

Le système dopaminergique ... et ses médicaments

DFGSM2

2017-2018

Marie-Clémence Verdier, Laboratoire de Pharmacologie

Les messagers chimiques

- Les neuromédiateurs (neurotransmetteurs)
Dopamine, adrénaline, acétylcholine
>> neurones
- Les hormones et neuro-hormones
>> cellules sécrétrices des glandes endocrines ou neurones
- Autacoïdes (hormone locale, cytokine)
>> cellules éparses

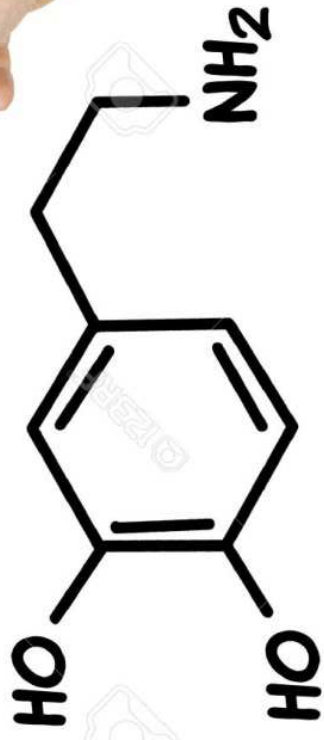
Le domaine dopaminergique

= neurones « à dopamine »

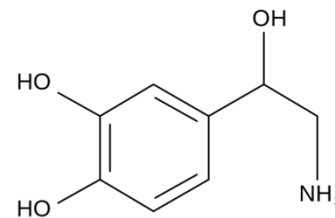
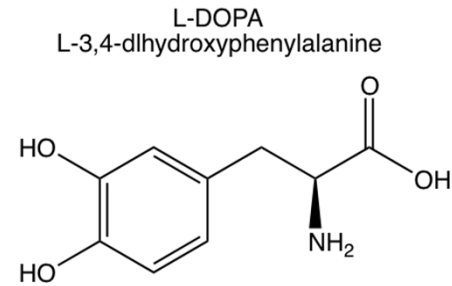
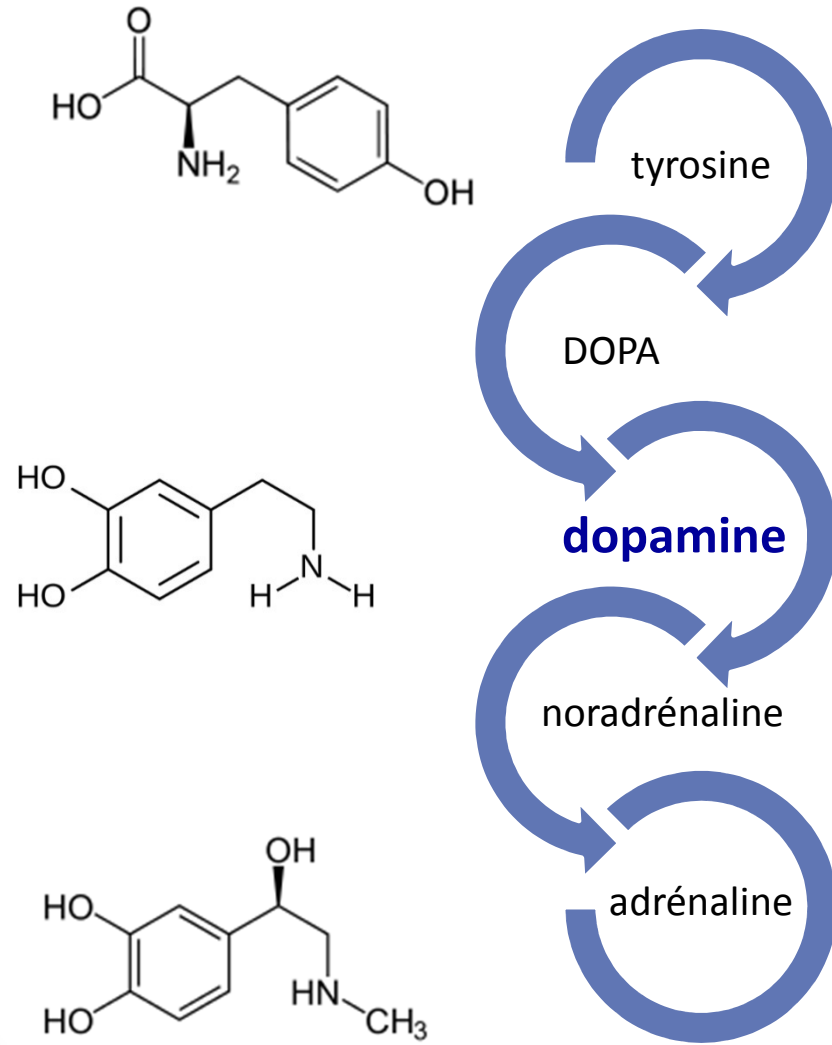
Comprend les neurones

