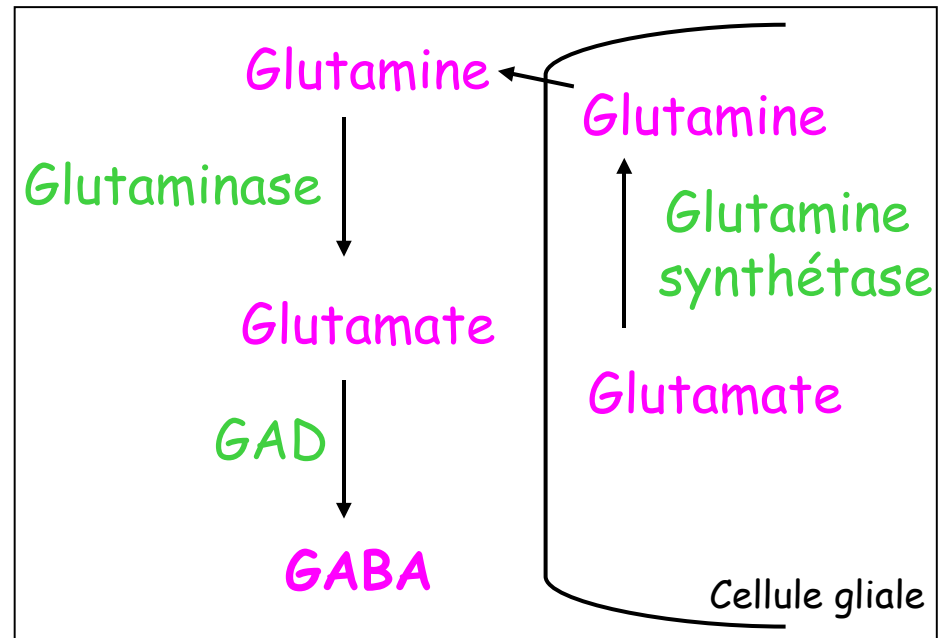
Médicaments ciblant les récepteurs GABA et DA

Spécificité chimique

Synthèse de la Dopamine



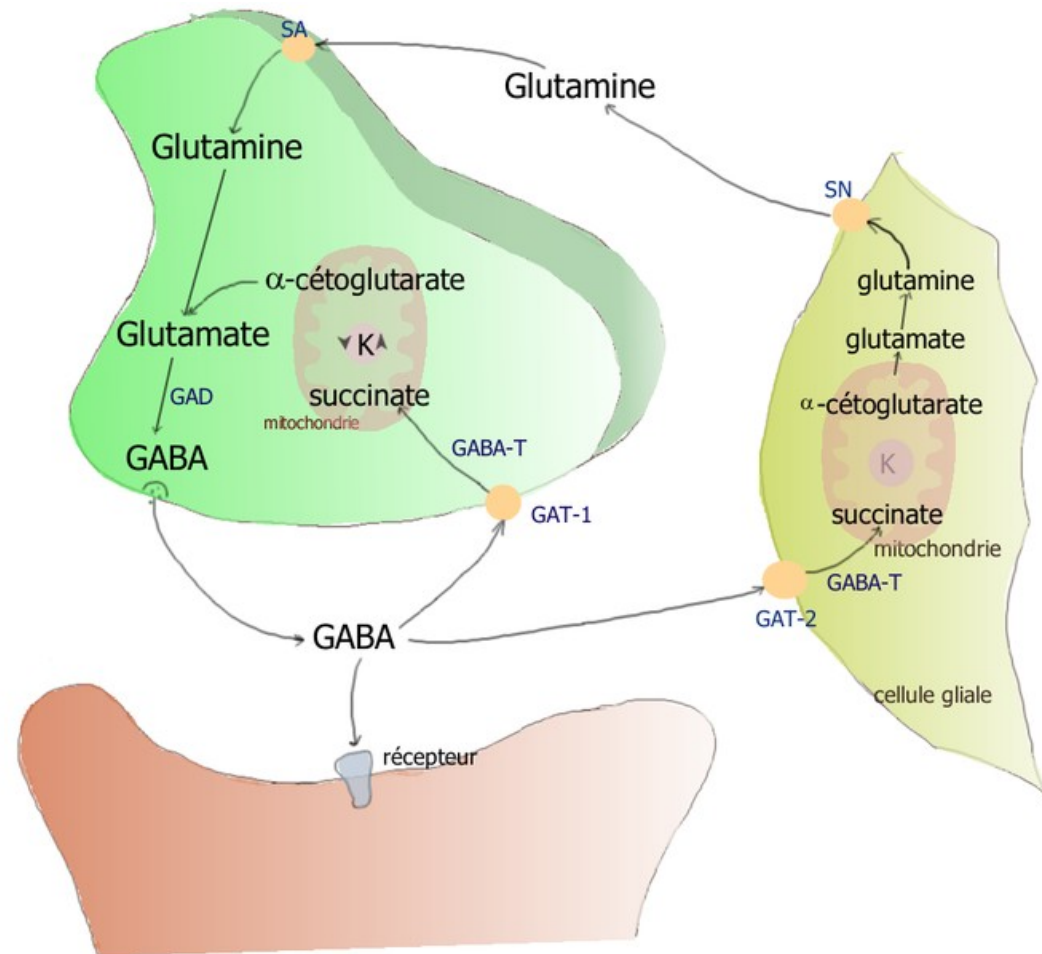
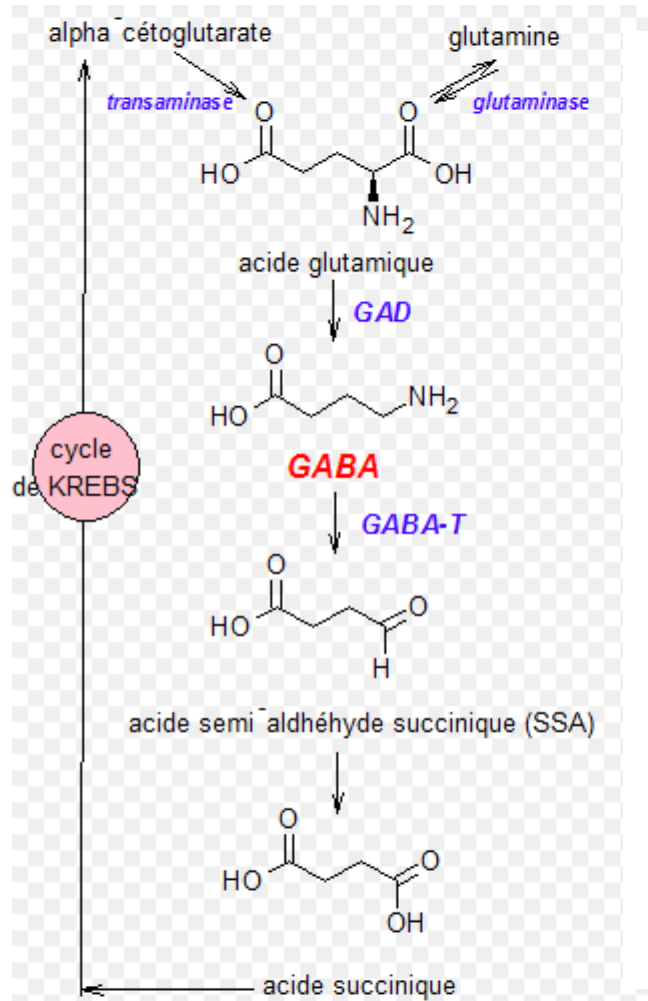
Synthèse du GABA



LA GABA ET SES RÉCEPTEURS

GABA = acide gamma-aminobutyrique

Métabolisme du GABA : les cellules gliales participent au recyclage



LES RÉCEPTEURS du GABA

Le GABA 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 GABAA et GABAC sont des canaux ioniques activés par leur ligand.

