

Chapitre 5 : transmissions dopaminergiques

1. Dopamine, localisation et rôle physiologique

Précurseur de la NA et de l'adrénaline. La dopamine peut donc stimuler les récepteurs adrénergiques en plus de ceux dopaminergiques.

Voie de synthèse :



1.1. La dopamine périphérique

Présente dans des cellules n'exprimant pas la tyr-hydroxylase mais capables de synthétiser la dopamine à partir de L-Dopa d'origine alimentaire.

Exerce un effet propre périphérique (indépendant du fait qu'elle soit le précurseur de la NA), agit sur les récepteurs périphériques α_1 , α_2 , β_2 et D_1 .

Elle peut aussi avoir un effet indirect en augmentant la libération de NA par les terminaisons symp.

Effets cardiovasculaires :

- A faible dose : stimulation des rec D_1 vasculaire prédomine → vasodilatation rénale, mésentérique, coronaire et cérébrale
- A forte dose : stimulation β_1 cardiaque majoritaire → effet inotrope +
- A très forte dose : effet α_1 vasoconstricteur est très marqué et conduit à l'↑ de la P^oA

1.2. La dopamine centrale

Trois voies principales de synthèse/stockage/libération :

- Nigro-striatale ou nigrostriée : contient 80% des neurones dopaminergiques centraux. Les corps cellulaires sont contenus dans le locus niger et est projeté dans le striatum.

Contrôle la motricité automatique. Dégénère dans la maladie de Parkinson

- Méso-corticolimbique : impliquée dans l'émotivité, l'anxiété et dans différentes fonctions cognitives. Un dysfonctionnement de cette voie est probable dans les états psychotiques.

- Tubéro-infundibulaire. Par voie sanguine, régule la libération de la prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure (dopamine = prolactin inhibitor factor)

2. Récepteurs dopaminergiques

Codés par 5 gènes distincts, ils se répartissent en 2 groupes :

- D_1 -like (D_1 et D_5) : couplés à Gs
- D_2 -like (D_2 , D_3 , D_4) : couplés à Gi

Cf schéma p 351

2.1. D₁-like

Stimulation des rec. D₁-like centraux :

D₁-like → G_s → activation AC → ↑AMPc → PKA active → ↓ conductance potassique → dépol → ↑ PA

D₁-like périph entraîne :

- Vasodilatation :

D₁-like → G_s → AC activée → ↑ AMPc → PKA → MLCP → vasodilatation

- Sécrétion d'adrénaline par cellules chromaffines des corticosurrénales :

D₁-like → ↑AMPc → PKA → phosphorylation des canaux calciques → ↑ sécrétion adrénaline

- ↑ filtration glomérulaire et inhibition de la réabsorption tubulaire de sodium
- Stimulation de la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire

2.2. D₂-like

- D₂-like somatodendritique → Gi → inhibe AC → ↓AMPc → PKA inactive → ↑ conductance potassique → hyperpolarisation → ↓PA

- D₂-like présynaptique → Gi α → inhibe AC → ↓AMPc → PKA inactive → canaux calciques peu phosphorylés → ↓ influx de Ca²⁺ → ↓ exocytose

- D₂-like présynaptique → Gi($\beta\gamma$) → $\beta\gamma$ -canaux calciques Ca_v2 → ↓influx Ca²⁺ → ↓ exocytose

3. Agonistes dopaminergiques

3.1. Agonistes non sélectifs D₁ et D₂

- Dopamine et dobutamine (générique) en milieu hospitalier pour l'effet inotrope + en perf IV, notamment dans les syndromes de bas débit cardiaque au cours d'un infarctus et avt/ap chirurgie cardiaque.

- Apomorphine : dérivé d'hémi synthèse de la morphine, non toximanogène. Antiparkinsonien et favorise l'érection pénienne.

- Pergolide : dérivé des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Antiparkinsonien en association avec levodopa.

3.2. Agonistes sélectifs D₁

Aucun intérêt thérapeutique

3.3. Agonistes sélectifs D₂

- Ropinirol : impliqué dans la maladie de Parkinson
- Bromocriptine , lisuride : contre Parkinson et hyperprolactinémie idiopathique ou due à un adénome hypophysaire.

- Quinagolide et cabergoline : inhibition de la sécrétion de prolactine et hormone de croissance GH, indiqués dans l'hyperprolactinémie.

3.4. Autres possibilités d'augmentation de la transmission dopaminergique

Levodopa (DCI) ou **L-Dopa** : précurseur de la dopamine

Malgré ses effets bénéfiques sur Parkinson, après plusieurs années de traitement la maladie s'aggrave → ↓ thérapeutique et apparition d'effets indésirables neuropsychiatrique

Actuellement on traite en 1^{ère} intention par les agonistes dopaminergiques pour n'entreprendre le traitement par levodopa qu'ultérieurement.