- Au niveau SNC
 - De la substance noire : faisceau nigro-strié
 - De l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale: faisceau méso- limbique et méso-cortical
 - De l'hypothalamus: faisceau tubéro-infundibulaire
 - + nbres localisations(bulbe olfactif, centre du vomissement, rétine)
- Au niveau périphérique
 - Dans les ganglions végétatifs
 - Au niveau des vaisseaux (reins++)

DOPAMINE



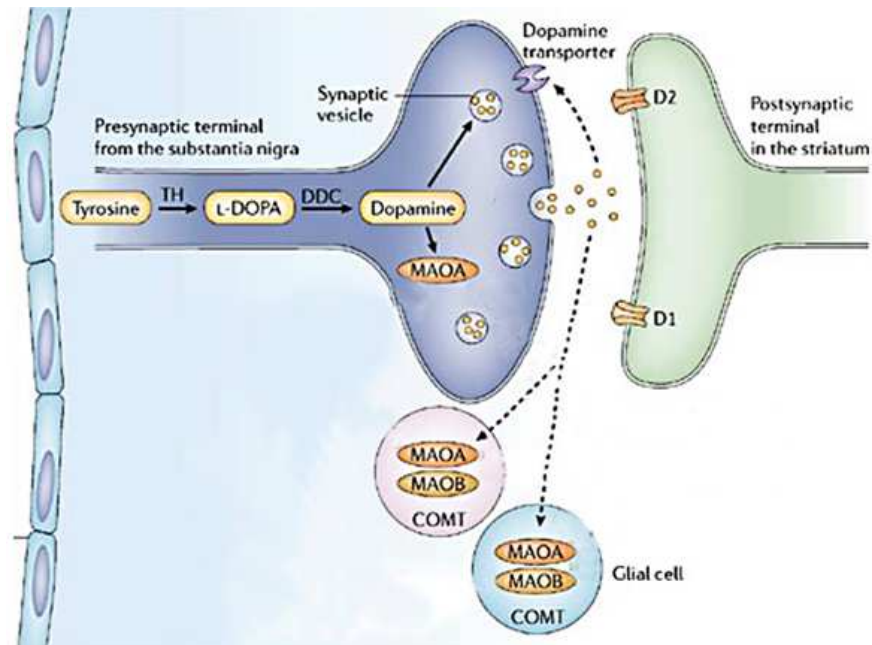
D'où elle vient...



Les catécholamines

Où elle va...

- **COMT**: Catechol-O-methyl-transferase
- **MAO**: Mono-amine oxydase
- Aldéhyde deshydrogénase



DA



Acide
Homovanilique

La dopamine en biologie

- Outil diagnostic: DA, DOPAC, HVA
 - Plasma, LCR: marqueur de l'activité des neurones DAq
 - Urine: marqueur de la sécrétion périphérique
- Neuroblastome chez l'enfant
- Phéochromocytome chez l'adulte