Le récepteur GabaB est un récepteur couplé aux protéines G (GPCR).

LES RÉCEPTEURS du GABA

Les récepteurs GABA A sont localisés dans :

Systeme limbique

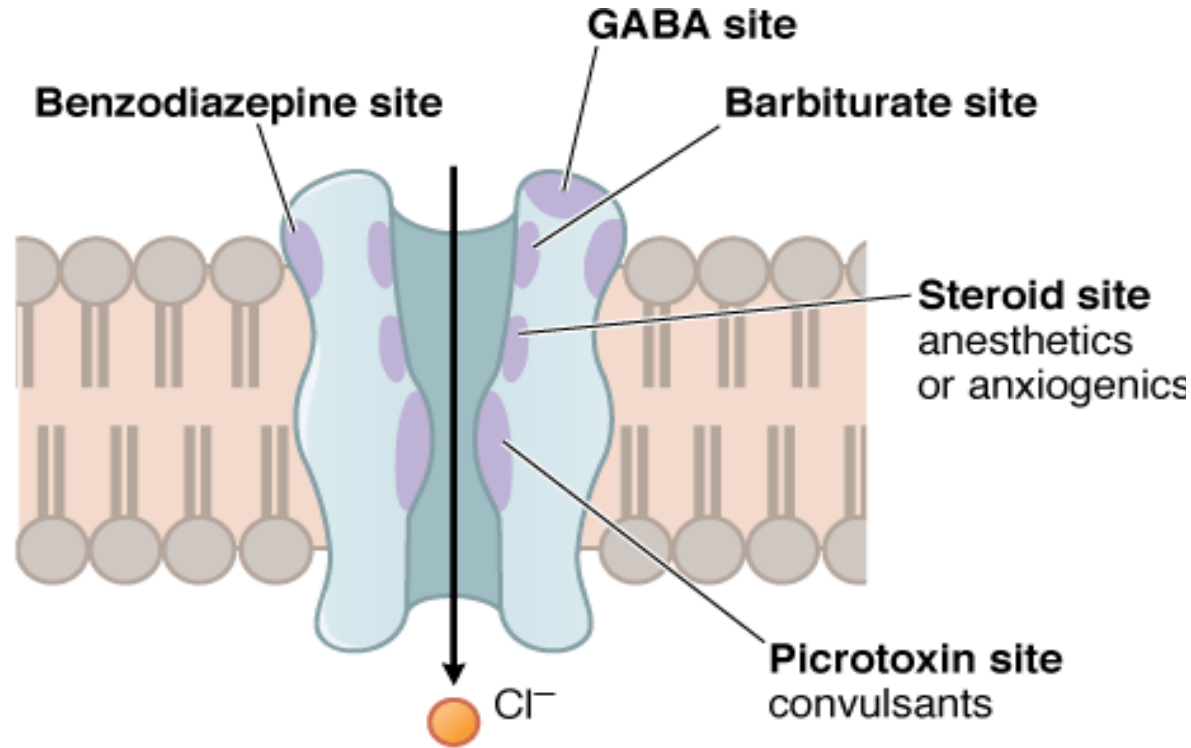
Cortex

Tronc cérébral

Noyaux gris centraux

40% des neurones comportent des récepteurs GABA A.

LES RÉCEPTEURS du GABA



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

Multiplés sous unités GABA ont été clonés (6α , 4β , and 3γ) et chaque une avec des variants d'épissage. Elles sont exprimées en multiples combinaisons pharmacologiquement distinctes.

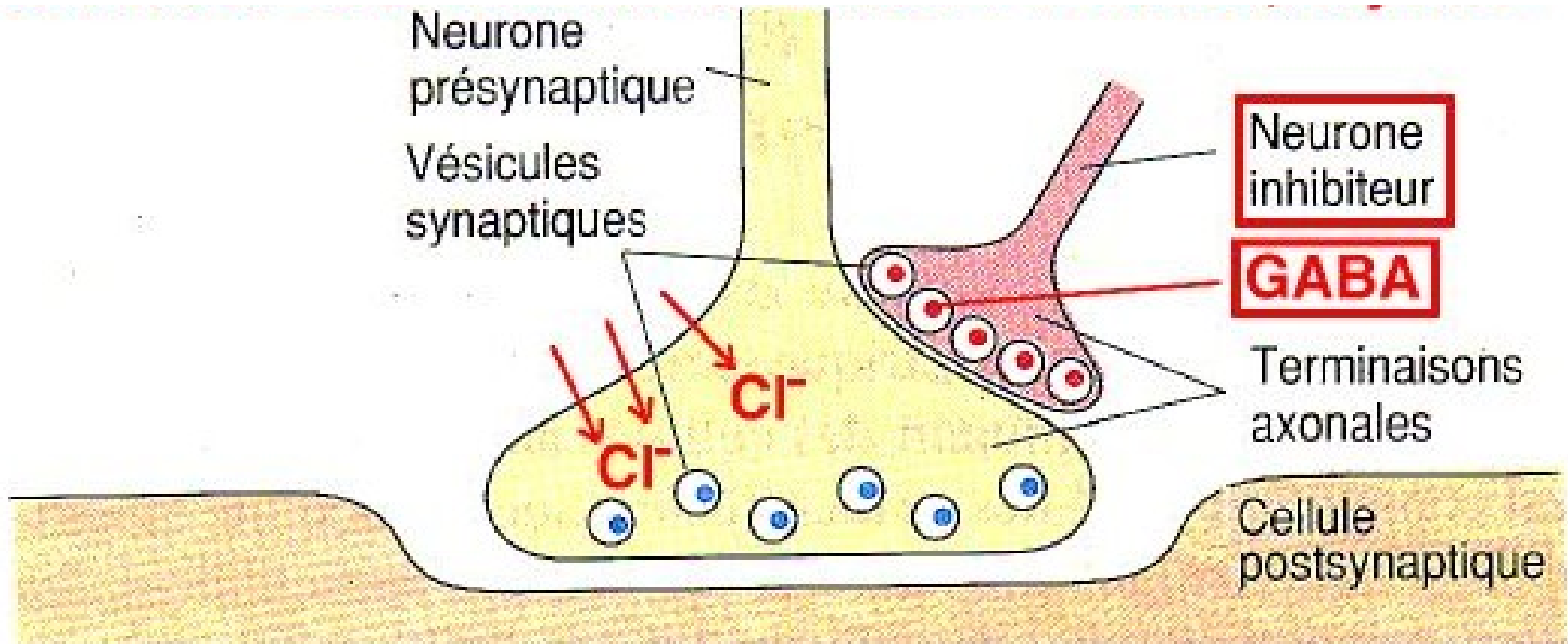
Tous les trois sous-unités sont nécessaires pour interagir avec les benzodiazépines

Composition, distribution, et fonctions des récepteurs GABAA

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		

LES RÉCEPTEURS du GABA :

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 PRÉSYPNAPTIQUE

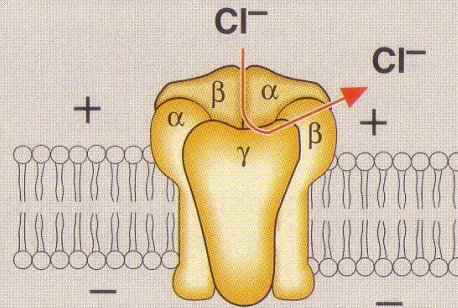
Les récepteurs GABAB et GABAC

Le **GABAB** (ou récepteur GABA métabotropique) interagit avec la G_i pour inhiber l'adényl cyclase, activer les canaux K^+ et réduire la conductance Ca^{2+} . Les récepteurs GABA B présynaptiques fonctionnent comme autorécepteurs, inhibant la libération de GABA, et peut jouer le même rôle sur les neurones libérant d'autres neurotransmetteurs. Les récepteurs fonctionnelle GABA B sont des hétérodimères constitués de sous-unités GABABR1 et GABABR2.