N'est commercialisé qu'en association avec :

- Inhibiteurs de dopadécarboxylase périphérique (pour ↓ les doses de levodopa) :
 - Benzéramide (Modopar®)
 - Carbidopa (Sinemet®)
- Inhibiteurs de COMT
 - Entacapone, associé à Modopar® et Sinemet®
- Inhibiteurs de monoamine oxydase B (IMAO-B)
 - Sélegiline (Déprényl®) : antiparkinsonien de 1^{ère} intention, puis en assoc avec levodopa
- Inhibiteurs de stockage vésiculaire des catécholamines et inversion des transporteurs de recapture
 - Amphétamines et dérivés
- Inhibiteurs du transporteur de recapture :
Cf imipraminiques antidépresseurs

3.5. Antagonistes dopaminergiques

3.5.1. Antagonistes des récepteurs D₁-like

Aucun intérêt thérapeutique

3.5.2. Antagonistes des récepteurs D₂-like et antipsychotiques

- Dompéridone (Motilium®) : antagoniste D₂-like sélectif ne passant pas la barrière hémato-encéphalique → pas de propriétés antipsychotiques mais est antiémétique (contre les vomissements provoqués par les anticancéreux,...)

Neuroleptiques/antipsychotiques au niveau central : les composés passant la barrière hémato-encéphaliques présentent des propriétés neuroleptiques ou antipsychotiques.

Ils sont utilisés dans le traitement des symptômes productifs (hallucinations, délires) de la schizophrénie avec une action moindre sur les symptômes déficitaires (pauvreté de langage, repli sur soi)

Précurseurs des antipsychotiques : chlorpromazine

- Neuroleptiques typiques ou antipsychotiques de 1^{ère} génération → effet I^{aire} important endocrinien (hyperprolactinémie) et neurologique (syndrome pseudo-parkinsonien).
 - Phénothiazines : chlorpromazine (Largactyl®), cyamémazine,...
 - Butyrophénols : halopéridol (Haldol®)
 - Thioxanthènes : flupentizol

○ Neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques atypiques : n'entraînent pas/peu d'effets Π^{aires} extrapyramidaux et sont considérés comme plus efficaces sur les symptômes déficitaires.

Ce sont des antagonistes D_2 -like et 5HT-2A (sérotoninergiques)

- Clozapine : Leponex®, clanzapine (Zyprexa®), sulpride : dogmatil®

« Neuroleptiques » : qui prend les nerfs → recherches non pas sur l'effet thérapeutique mais sur les effets Π^{aires}

4. Autres possibilités de diminutions de la transmission dopaminergique :

- Inhibition de synthèse :
 - Alpha-méthyl-paratyrosine (α -MPT) : inhibition compétitive de la tyrosine hydroxylase d'intérêt expérimental
 - Benzeramide et et carbidopa : inh périphérique de la Dopa-décarboxylase
- Inhibition du stockage vésiculaire, inhibition de VMAT
 - Réserpine (cf trans. Adré.)
 - Tétradénazine : rare traitement des dyskinésies tardives, indiqué dans la prise en charge des mouvements anormaux de Huntington et des tics du syndrome de la Tourette
- Inhibition de la libération
 - Agoniste D_2 : sélectif ou non. Faible dose → ↓ libération de la dopamine centrale via la stimulation des autorécepteurs présynaptiques
 - Gamma-hydroxybutyrate (« GHB ») : agoniste GABA-B : ↓ libération de la dopamine par les terminaisons striatales ou limbiques. A forte dose : ↑ de cette concentration

1.	Dopamine, localisation et rôle physiologique.....	1
1.1.	La dopamine périphérique.....	1
1.2.	La dopamine centrale.....	1
2.	Récepteurs dopaminergiques.....	1
2.1.	D_1 -like.....	2
2.2.	D_2 -like.....	2
3.	Agonistes dopaminergiques.....	2
3.1.	Agonistes non sélectifs D_1 et D_2	2
3.2.	Agonistes sélectifs D_1	2
3.3.	Agonistes sélectifs D_2	2
3.4.	Autres possibilités d'augmentation de la transmission dopaminergique.....	3
3.5.	Antagonistes dopaminergiques.....	3
3.5.1.	Antagonistes des récepteurs D_1 -like.....	3
3.5.2.	Antagonistes des récepteurs D_2 -like et antipsychotiques.....	3
4.	Autres possibilités de diminutions de la transmission dopaminergique :.....	4