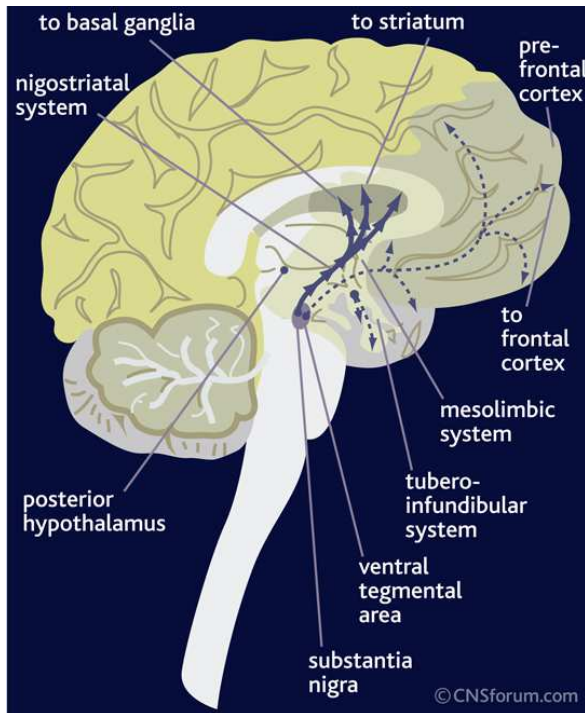
Où elle se fixe...

- **Les récepteurs dopaminergiques**
 - famille D₁
 - D₁ (SNC)
 - D₅ (periphériques: coeur, vaisseaux rénaux)
 - famille D₂
 - D₂, D₃, D₄ (essentiellement SNC)

Où elle se fixe...

Type	D1	D5	D2	D3	D4
Couplage	Protéine G Second messenger AMP cyclique				
Mécanisme	Activateurs, ↗ AMPc Post-synaptiques		Inhibiteurs, ↘ AMPc Pré- et post-synaptiques		
Localisation	SNC Cortex Striatum Système limbique Rétine	Périph. Vaisseaux rénaux Cœur	Système limbique Hypophyse Intestin	Système limbique	Système limbique

Et qu'est-ce que ça fait ?



Voie mésolimbique

Circuit de récompense, motivation, **plaisir**, renforcement positif; **addictions**

Voie mésocorticale

Vie émotionnelle, fonctions **cognitives**
États psychotiques

Voie nigrostriée (80% des neurones DAq)

Contrôle de la **motricité**
Dégénérescence = maladie de Parkinson

Voie tubéroinfundibulaire

Dopamine = neuro-hormone
Inhibition de la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes

Et quoi d'autre ?

- **Au niveau central**
- Chemo Trigger Zone : stimulation entraine nausées et vomissements
- Hypophyse : régulation des sécrétions anté-hypophysaires
Stimulation entraine
 - Inhib sécrétion de prolactine et lactation
 - Sécrétion d'hormone de croissance

Et quoi d'autre ?

- **Au niveau périphérique**

- **Recepteurs D1**

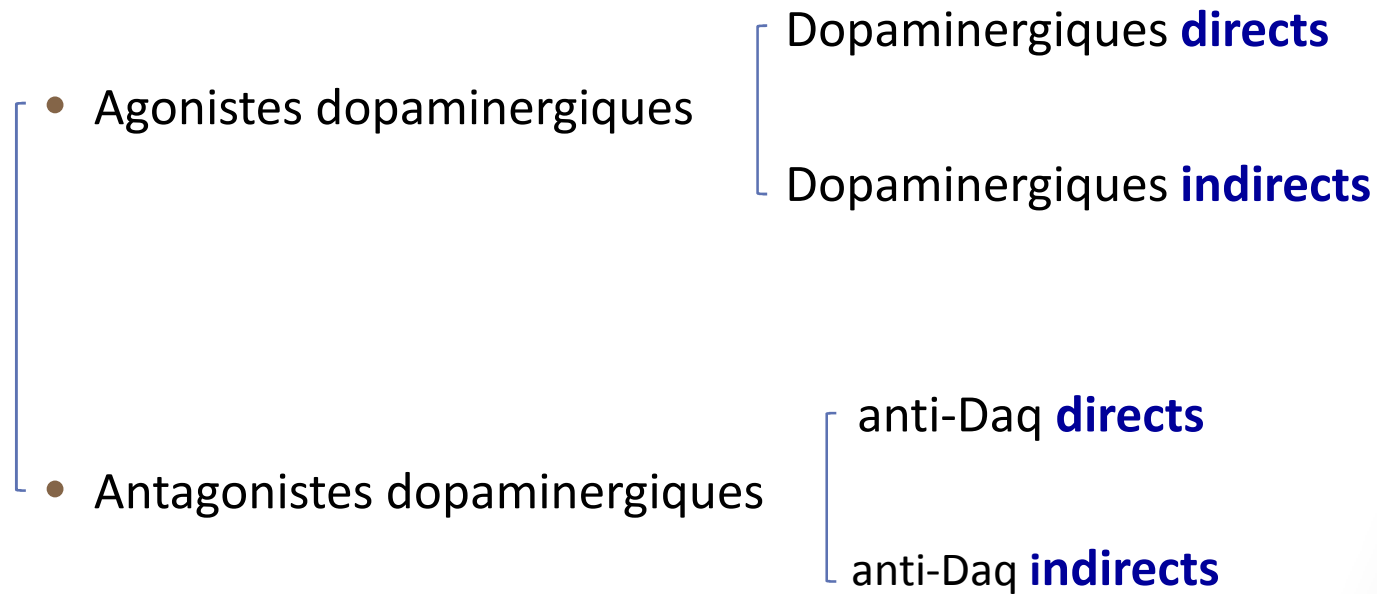
- Cellules musculaires lisses vasculaires → vasodilatation (Artères cérébrales, coronaires, rénales, mésentériques)
 - Cellules tubulaires rénales : Effet Natriurétique
 - ↓ de la réabsorption sodique
 - Cellules épithéliales intestinales : ↓ absorption sodique