Le récepteur **GABAC** est moins largement distribuées que les sous-types A et B et se retrouve 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.

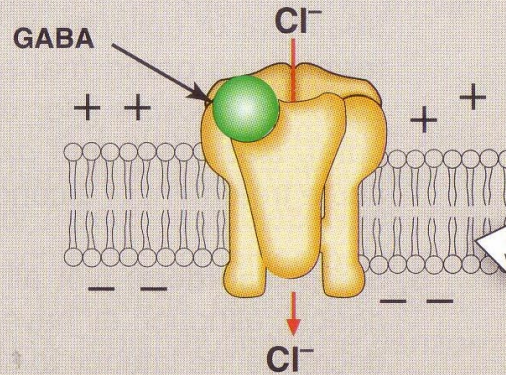
LES RÉCEPTEURS du GABA

A Receptor empty
(no agonists)



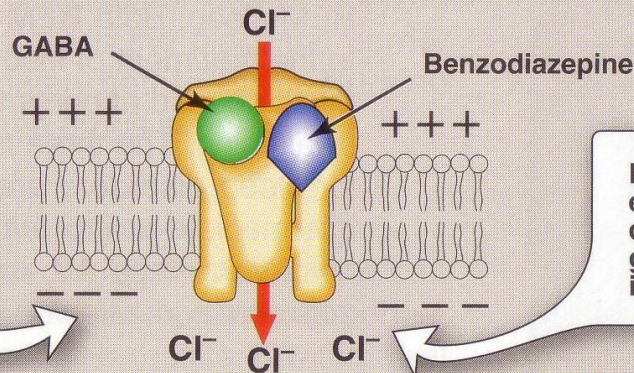
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

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⁻ 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.

Médicaments Ciblant les Récepteurs du GABA

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

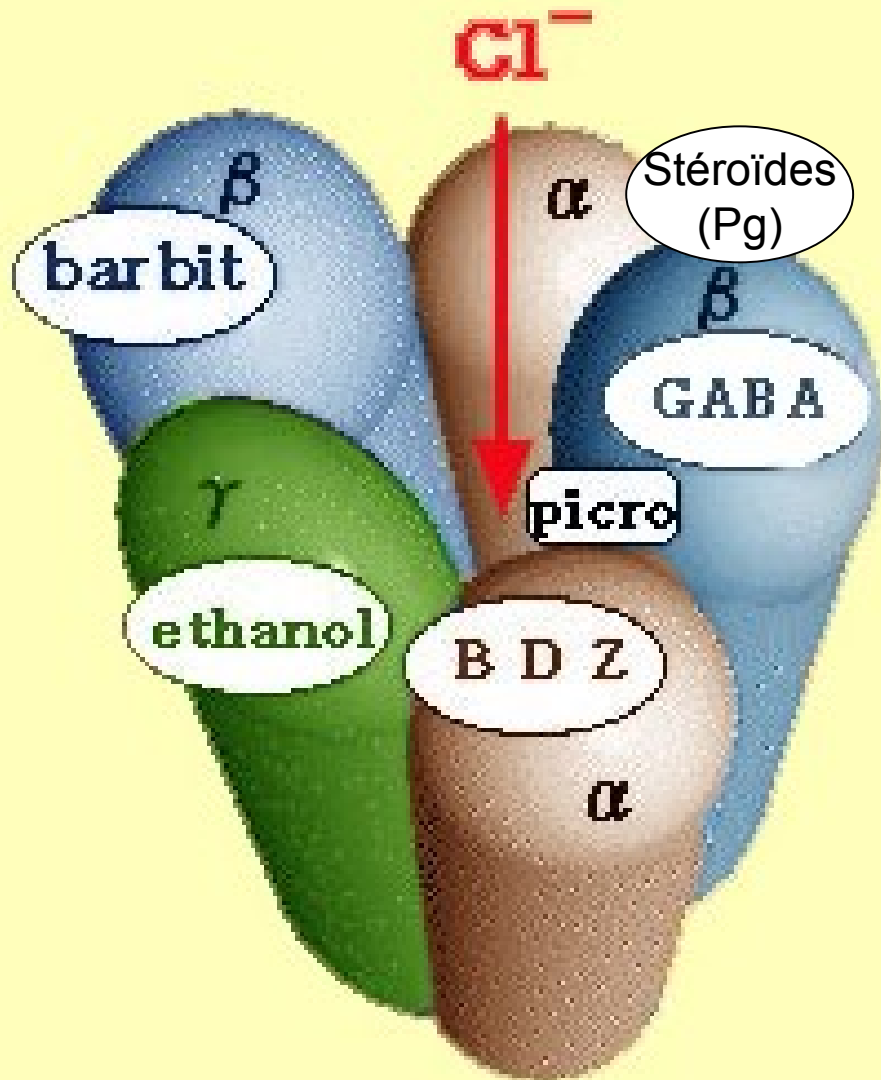
Bases biologiques participant à la survenue d'épisodes anxieux

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



Le récepteur du GABA fait partie d'un complexe macromoléculaire où se fixent, sur différents sites le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, des hypnotiques, l'alcool, flumazénil, certains stéroïdes (notamment les métabolites de la progestérone).

Ces récepteurs entourent un canal au chlore. La fixation du GABA ouvre le canal associé au récepteur et la rentrée du Cl^- est responsable de l'inhibition de l'activité cellulaire.

Médicaments Ciblant les Récepteurs du GABA

LES BENZODIAZÉPINES

L'acide γ -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 pharmacologiques

- Anxiolytiques (α_2 GABA_A système limbique)
- Sédatives e hypnotiques (α_1 GABA_A)
- Anti-convulsivantes (α_1 GABA_A)
- Myorelaxantes (α_2 GABA_A, 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.
Les molécules à résorption rapide et forte affinité (utile en anesthésiologie)
- 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.
- 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**. Il existe une tolérance croisée non seulement entre les différentes BZD, mais vis à vis d'autres anxiolytiques-hypnotiques: carbamates, barbituriques, éthanol.¹⁹
- 5) Accoutumance**

LES BENZODIAZÉPINES

Médicaments peu toxiques : Doses létal > 100 fois doses thérapeutiques

Intoxication la plus fréquente actuellement : 78 % des cas. Par ordre de fréquence décroissante : lexomil, temesta, tranxène, rohypnol, valium, xanax, lysanxia, séresta

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 :

- Symptomatique
- Antidotique : Le flumazénil (ANEXATE ®) Se fixe de manière compétitive sur les récepteurs et déplace les benzodiazépines d'où réveil.

Anexate® Ampoules à 1 mg. Injection de 0,2 mg à répéter sb toutes les 5 min.
Dose totale : 2 mg. 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.

