

UE18 – Pharmacologie fondamentale

Pharmacologie du système dopaminergique



Dr Jean-Philippe Guilloux

Maitre de Conférences en pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4^{ème} étage)
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

Professeurs

alain.gardier@universite-paris-saclay.fr
denis.david@universite-paris-saclay.fr
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

MCF

jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



Plan du cours

1. Physiologie du système dopaminergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 Rôle de la dopamine en physiologie

2. La pharmacologie du système dopaminergique

2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)

2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique (Schizophrénie)

1.1 Biosynthèse et métabolisme

• **Dopamine (DA)** = catécholamine = un neurotransmetteur ET un intermédiaire de synthèse de la noradrénaline

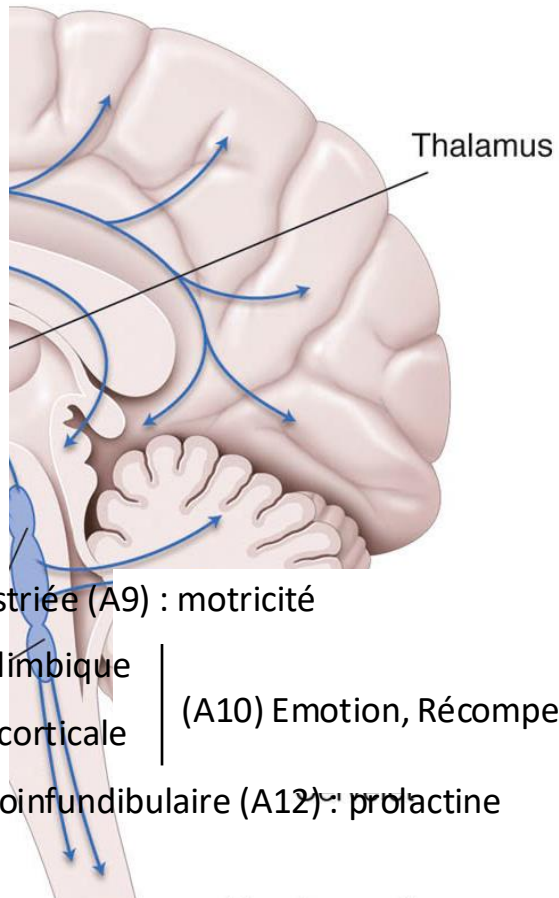
1958 Arvid CARLSSON: DA = **neurotransmetteur**

Forte concentration dans le STRIATUM (*noyaux caudé-putamen*)

1964 Classification de Dalhström & Fuxe: les *corps cellulaires des neurones* classés de **A9 à A14** dans le cerveau.

• Système neuroendocrinien: DA = **hormone** car 5% libérée par les **glandes surrénales**.

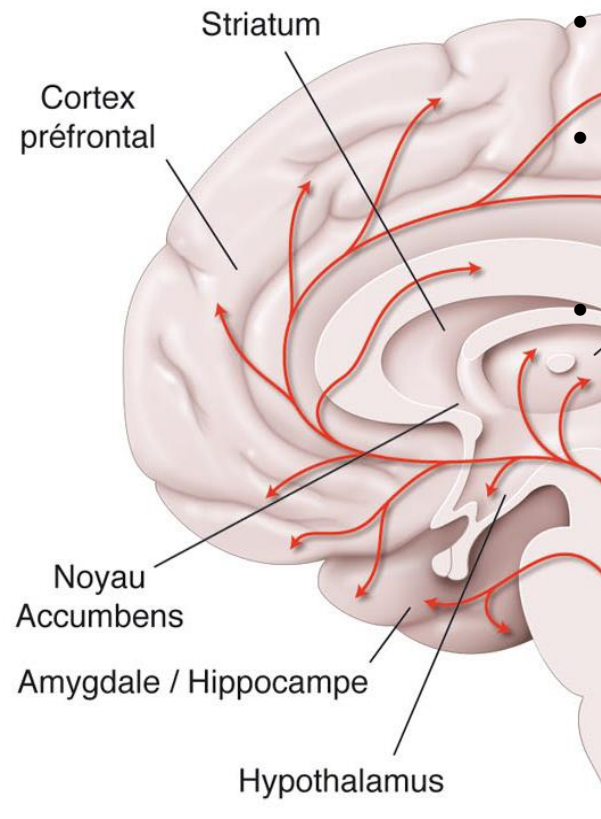
1.1 Biosynthèse et métabolisme



Voies



nigrostriée (A9) : motricité
 mésolimbique | (A10) Emotion, Récompense
 mésocorticale
 tubéroinfundibulaire (A12) : prolactine



