

**Pharmacologie fondamentale du SNC**  
**– UE 1 : Pharmacologie–**

<b>Semaine</b> : n°3 (du 19/09/16 au 23/09/16) <b>Date</b> : 19/09/16	<b>Heure</b> : de 11h à 12h	<b>Professeur</b> : Pr. Gressier
<b>Binôme</b> : n°71	<b>Correcteur</b> : 72	
<b>Remarques</b> :		

**PLAN DU COURS**

**I/ Localisation des systèmes dopaminergiques cérébraux**

**II/ Métabolisme de la Dopamine**

**III/ Récepteurs dopaminergiques**

**IV. Effets dopaminergiques**

**A) Déficit de Dopamine**

**B) Excès de Dopamine**

**V. Antagonistes dopaminergiques**

**A) Périphériques**

**B) Centraux**

***1. Les mécanismes d'action des neuroleptiques classiques***

***2. Les neuroleptiques sédatifs***

***3. Les neuroleptiques désinhibiteurs***

***4. Autres actions des neuroleptiques centraux***

## I) Localisation des systèmes dopaminergiques cérébraux

- **Voie nigro-striatale:**

Elle se projette au niveau du striatum. Les neurones dopaminergiques dans la voie nigro-striatale sont en connexion avec les neurones cholinergiques et vont exercer un effet **inhibiteur** dessus. Il y a également une connexion avec des neurones gabaminergique .

La voie nigro-striatale fait partie du **système extra-pyramidal** qui contrôle la coordination des mouvements et participe au tonus musculaire. La destruction de ce système entraîne un défaut de coordination des membres et une rigidité musculaire.

La maladie de Parkinson est due à une dégénérescence de la voie nigro-striatale

- **Voie mésolimbique :**

Elle se projette dans le système limbique qui est responsable du **comportement émotionnel**. Ce système est impliqué dans les phénomènes de motivation, de plaisir, de récompense et joue un rôle dans les **comportements d'addiction**.

- **Voie mésocorticale :**

Elle se projette dans le cortex. Elle est impliquée dans les réactions comportementales liées à **l'émotivité et l'anxiété** et dans différentes fonctions réceptives **de mémoire, de raisonnement et de planification**

- **Voie tubéro infundibulaire :** Elle se projette à proximité de l'hypophyse et contrôle la libération de **prolactine** en inhibant sa sécrétion et en arrêtant la lactation.

- **Voie périventriculaire-thalamique :** elle contrôle la **thermorégulation**

- **CTZ ( chemo réceptive trigger zone) :** on va la retrouver dans l'aera-postrema qui peut induire des vomissements par l'intermédiaire des centres de vomissements. La CTZ n'est pas protégée par la BHE : ceci veut dire que les médicaments anti-émétiques n'auront pas besoin de passer la BHE pour stopper les vomissements.

## II) Métabolisme

Il se fait à partir de la phénylalanine qui est un précurseur. Sous l'action de la phénylalanine hydroxylase, elle se transforme en tyrosine. Sous l'action d'une tyrosine hydroxylase, la tyrosine se transforme en L-dopa,. Sous l'action d'une dopa décarboxylase, la L-dopa se transforme en dopamine



La dopamine est un neuromédiateur. Elle va se transformer dans des vésicules de stockage au niveau présynaptique . Puis elle va être libérée dans la fente synaptique sous l'action d'un potentiel d'action qui va induire une entrée d'ions calcium par des canaux calciques voltages dépendants. Elle va ensuite se fixer sur des récepteurs spécifiques. Une partie de la dopamine va subir un **recaptage** .

La dopamine peut subir l'action d'enzymes qui vont assurer son catabolisme :

- La dopamine va subir l'action d'une **MonoAmineOxydase (MAO)** qui va conduire au DOPAC (Acide dihydroxyphenyl acétique)
- puis l'action d'une **COMT (catecholamine-o-methyl-transferase)** pour former **l'acide**

homovanillique (HVA) ++



### III) Récepteurs dopaminergiques

- **Post-synaptiques**

il y a en 5 types. Ils sont couplés à des protéines G avec 2 familles de récepteurs :

→ **D1/D5** : couplés positivement à une adénylate cyclase . Ce qui va augmenter la synthèse d'AMPC . Les récepteurs D1 contrôle aussi une phospholipase C qui permet la formation d'IP3 et de DAG

→ **D2/D3/D4** : couplés négativement à une adénylate cyclase ce qui va diminuer la synthèse d'AMPC.