- Les études en laboratoire montrent une 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 .

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

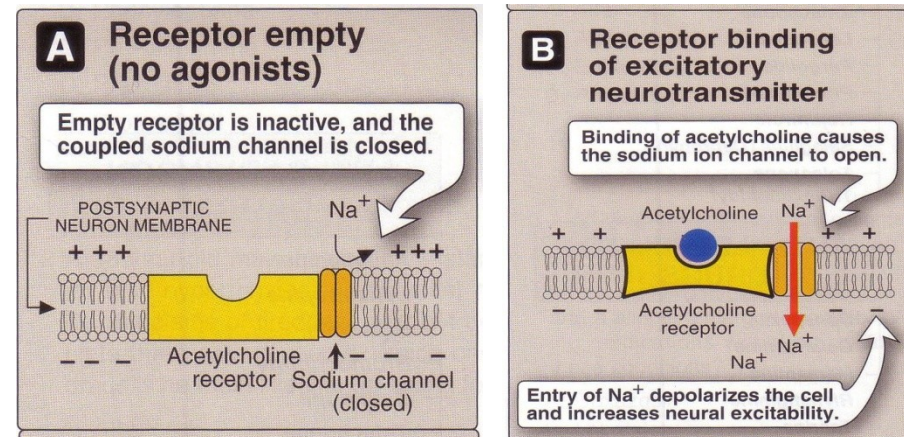
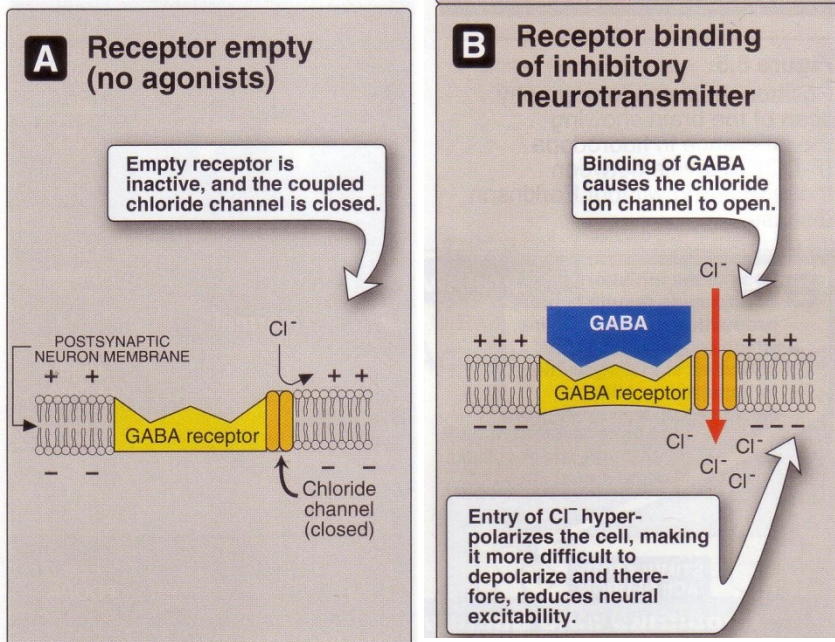
* Conférence de consensus du National Institute of Mental Health (USA)

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, potentialisation de l'action inhibitrice du GABA
- 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...))



Médicaments de l'EPILEPSIE

GABA (acide g-aminobutyrique principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC)

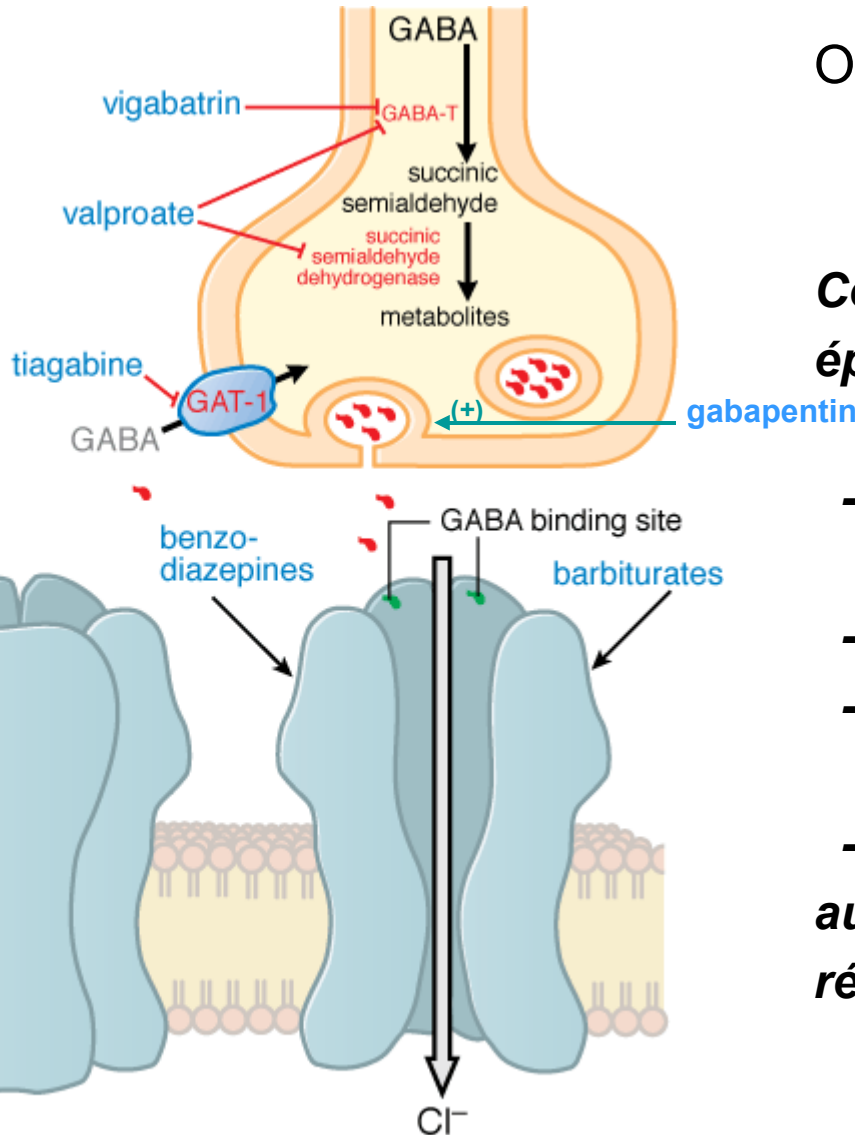
L'étude des modèles de convulsions a conduit à des hypothèses de mécanismes d'action

- Le GABA supprime des crises expérimentales
- Le récepteur du GABA couplé avec un ionophore (augmente perméabilité au chlore induisant une hyperpolarisation et une inhibition de la transmission).
- Récepteurs neuronaux du GABA, des **benzodiazépines** et des **barbituriques** sont liés (les barbituriques pourraient avoir aussi un effet présynaptique sur l'inhibition GABA-erg)
- Les **benzodiazépines** augmentent la fréquence, les barbituriques la durée d'ouverture
- L'**acide valproïque** inhibe des enzymes que métabolisent le GABA (GABA-transaminase)
- Le **vigabatrin** inhibe la GABA-transaminase,
- Le **tiagabine** inhibe le transporteur GAT-1

CANAUX SODIQUES

Plusieurs des antiépileptiques majeurs (**phenytoine, valproate, carmabazépine, Lamotrigine**) modifient l'excitabilité membranaire via leurs effets sur les canaux sodiques.