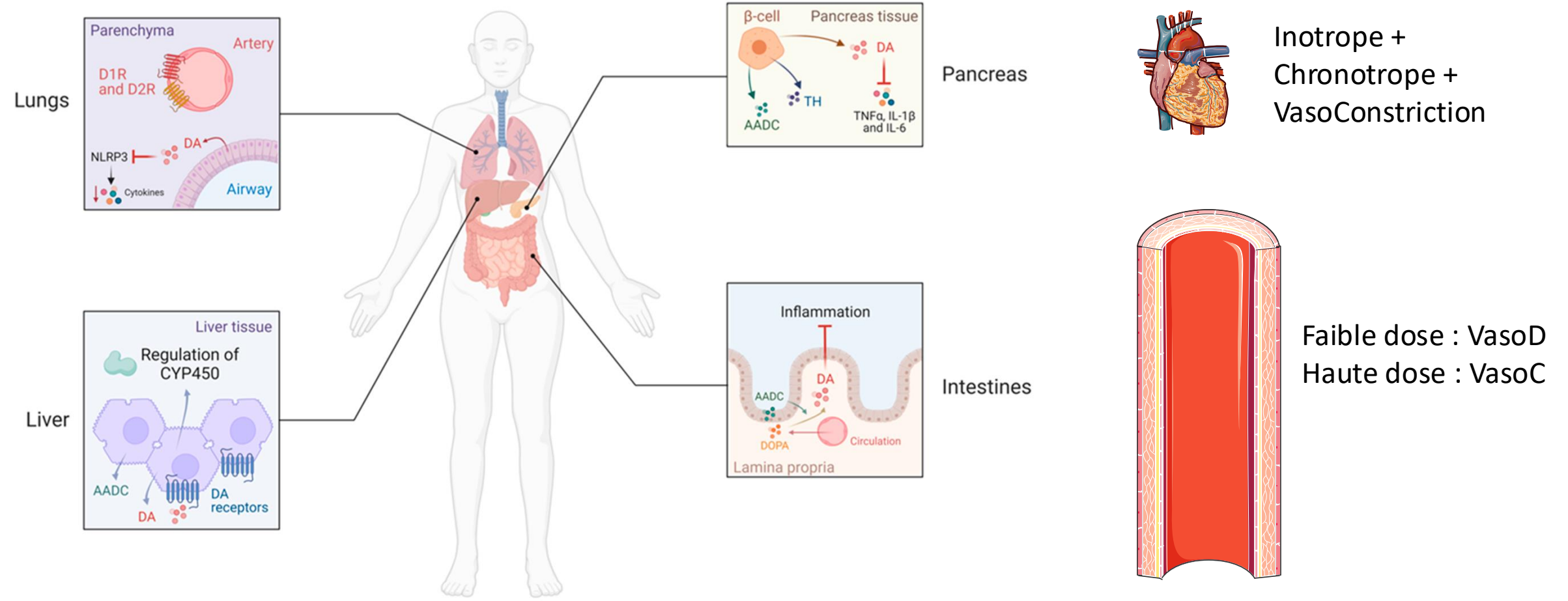
Nombre de corps cellulaires:

- **A9**-A10: 40000 chez l'Homme (1/2 de 5-HT)
- A12 : 1000

- 10% de *synapses* DA-ergiques dans le **striatum**

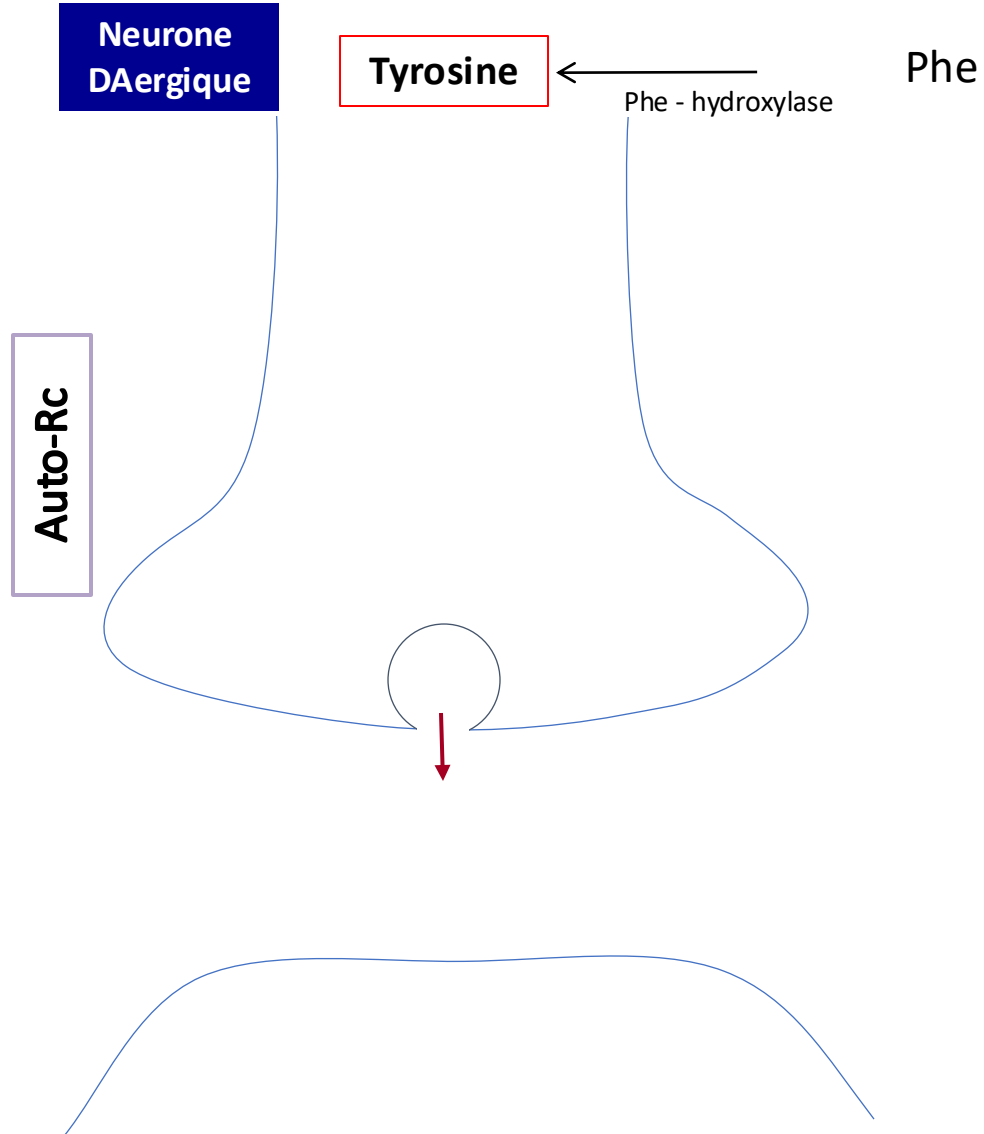
- *Concentration* en dopamine (DA): 10 x > plus dans la **voie nigro-striée A9** que dans la voie tubéro-infundibulaire A12