Et quoi d'autre ?

- **Au niveau périphérique (suite)**
 - **Recepteurs D2**
 - Neurones post-ggl du SNS (pré-synaptique)
 - ↓ de la libération de NA // Hypotension orthostatique
 - Neurones cholinergiques du SNentérique
 - ↓ de la libération d'Ach // ↓ Motilité intestinale
 - Cellules lactotropes de l'antéhypophyse
 - ↓ de la libération de Prolactine
 - Neurones de l'*Area postrema*/CTZ
 - Effet émétisant

Et on agit comment ?

- Les médicaments du système dopaminergiques



Les agonistes dopaminergiques directs

= avec affinité pour les récepteurs DA_q

✓ **La Dopamine** Effets périphériques car ne passe pas la BHE

	Faible dose (< 4 µg/min/kg)	Dose moyenne	Forte dose (>10 µg/min/kg)
Recepteur stimulé	D1 vasculaire	β1 cardiaque	α1 vasculaire
Effet	Vasodilatation Coronaire, rénale	Inotrope + Chronotrope +	vasoconstriction

✓ **Apomorphine**

✓ Parkinson (voie sous-cutanée)

Les agonistes dopaminergiques directs

- *À action centrale*
- Utilisés dans :
 - Maladie de Parkinson : piribédil, ropinirole, pramipexole
 - Hyperprolactinémie (bromocriptine, cabergoline, quinagolide)
- Faible dose
 - Activ. autorécepteurs D₂ pré-synaptiques
 - ↓ Libération striatale de DA → ↓ activité motrice spontanée
- Forte dose
 - Activ. récepteurs D₂ post-synaptiques striataux
 - ↑ activité motrice spontanée

Effets indésirables: Hypotension orthostatique; Nausées, vomissements; hallucinations, délires, dyskinésies

- Risque de valvulopathies cardiaques et de fibrose rétropéritonéale



Les agonistes dopaminergiques indirects

- Les Agonistes **INDIRECTS**

= augmentent la quantité de médiateur disponible dans la synapse

✓ ↘ **recapture**: antidépresseurs tricycliques, non spécifiques
Methylphenidate*, bupropion

✓ ↘ **catabolisme** :

- ✓ IMAO-B : sélégiline, rasagiline dans Parkinson (durée inhibition ~40 jours)
- ✓ ICOMT : entacapone, tolcapone

✓ ↗ **quantité de dopamine** : L-DOPA (lévodopa → Parkinson)