Les récepteurs du GABA et l'épilepsie



Objectif : Potentialiser la transmission synaptique du GABA.

Certains médicaments anti-épileptiques agissent :

- ***en réduisant le métabolisme du GABA***
- ***en favorisant la libération de GABA***
- ***en empêchant la recapture du GABA.***
- ***directement sur le récepteur GABA_A augmentant le flux de ions Cl⁻ en réponse au GABA.***

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, Efficacité dans de nombreuses formes d'épilepsie, en particulier dans le Petit-Mal (peu d'effet sur les fonctions cognitives).

Le vigabatrin (SABRIL®)

C'est un inhibiteur irréversible de la GABA-transaminase, responsable du catabolisme du GABA

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.

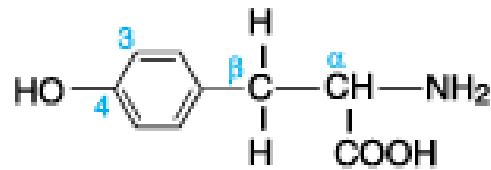
LA DOPAMINE ET LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES

LA DOPAMINE (DA)

DA est constitué d'un fragment catéchol liée à une éthyle amine (elle est donc une catécholamine). DA est étroitement liée à la mélanine, un pigment qui est formé par oxydation de la DA, la tyrosine, ou L-DOPA. La mélanine existe dans la peau et les cuticules et 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.

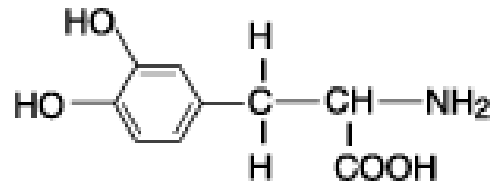
Biosynthèse des catécholamines



TYROSINE

tyrosine-3-monoxygenase
(tyrosine hydroxylase)

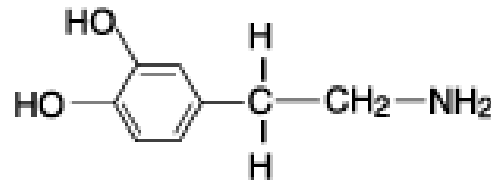
tetrahydrobiopterin



DOPA

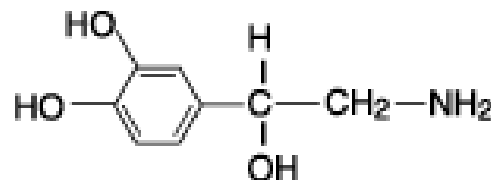
aromatic L-amino acid
decarboxylase

pyridoxal phosphate



DOPAMINE

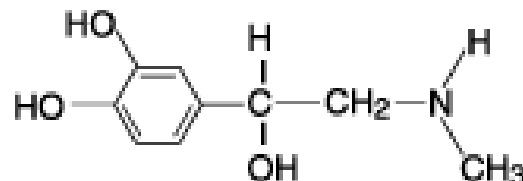
dopamine β-hydroxylase
ascorbate



NOREPINEPHRINE

phenylethanolamine-
N-methyltransferase

S-adenosylmethionine



EPINEPHRINE

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 β -adrénergiques augmente contractilité

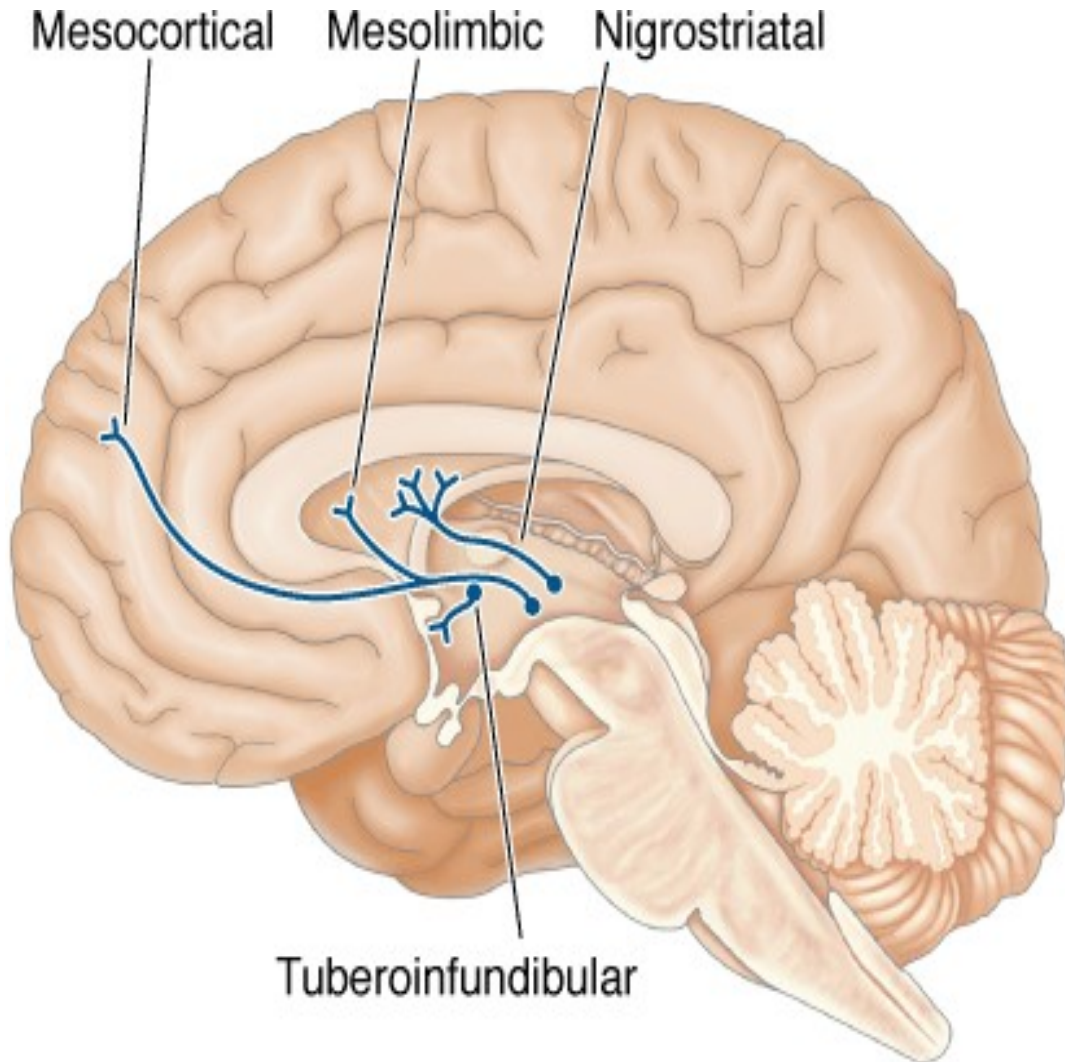
Très hautes doses : activation récepteurs α -adrénergiques vasoconstriction sévère (insuffisance cardiaque congestive, sepsis et shock cardiogénique)

Rein : augmente natriurèse et peut réguler la filtration glomérulaire

Pituitaire : diminue sécrétion prolactine

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

La Dopamine est utilisé comme neurotransmetteur dans trois voies principales:



La 1^{ère} s'étend de la substantia nigra (locus niger) au noyau caudé et putamen (néostriatum) et est concerné par des stimuli sensoriels et de mouvement.