Les récepteurs D2 sont responsables de l'ouverture des canaux potassiques

- **Pré-synaptiques**

→ **D2/ D3** : quand ils sont stimulés ils vont inhiber la libération de la dopamine

### IV) Les effets dopaminergiques

#### **Périphériques :**

→ Vasodilatation rénale : accroît le débit sanguin rénal

→ Effet positif sur la natriurèse : donc une augmentation de l'élimination du sodium par les urines

→ Inhibition sur la motilité intestinale

→ Au niveau cardiovasculaire , à faible dose → hypotension et à forte dose → trouble du rythme cardiaque

#### **Centraux :**

→ Effet sur la motricité

→ Sur le contrôle de l'humeur et les fonctions affectives

→ Action émétique par action sur la CTZ dans l'area Postrema. Cet effet n'est pas protégé par la BHE

#### 1) Déficit en dopamine

On a un déficit en dopamine par dégénérescence des neurones dopaminergiques négrostriatales ( substance noire) qui est responsable des symptômes rencontrés dans la maladie de Parkinson. Ces symptômes résultent également **d'une activité des neurones cholinergiques devenue excessive** par rapport à l'activité des neurones dopaminergique.

Rappel : dans le système extra pyramidal, contrôle des neurones dopaminergique sur les neurones cholinergique

Parmi les symptômes, on retrouve :

- **Akinésie** : perte de l'automatisme chez le sujet et le malade perd l'association des mouvements
- **Hypertonie** : rigidité de posture
- **Tremblement de repos** qui proviennent d'une libération des mouvements involontaires des extrémités des membres

## 2) Excès de dopamine

à l'inverse un fonctionnement anormal du système dopaminergique peut être responsable de certains symptômes observés lors des psychoses :

- **un fonctionnement excessif** au niveau mésolimbique serait à l'origine d'hallucinations et de **symptômes productifs** (= signes positifs).
- **une hypo activité** au niveau mésocortical serait à l'origine d'une démotivation et de **symptômes déficitaires** (= ce sont des signes négatifs)

## V) Les antagonistes dopaminergiques

### A) Les périphériques : anti-émétiques

Ils sont utilisés comme anti émétiques et anti reflux gastro oesophagien ( RGO)

La dopamine exerce un effet inhibiteur de la motricité digestive et un effet émétique et donc les antagonistes de la dopamine vont avoir une effet **anti émétique** et **stimulent la motilité gastro intestinale** ce qui induit la motilité anti RGO

L'action anti-émétique est due à un blocage des récepteurs dopaminergiques D2 de la dopamine sur la **CTZ** dans **l'area postrema** (qui n'est pas protégée par la BHE), ce qui va inhiber la stimulation du centre du vomissement.

Comme médicament on a :

- **Domperidone : motilium \*** : ne passe pas la BHE+++ . C'est une molécule qui présente très peu d'effet indésirable centraux. Par contre elle est **torsadogène** ( elle peut entraîner des troubles du rythmes et des torsades de pointes ) donc elle est contre indiquée pour les personnes âgées.
- 
- **Métopimazine : volgalène \*** : pas torsadogène , passe un peu la BHE +
- **Métoclopramide : primpéran \***: passe la BHE ++

→ En passant la BHE, ces 2 dernier médicaments peuvent entraîner des troubles extra pyramidaux qui son dus a l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques au niveau du système extra pyramidal. Elles est contre indiqué pour la maladie de parkinson car elle provoque des symptômes pseudo-parkinsoniens. **Le Metoclopramide peut aussi entraîner des methemoglobinemie** (c'est très rare).

### B) Les centraux

Ils sont utilisés pour le traitement des psychoses et en particulier **des schizophrénies** ( maladies qui atteint le SNC). La schizophrénie est une maladie qui comprends :

- Soit **des symptômes productifs** ou positifs avec hallucination, agressivité, délires de grandeur ou de persécution
- Soit **des symptômes déficitaires** ou négatifs avec de l'apragmatisme (= incapacité a entreprendre des actions), indifférence émotionnelle, inattention . Il peut aussi avoir des symptômes de désorganisation avec incohérence verbale ou comportementale et on peut avoir des troubles anxigène dépressifs associés.

**1) Les mécanismes d'action des neuroleptiques classiques :**

Les neuroleptiques classiques, par blocage des récepteurs dopaminergiques D2/D3 , en fonction des molécules peuvent avoir :

- **Un effet réducteur ou sédatif** : du au blocage des récepteurs dopaminergiques post synaptiques mésolimbique
- **Un effet stimulant et désinhibiteur** : blocage des récepteurs dopaminergiques présynaptiques mésocorticaux

→ On utilise un des 2 effets selon les symptômes de la schizophrénie. Dans les deux cas, on observe des effets indésirables par blocage des récepteurs dopaminergiques D2 **nigrostriataux** et **infundibulaires** responsables de troubles extra-pyramidaux et de troubles endocriniens.