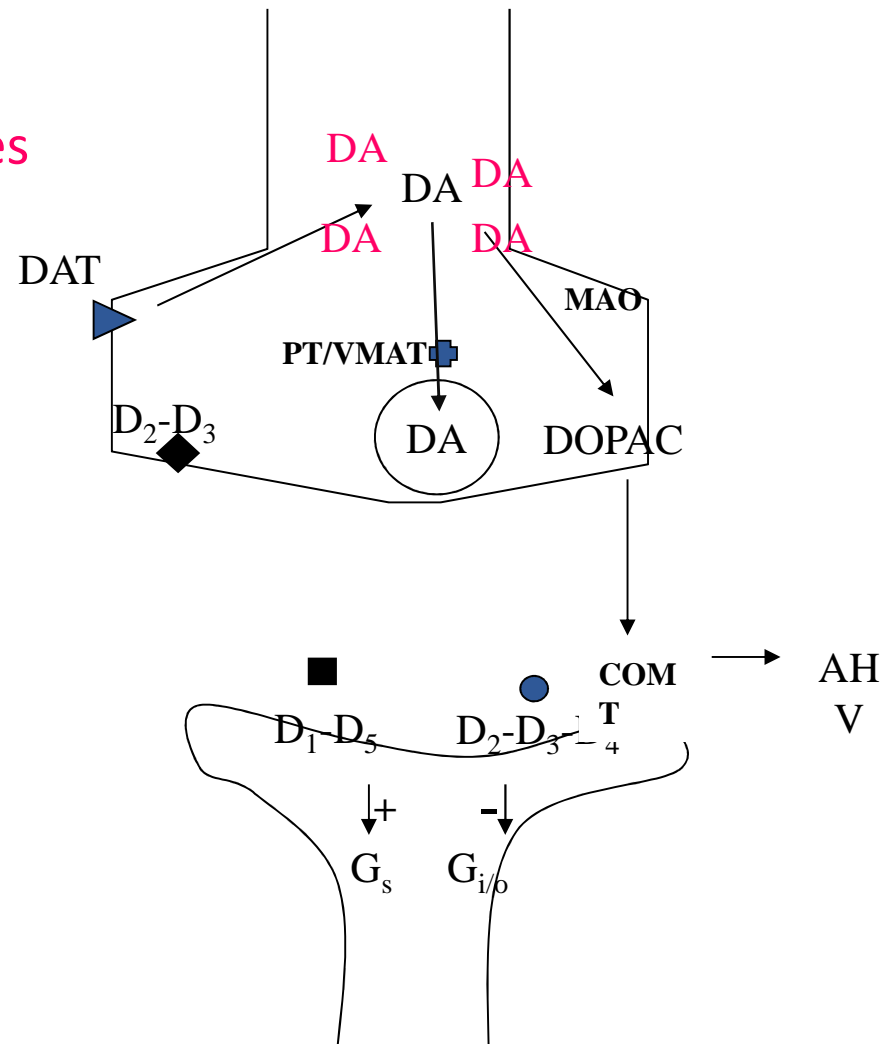
Précurseur de la dopamine, en association à un inhibiteur périphérique de DOPA-décarboxylase +/- COMT

Methylphenidate (Ritaline®):= psychostimulant utilisé dans les troubles de l'attention (hyperactivité) chez l'enfant.

Les agonistes dopaminergiques indirects

✓ Inhibition du transporteur vésiculaire

- Amphétamines



Les antagonistes dopaminergiques directs

- Antagonistes des Récepteurs D₂
 - Effets centraux (Passage BHE)
 - Neuroleptiques
 - Antipsychotiques de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} génération (dans la schizophrénie)
 - Effets périphériques (Passage BHE faible)

Les antagonistes dopaminergiques directs

- Antagonistes des Récepteurs D₂

Neuroleptiques

- Effets centraux thérapeutiques
 - Théorie dopaminergique de la Schizophrénie
 - Symptômes productifs/positifs : Hyperactivité DA
 - Symptômes déficitaires/négatifs : Hypoactivité DA
 - Classification chimique
 - 1^{ère} génération
Phénothiazines, Butyrophénones, Thioxanthènes, Benzamides
 - 2^{ème} génération dits « atypiques ». Effet sérotoninergique en +.
Moins d'effets indésirables moteurs, effet ↗ sur sympt. déficitaires
 - 3^{ème} génération (antagonistes partiels à forte affinité)