La 2^{ème} 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^{ème} 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 méso-limbo-corticale : fonctions cognitives supérieures
apprentissage, motivation, gratification, émotion.
Dysfonction : addiction, schizophrénie, psychose (incluant
bipolaire), déficit d'attention, hyperactivité.

Voie nigrostriée: régulateur clé de la motricité. Dysfonction
maladie de Parkinson.

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 (Na^+ , Ca^{++} , K^+).

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

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

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.

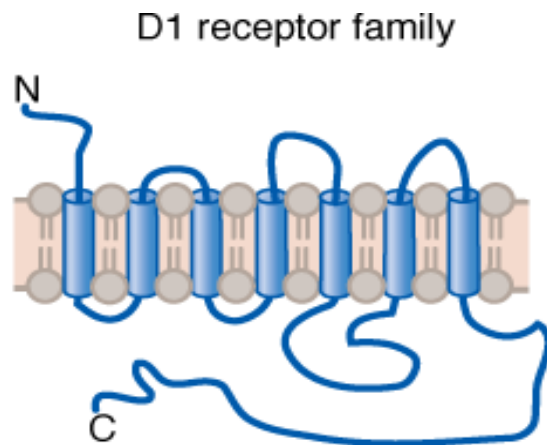
Les récepteurs dopaminergiques

Les **récepteurs dopaminergiques de type D2** (D2, D3, D4 et leurs isoformes). La protéine Gi à laquelle ils sont couplés induit une diminution du taux d'AMP cyclique et donc de l'activité PKA.

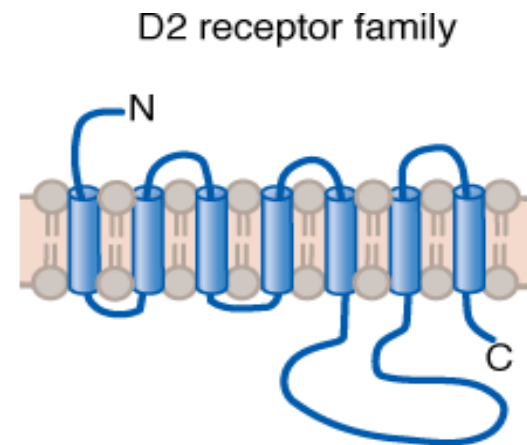
Cette voie de signalisation aboutit à une *hyperpolarisation* au niveau postsynaptique et à une diminution de la libération de neuromédiateur (par inhibition de l'exocytose) au niveau présynaptique.

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⁺ currents

↓ voltage-gated Ca²⁺ currents

	Famille de type D ₁		Famille de type D ₂		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Protéine G	G _s	G _s	G _i	G _i	G _i
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 de la DA le DAT.

La recapture de la DA par leur transporteur est le 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 de la synapse où des concentrations élevées de DA sont libérés.

.

Le transporteur de la Dopamine

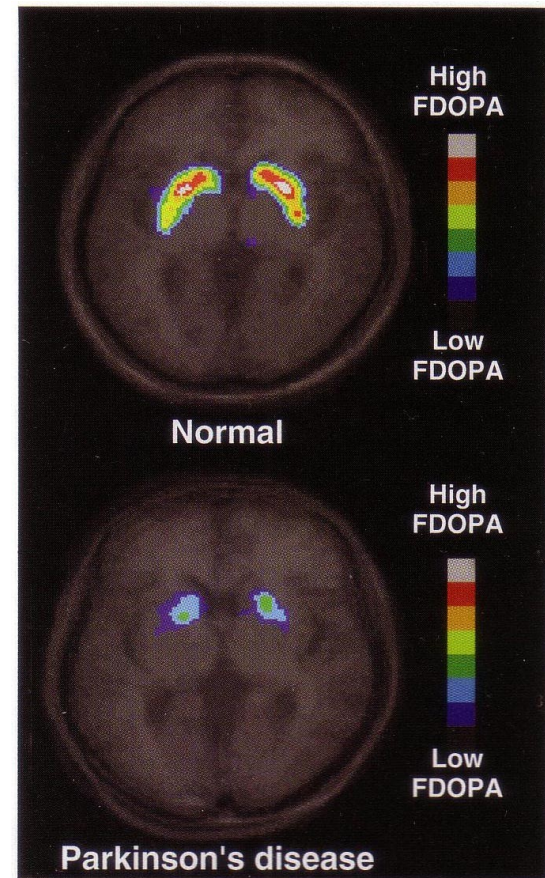
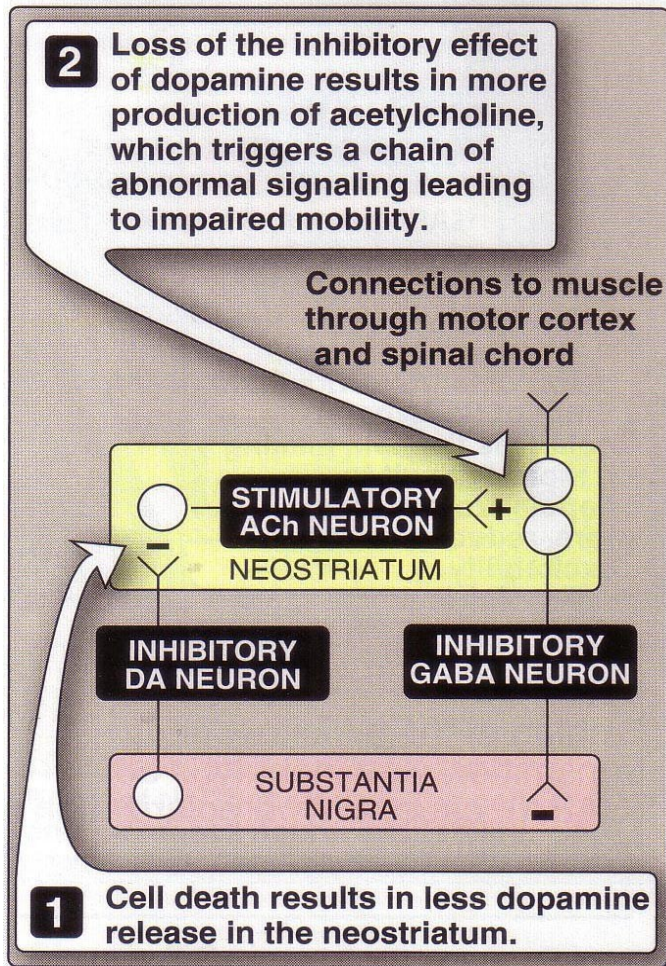
Le transporteur DAT est aussi un des sites d'action pour la cocaïne et la méthamphétamine. Ces molécules, qui utilisent différentes mécanismes pour augmenter la DA extracellulaire, se lient au DAT et inhibent la recapture de la DA synaptique. L'amphétamine est aussi un substrat pour le transporteur, il pénètre dans le neurone et induit un efflux de DA à partir des vésicules cytosoliques dans la synapse (et éventuellement une inversion dans l'activité du transporteur DA). Les souris dépourvues de DAT sont hyperactifs, et ne pas afficher la locomotion augmenté en réponse à la cocaïne ou le traitement des amphétamines.

Le transporteur de DA (DAT) n'est pas sélectif pour DA, d'ailleurs, la DA peut également être sortie de la fente synaptique par le transporteur de la NE (NET).

Le transporteur DA est régulée par phosphorylation, en offrant le possibilité à la DA de réguler sa propre recapture.