1.1 Biosynthèse et métabolisme





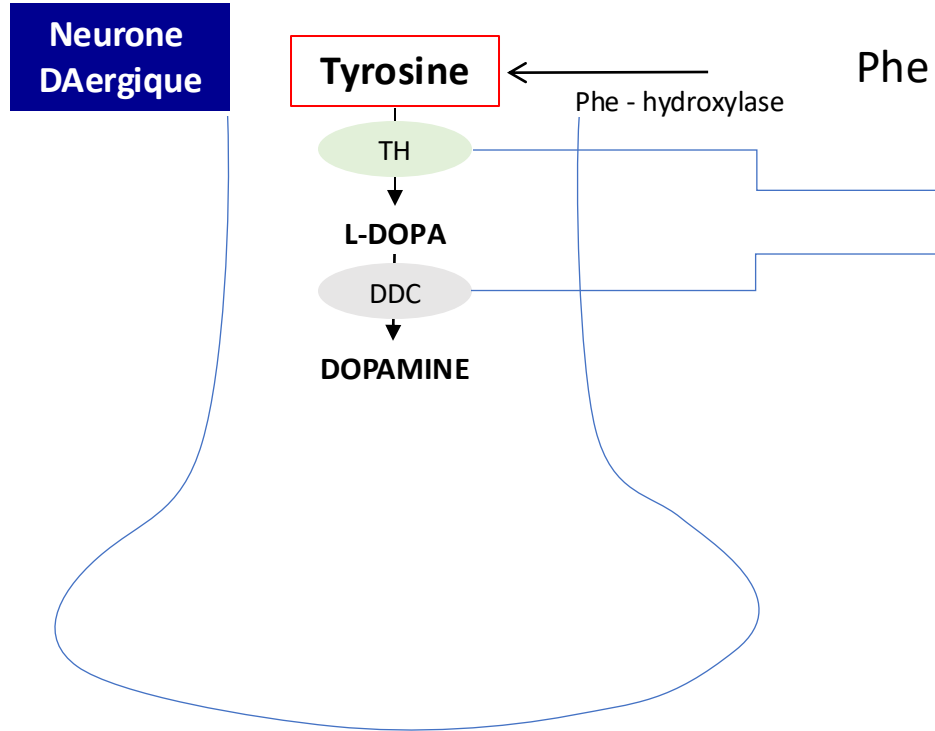
1.1 Biosynthèse et métabolisme



- DA ne traverse pas la BHE
apport alimentaire de son précurseur (L-TYRosine), puis un transporteur des Acides Aminés la fait passer dans le SNC



1.1 Biosynthèse et métabolisme



Enzyme de l'étape limitante – Cofacteur BH4

Enzyme non saturée – Cofacteur Vit B6

- Synthèse à partir de **L-tyrosine** circulante en 2 étapes = 2 enzymes cytosoliques présent aussi dans les neurones noradrénergiques*:

- **Tyrosine hydroxylase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse de DA**
- DOPA-décarboxylase ou AADC (*L-aromatic aminoacid decarboxylase*)