Les antagonistes dopaminergiques directs

- Antagonistes des Récepteurs D₂

Neuroleptiques

- Effets indésirables centraux
 - Moteurs : Syndrome Parkinsonien/Extrapyrâmidal
 - Blocage des Récepteurs D₂ striataux
 - Dystonies, akathisie, dyskinésie irréversible
 - Si blocage des Récepteurs D₂ >80%
 - Endocriniens : Hyperprolactinémie
 - Blocage des Récepteurs D₂ hypophysaires
 - Galactorrhée, Aménorrhée, Gynécomastie, Troubles de la libido

Antagonistes des Récepteurs D₂-like

- ATTENTION aux « Neuroleptiques cachés »

Molécules dont l'effet thérapeutique recherché n'est pas lié au système Daq mais dont les effets indésirables sont dus à des effets anti-Da₂:

- Antimigraineux
 - Flunarizine, Sibelium®
- Phénothiazines hypnotiques
 - Acépromazine, Noctran®
- Anti-histaminiques, classe des phénothiazines
 - Prométhazine, Phénergan®

→ Risque d'effets indésirables graves et interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses, du même type que le neuroleptiques

Antagonistes des Récepteurs D₂-like

- Effets périphériques thérapeutiques
- Prévention de Troubles digestifs
 - Nausées, Vomissements
 - Reflux Gastro-oesophagien
 - **Dompéridone**, Motilium®
 - Butyrophénone D₂/D₃-
 - **Métopimazine**, Vogalène®
 - Phénothiazine D₂-like-/Muscarinique-
 - **Métoclopramide**, Primperan®
 - Benzamide D₂/D₃-/5-HT₄ partiel/5-HT₃-
 - **Alizapride**, Plitican®
 - Benzamide D₂-like-

BHE Ø

BHE Faible*

*Attention Forte Posologie → Effets indésirables extrapyramidaux
Association déconseillée avec Antipsychotiques(+/-) - DA+, L-DOPA (+/-)

Les antagonistes dopaminergiques indirects

✓ ↘ synthèse de la Dopamine

- Inhibiteurs périphériques de la DOPA décarboxylase

✓ ↘ stockage vésiculaire

- Réserpine VMAT-1 et -2 : inhibition irréversible
- Tétrabénazine, Xénazine[®] VMAT-2>-1
 - Chorée de Huntington
 - Hémiballisme
- Effets indésirables : Dépression, Syndrome Parkinsonien

✓ ↘ libération de Dopamine

- Gamma hydroxybutyrate GHB (Oxybate de Sodium Xyrem[®])
 - Traitement de la narcolepsie en cas de cataplexie
 - Faible dose : ↓ Libération de DA
 - Forte dose : ↑ Libération de DA

Système	Thérapeutique
Faisceau méso-cortico-limbique	Anti-psychotiques
Faisceau nigro-strié	Anti-parkinsoniens
Faisceau tubéro-infundibulaire	Inhibiteurs de la prolactine
Area postrema	Anti-émétiques

Médicaments

Agonistes

Dopaminergiques

- **Directs**
 - Non-sélectifs: dopamine, apomorphine
 - Agonistes famille D1: non utilisés
 - Agonistes famille D2: antiparkinsoniens, hyperprolactinémie
- **Indirects**
 - Précurseurs : L-DOPA
 - Inhibition dégradation : IMAO B
 - Inhibition du transport : amphétamine
 - Inhibition recapture : dérivés amphét

Antagonistes

Dopaminolytiques

- **Directs**
 - famille D1: non utilisés
 - famille D2:
effet central: Neuroleptiques
effet periph: RGO, nausées, vomissements
- **Indirects**
 - Inhibition de synthèse
 - Inhibition du stockage
 - Inhibition de libération: GHB

	D1 (D1 + D5)	D2 (D2 + D3 + D4)
Agonistes Directs		
dopamine	++	+++
apomorphine	+	+++
bromocriptine	+	+++
Antagonistes Directs		
phénothiazines	+	+++
butyrophénones	+	+++ (D2)
benzamides	0	+++
clozapine	++	+++ (D4)

profil pharmacologique des dopaminergiques directs et des antidopaminergiques.