Maladie de Parkinson : la lésion biochimique

Déficience 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

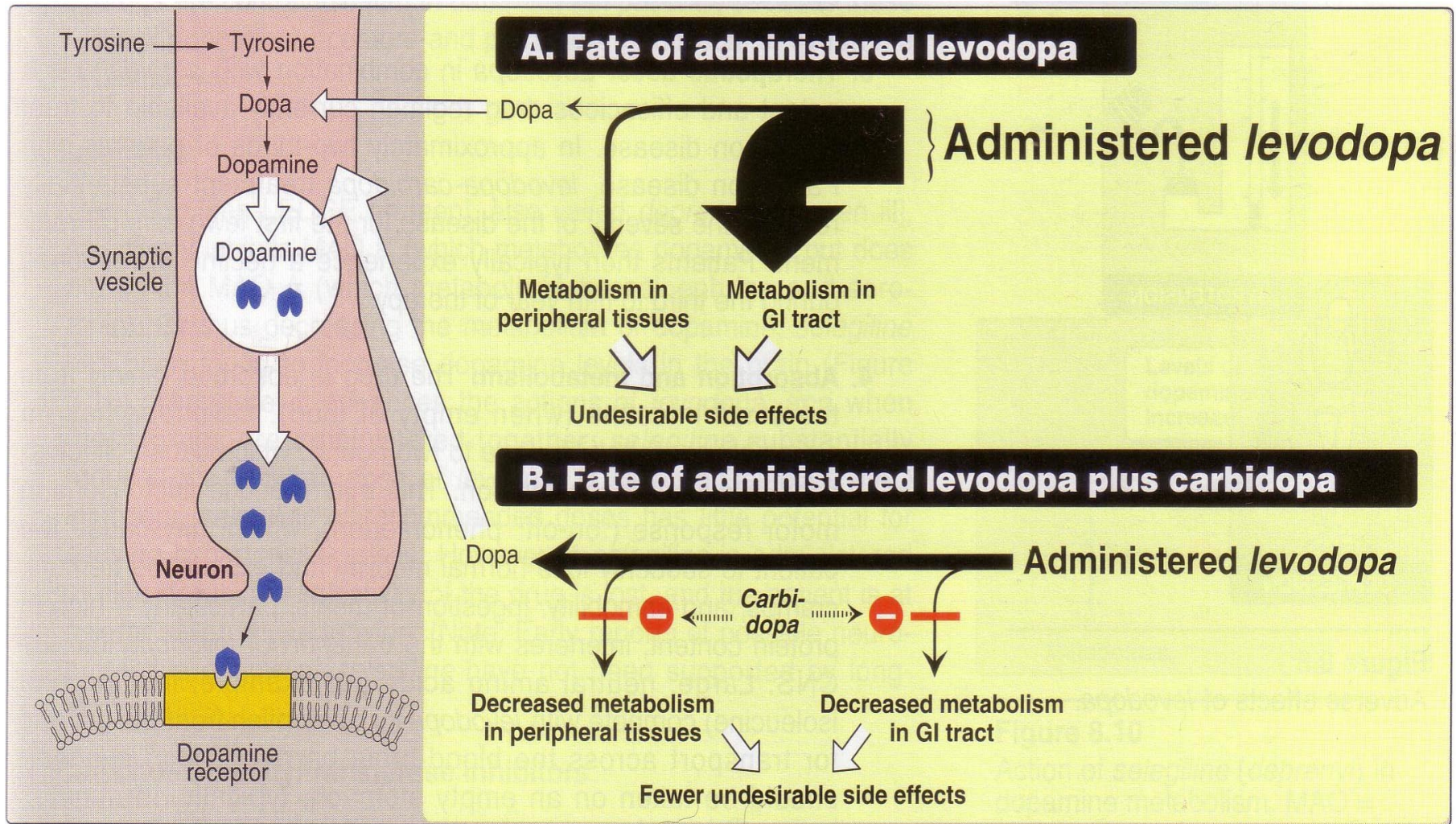
Stimulants dopaminergiques

Pour corriger le déficit en dopamine (que ne passe pas la barrière hémoméningée) on utilise le précurseur de ce neurotransmetteur : L-dopa : Levodopa (LARODOPA®)

Mécanisme d'action

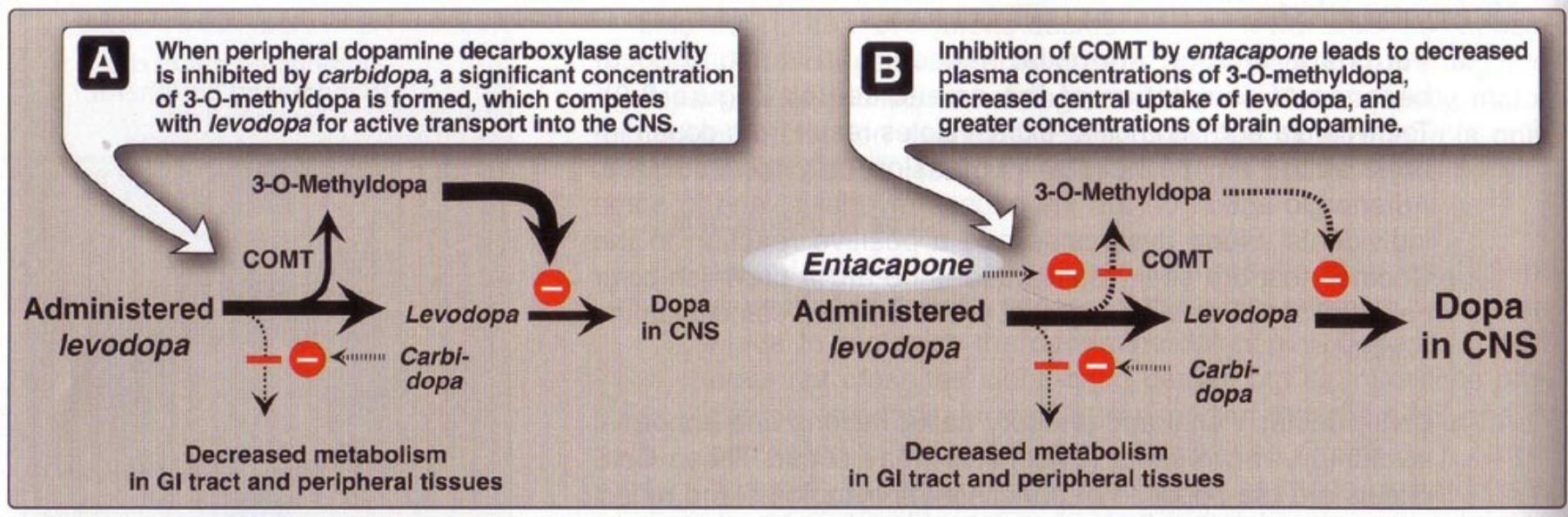
La l-dopa qui atteint les neurones pigmentés de la substance noire y est décarboxylée en dopamine et active les récepteurs du striatum.