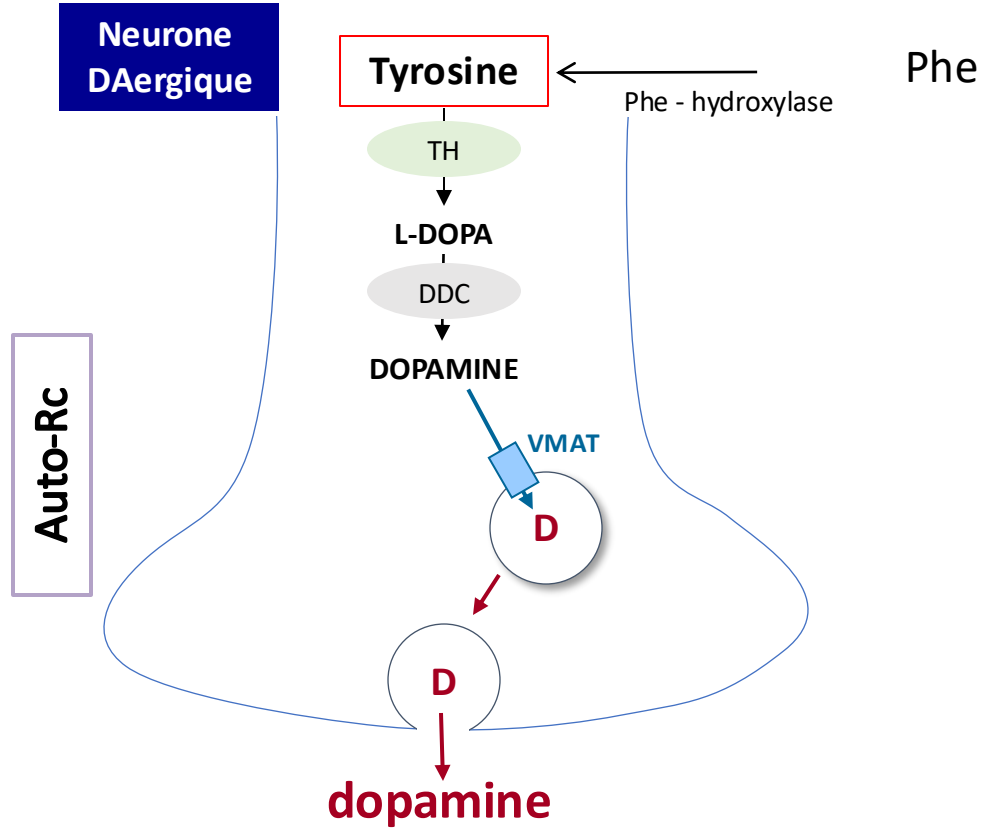
1.1 Biosynthèse et métabolisme

- **DA ne traverse pas la BHE** → apport alimentaire de son précurseur (L-TYROSINE), puis un transporteur des Acides Aminés la fait passer dans le SNC
- Synthèse à partir de **L-tyrosine** circulante
- En 2 étapes = 2 *enzymes* cytosoliques présentes aussi dans les neurones noradrénergiques*:
 - **Tyrosine hydroxylase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse de DA**
 - **DOPA-décarboxylase ou DCAA (Décarboxylase des AA aromatiques)**

*REMARQUE: dans les neurones noradrénergiques, dégradation de la DA en noradrénaline grâce à la *dopamine-β-hydroxylase*



1.1 Biosynthèse et métabolisme

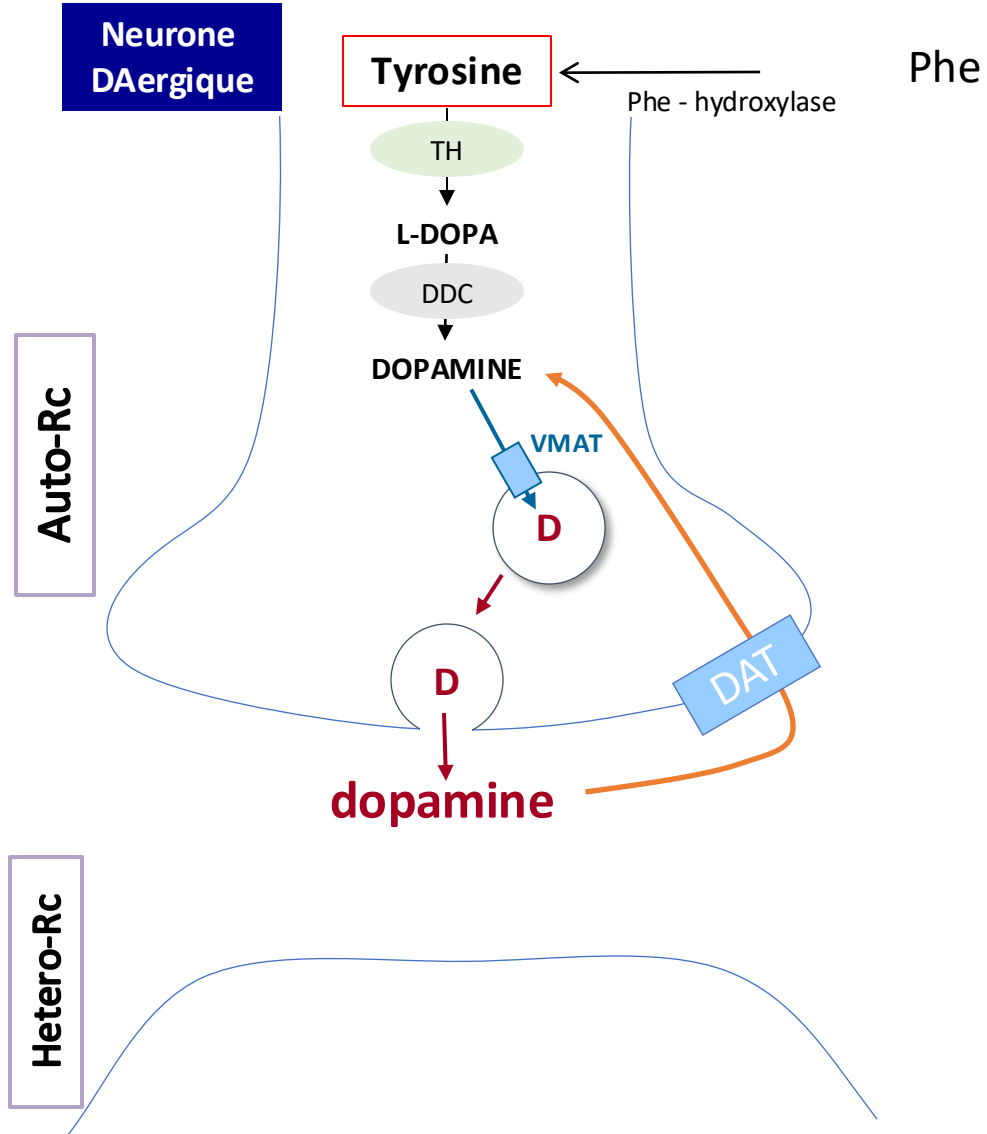


Stockage de la DA dans des vésicules synaptiques grâce à **VMAT-2**, un transporteur *vésiculaire* de monoamines