**Classification chimique des neuroleptiques :**

- **Phénothiazines :**

**CHLORPROMAZINE** → Largactil\* , chef de file +++

**CYAMEMAZINE** → Tercian\*

**PROPERICIAZINE** → Neuleptil\*

**LEVOMEPRMAZINE** → Nozinan\*

**PIPOTIAZINE** → Piportil\*

**FLUPENTIXOL** → Fluanxol\*

- **Les butyrophénones :**

**HALOPERIDOL** → Haldol\*  
aussi comme anti émétique)

**PIPAMPERONE** → Dipiperon\*

**PIMOZIDE** → Orap \*

**DROPERIDOL** → Droleptan\* (utilisé

**PENFLURIDOL** → Semap\*

- **Les benzamides**

**SULPIRIDE** → Dogmatil\*

**TIAPRIDE** → Tiapridal\*

**AMISULPRIDE** → Solian\*

- **Autres** : ce sont les neuroleptiques (NL) atypiques.

Ils ont un mécanisme d'action différent

**CLOZAPINE** → Leponex\*

**RISPERIDONE** → Risperdal\*

**ARIPIPRAZOLE** → Abilify\*  
(troubles extra-pyramidaux)

**OLANZAPINE** → Zyprexa\*

**QUETIAPINE** → Xeroquel\*

**ASENAPINE** → Sycrest\* (troubles extra-

**2) Les neuroleptiques sédatifs :**

Les neuroleptiques les plus sédatifs peuvent aller jusque l'indifférence psychomotrice. Ce sont : -

- **Levomépromazine**
- **Le sulpiride a forte dos**
- **La cyamémazie**
- **La chlorpromazine**

### 3) Neuroleptiques désinhibiteurs

- **Le sulpiride et l'amisulpride** à faible dose ( on parle de neuroleptiques bipolaires)
- **Le penfluridol**

Leurs effet neuroleptique est du au blocage D2/D3 au niveau mesolimbocortical

La grande partie des effets indésirables est due au blocage des récepteurs D2 au niveau nigro-striatal et infundibulaire.

### 4) Autres actions des neuroleptiques centraux

- Action sur la **neuro transmission cholinergique**:

→ **A court terme** : Les neuroleptiques centraux vont lever l'inhibition de la dopamine au niveau des neurones

cholinergiques. On aura une libération accrue d'acétylcholine, ce qui crée un déséquilibre acétylcholine/dopamine qui induit des effets neurologiques de type pseudo-Parkinsonien.

→ **A long terme** : Hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques, ce qui diminue l'hyperfonctionnement

cholinergique et elle est responsable de symptômes de dyskinésies tardives.

→ **Action directe des neuroleptiques** : Provoque un antagonisme au niveau des récepteurs muscariniques de

l'acétylcholine, qui est responsable d'effets indésirables de type atropiniques.

- Action sur le système **noradrénergique** : en antagonisant les récepteurs  $\alpha$ -1 de la noradrénaline
- Action sur le **système histaminergique** : en antagonisant les récepteurs h1 à l'histamine
- Action sur le **système sérotoninergique** : les NL atypiques peuvent agir sur le système **sérotoninergique** en antagonisant les récepteurs **5 HT2** de la sérotonine avec + d'affinité que pour les récepteurs dopaminergiques D2 → Ca va diminuer les effets extra pyramidaux

La sérotonine exerce normalement une activité inhibitrice via la stimulation des récepteurs 5HT2 sur la libération de la dopamine au niveau nigro striatal , au niveau mésocortical, mais **pas au niveau mmésolimbique** +++

Conséquences pour les neuroleptiques atypiques :

→ **Au niveau nigro striatal** : l'antagonisme 5HT2 entraine une **libération de la dopamine** qui va compenser l'antagonisme dopaminergique D2 à ce niveau . Les neuroleptiques atypiques ont donc – d'effet pyramidaux

→ **Au niveau mésocortical** : les neuroleptiques atypiques entraînent une libération de dopamine + importante que l'effet anti D2 à ce niveau → ce qui induit la propriété d'être actifs sur les symptômes déficitaires

→ **Au niveau mésolimbique** : l'antagonisme 5hT2 des neuroleptiques atypiques n'inversent pas l'effet anti D2 à ce niveau : les NL atypiques sont donc également efficace sur les symptômes productifs

Il faut retenir que les neuroleptiques atypiques n'ont pas ou très peu d'effets extra-pyramidaux ( donc on peut les utiliser en première intention) et efficacité sur des formes de schizophrénies résistantes aux NL classique, efficacité sur les symptômes négatifs ou déficitaires!!!

**Les neuroleptiques atypiques :**

- **RISPERIDONE** → Risperdal\*
- **OLANZAPINE** → Zyprexa\*
- **QUETIAPINE** → Xeroquel \*
- **ARIPRAZOLE** → Abilify\*
- **- CLOZAPINE** → Leponex\*

**L' AMISULPRIDE et SULPIRIDE sont à part. Ce sont des neuroleptiques atypiques alors qu'ils n'ont pas d'affinité sur les récepteurs 5HT2, ils sont appelés des Neuroleptiques bipolaires :**

- à faible dose, a un effet anti D2 pré synaptique ce qui **augmente la quantité de dopamine au niveau méso cortical**
- à forte dose, l'effet anti D2 post synaptique **diminue la quantité de dopamine au niveau mésolimbique** avec un effet anti productif