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 décarboxylases périphériques et de la catechol-O-méthyltransférase (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, 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

- **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

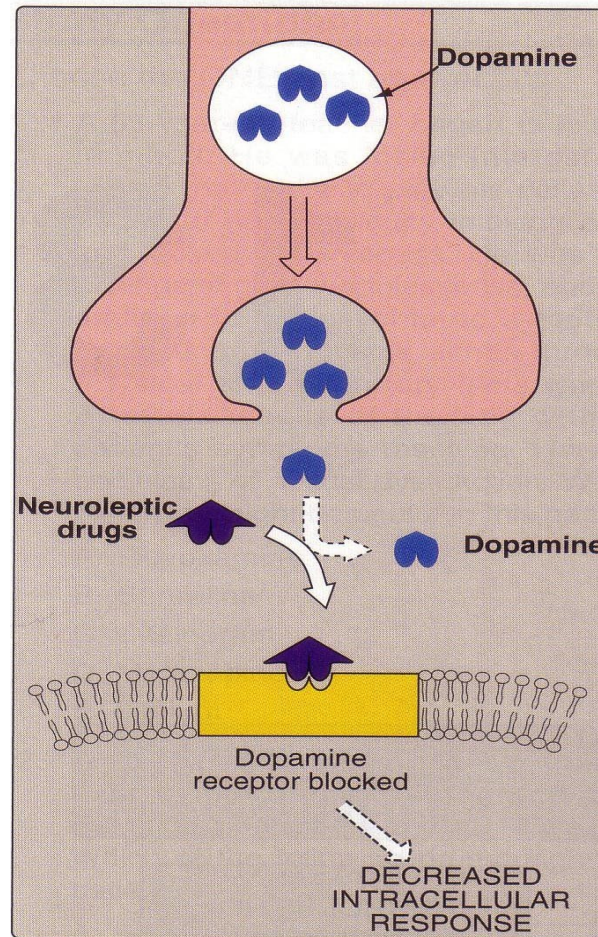
Mécanisme d'action:

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.

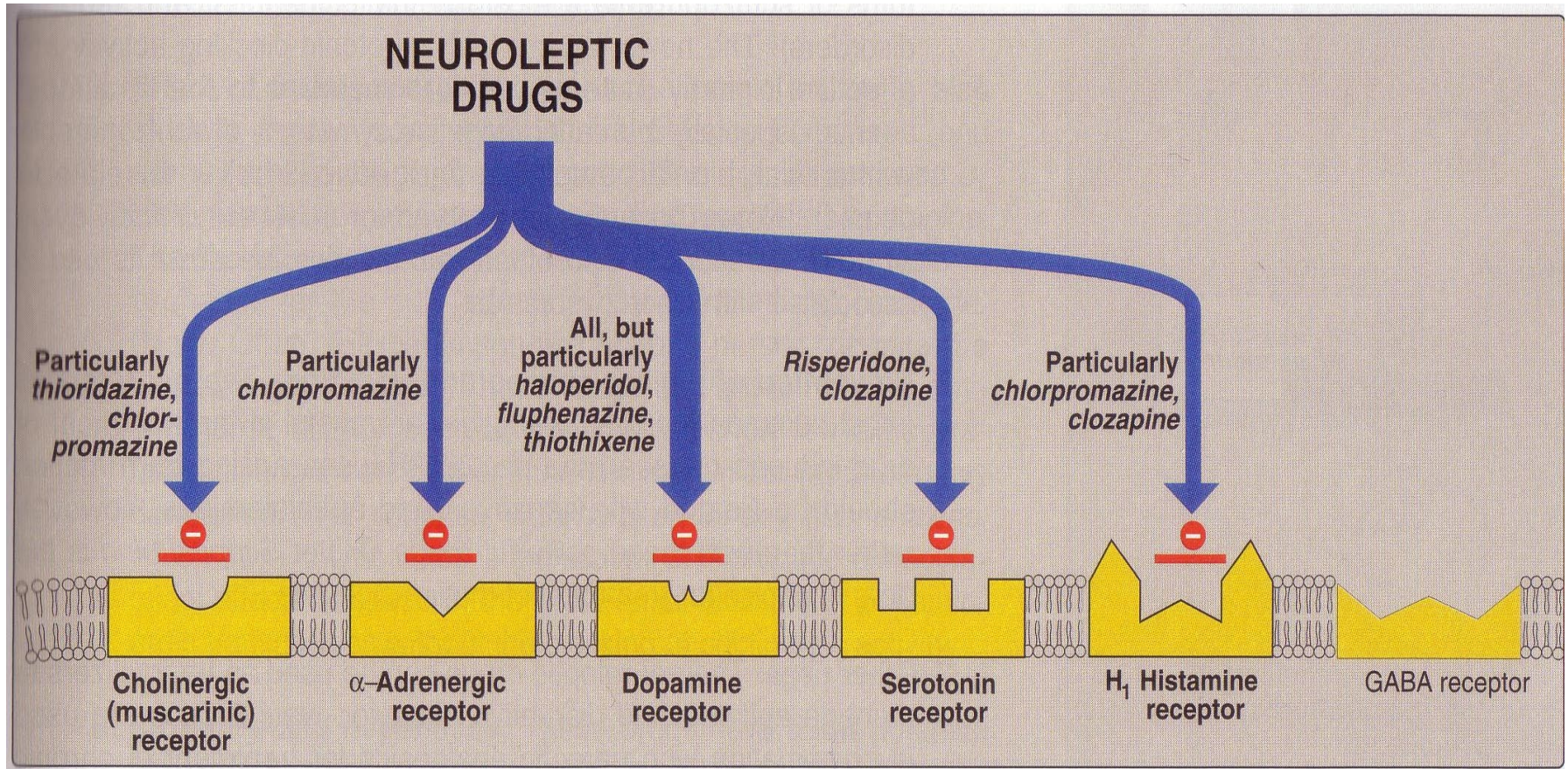
Les autres blocages de récepteurs donneront lieu soit à des effets secondaires, la plupart indésirables.

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

Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

Récepteurs de la Dopamine - Interactions médicamenteuses

•Antagonismes souhaités :

DOPA, agents dopaminergiques D2 et 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, 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 ne passe pas 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.

Deux exemples d'interaction des circuits GABA et DA

En se fixant sur leurs récepteurs mu des interneurones GABA de l'aire tegmentale ventrale, les opioïdes exogènes provoqueraient 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 et la sensation de plaisir ressenti d'où leur effet euphorisant.

Le Delta-9-tetrahydrocannabinol (ou THC), se fixant sur les récepteurs CB1 de l'anandamide diminue l'activité de IAC. Moins d'AMPC signifie moins de PKA que affecte les canaux K^+ et Ca^{++} et 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 (comme pour les autres drogues) une augmentation de la libération de la dopamine. Comme pour les opiacés, 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 eux en possèdent. Le cannabis va donc provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine.

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

HYPNOTIQUES

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

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⁻ en réponse au GABA*** (Benzodiazépines)

LES ANTIPARKINSONIENS

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.

LES ANTIPSYCHOTIQUES

1) Les Neuroleptiques

Mécanismes d'action : blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.

- des récepteurs limbiques et frontaux : effet thérapeutique
- de la voie nigrostriée : troubles de type extrapyramidal (effet indésirables)
- de l'axe hypothalamohypophysaire : troubles endocriniens

Propriétés

- a) Effet antiproductif ou antipsychotique
- b) Effet antidéficitaire ou désinhibiteur (faible posologie)
- c) Effet sédatif

Posologies pour obtenir un effet donné chez un malade sont très variables

2) Les Antipsychotiques Atypiques

Mécanismes d'action : blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, sérotoninergiques, alpha-adrénergiques, muscariniques, histaminiques H1

Amélioration de la tolérance et de l'efficacité, permet d'améliorer la qualité de vie et favoriser la réinsertion sociale grâce à la spécificité limbique et corticale frontale

Effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques

Récepteurs de la DA et du GABA (à retenir)

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

Dopamine antagonistes : Antipsychotiques, Antiémétiques