Libération par exocytose (Ca²⁺), dépolarisation membranaire



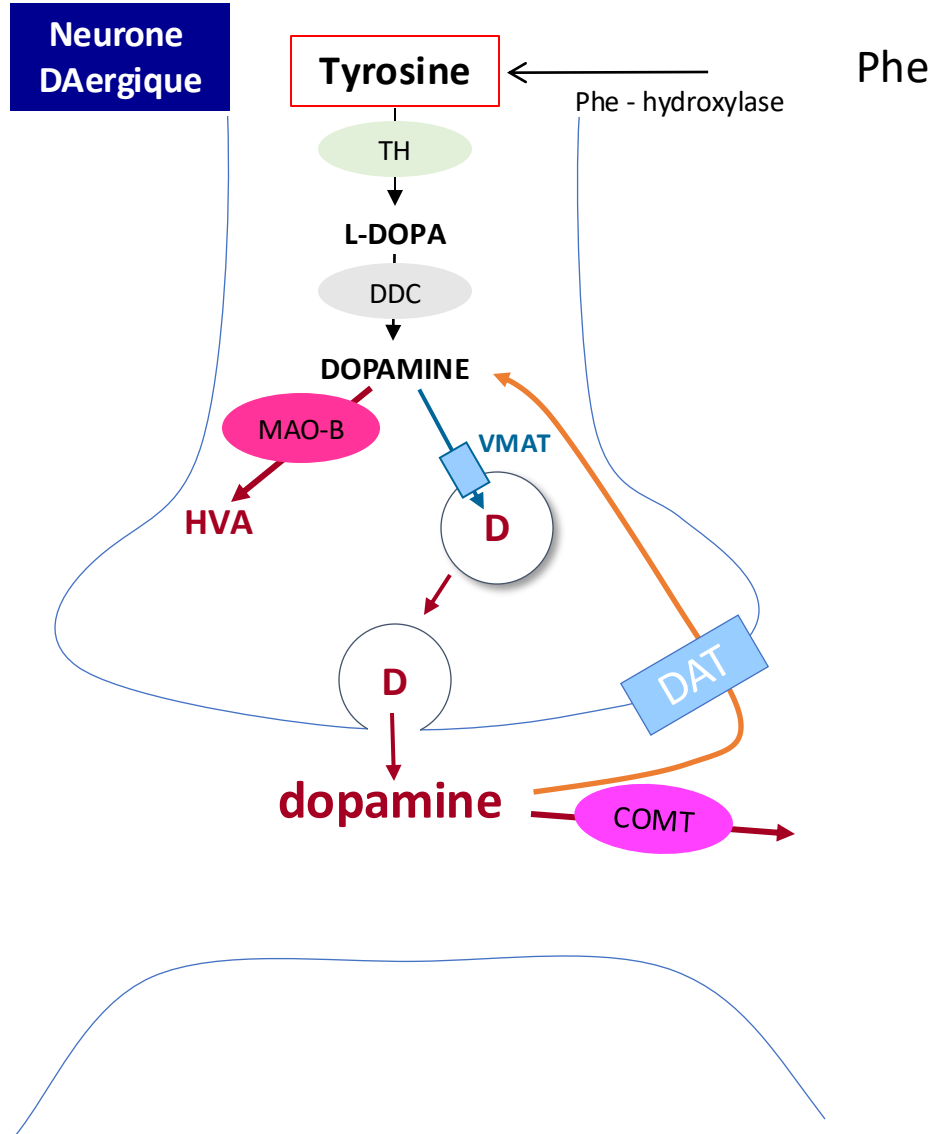
1.1 Biosynthèse et métabolisme



Recapture à 80% via **DAT**, le transporteur *sélectif* de la DA

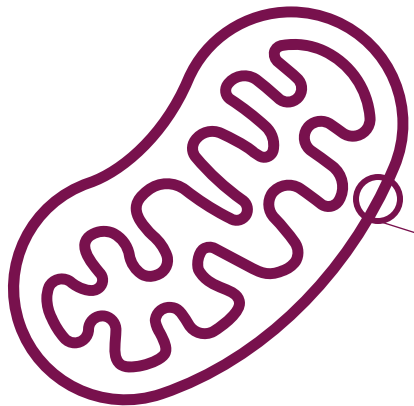


1.1 Biosynthèse et métabolisme



- Dégradation de la DA:
 - Grâce à 2 enzymes:
 - Monoamine-oxydase de type B (**MAO-B**) enzyme neuronale, **mitochondriale**
 - Catecholamine-O-méthyltransférase (**COMT**) située sur la membrane des *neurones* postsynaptiques et dans les *cellules gliales*
- Formation d'**HVA** et de **DOPAC** libérés dans:
 - le **LCR** pour la DA des neurones centraux
 - le **plasma** et les **urines** pour la DA périphérique

1.1 Biosynthèse et métabolisme



CATABOLISME

Monoamine Oxydases (MAOs)

MAO-A

MAO-B

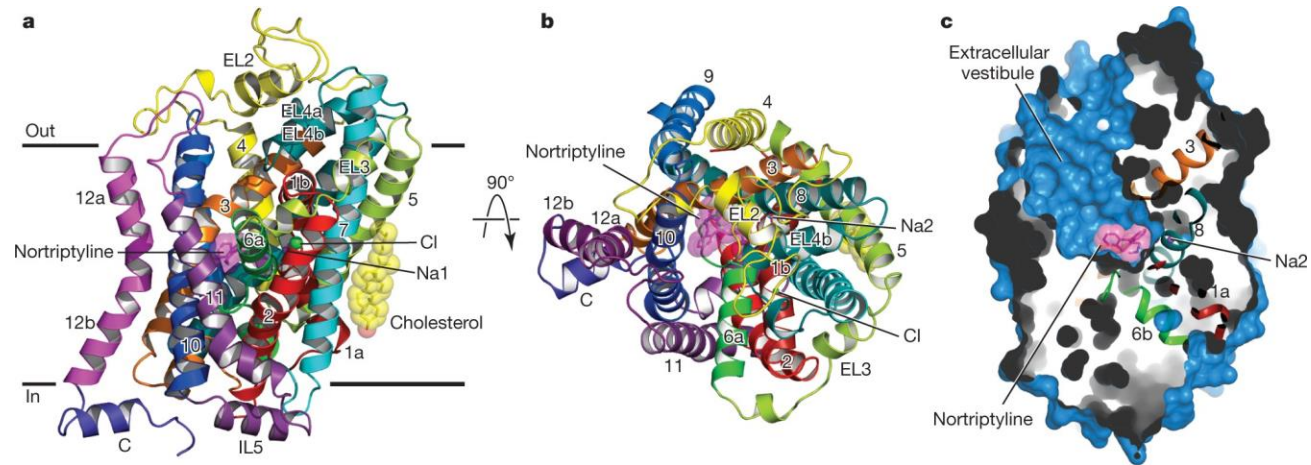
5-HT
↓
5-HIAA

NA

DA

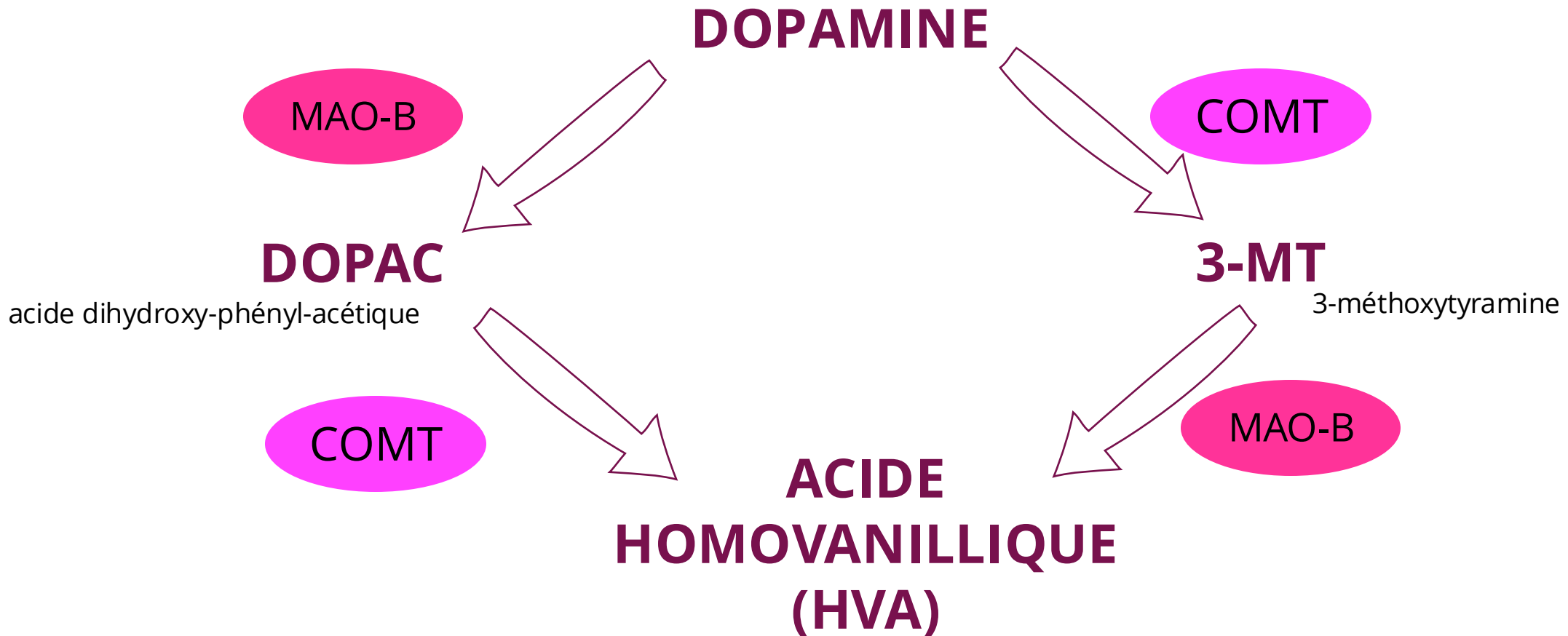
RECAPTURE

Transporteur de la DA
(DAT, SLC6A3)

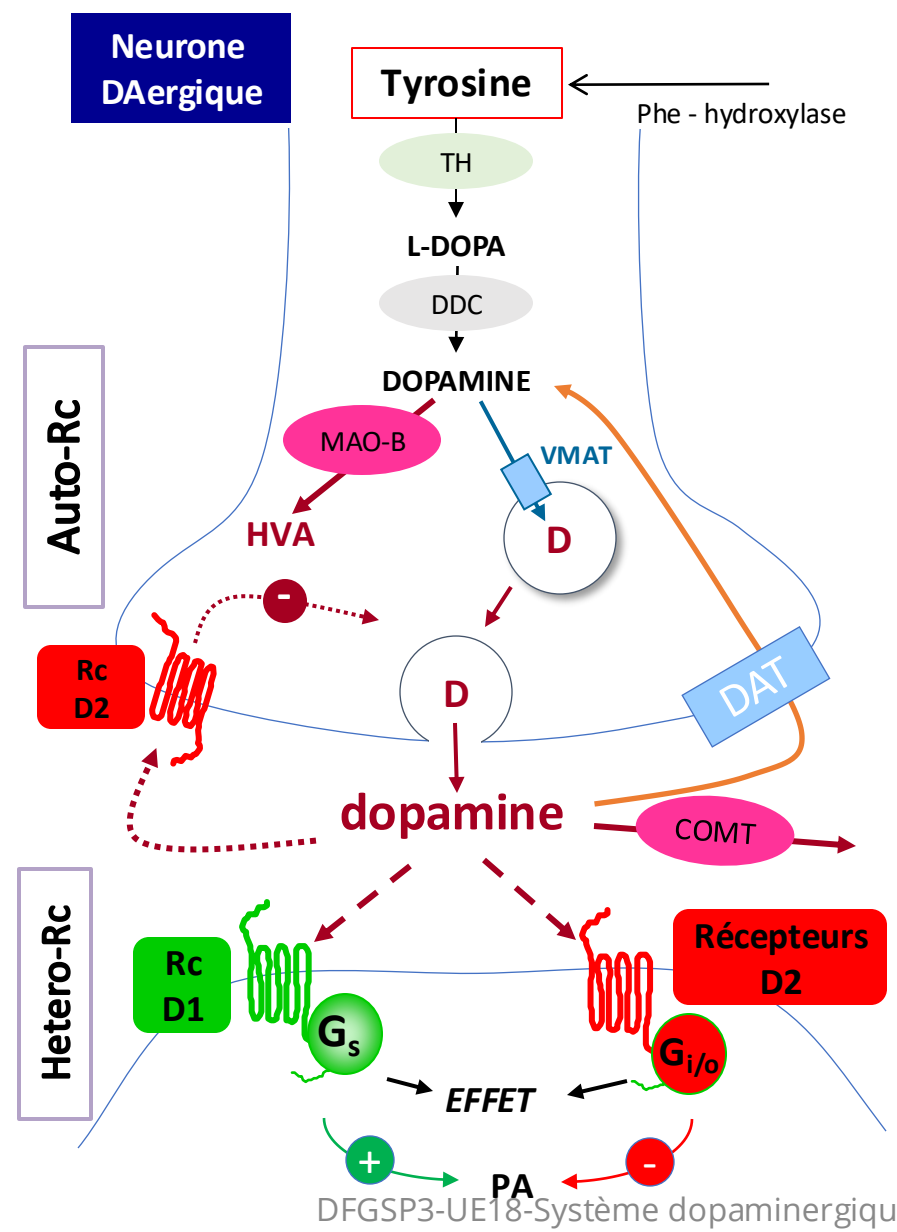


Penmatsa et al. (2013)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>

1.1 Biosynthèse et métabolisme



1.1 Biosynthèse et métabolisme



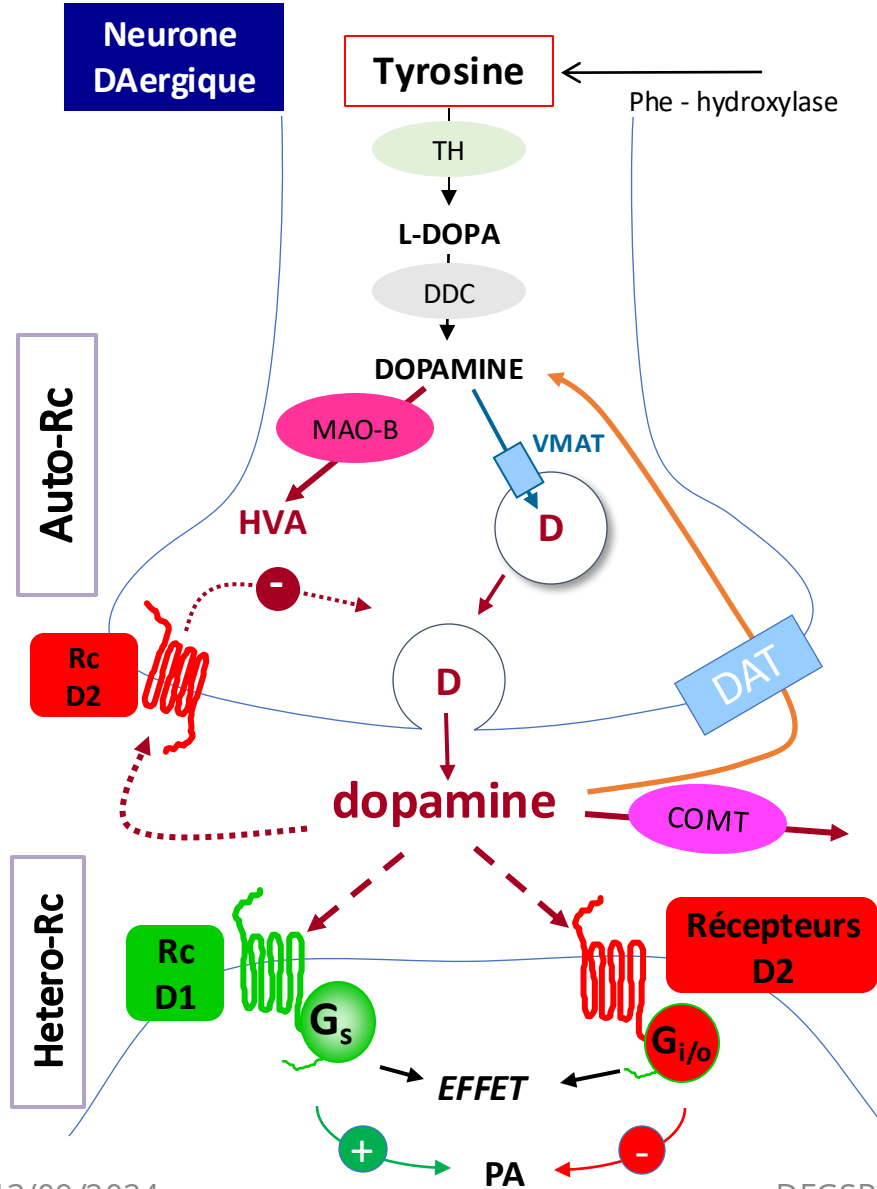
Synthèse: TH DAAA
 Transport : VMAT, DAT
 Dégradation: MAO-B, COMT



1.1 Biosynthèse et métabolisme

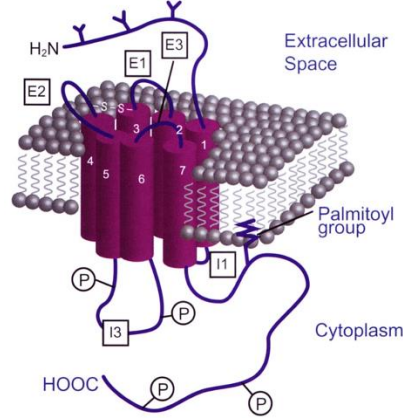
- En résumé, les caractéristiques de la neurotransmission de 5-HT sont:
 1. Les transporteurs des AA neutres
 2. Synthèse par La TH et la DAAA
 3. Catabolisme par la MAO-B et la COMT
 4. Rétrocontrôle exercé par les autorécepteurs somato-dendritiques (D2)
 5. Recapture par le DAT

1.2 Réceptérologie



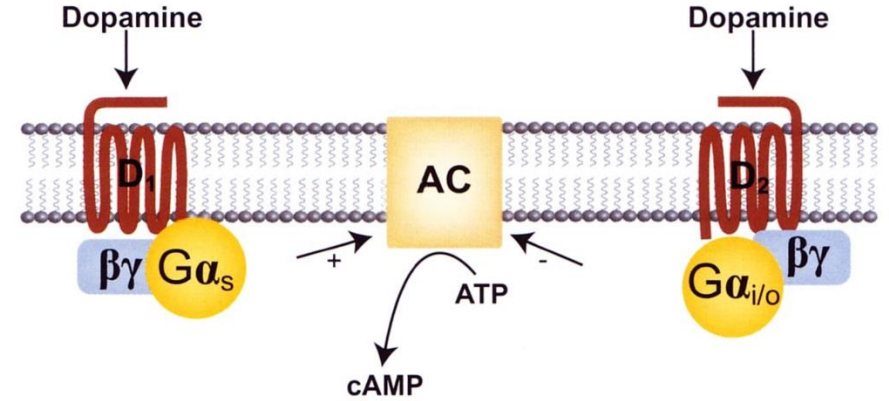
Phe

Couplage



Famille de type D1
(D₁ et D₅)

G_s/AC



Famille de type D2
(D₂, D₃ et D₄)

G_i/AC

1.2 Réceptérologie

	D1-like			D2-like	
	D1	D5	D2	D3	D4
Proteine G	Gs	Gs	Gi/o	Gi/o	Gi/o
Localisation centrale	striatum , noyau accumbens (NAcc), tubercules olfactifs (TO), cortex	hippocampe hypothalamus	striatum , substance noire, NAcc, TO, cortex	NAcc , TO	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, reins, tractus digestif	artères, reins, tractus digestif	système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, coeur

1.2 Réceptérologie

Localisation cellulaire des R-DA

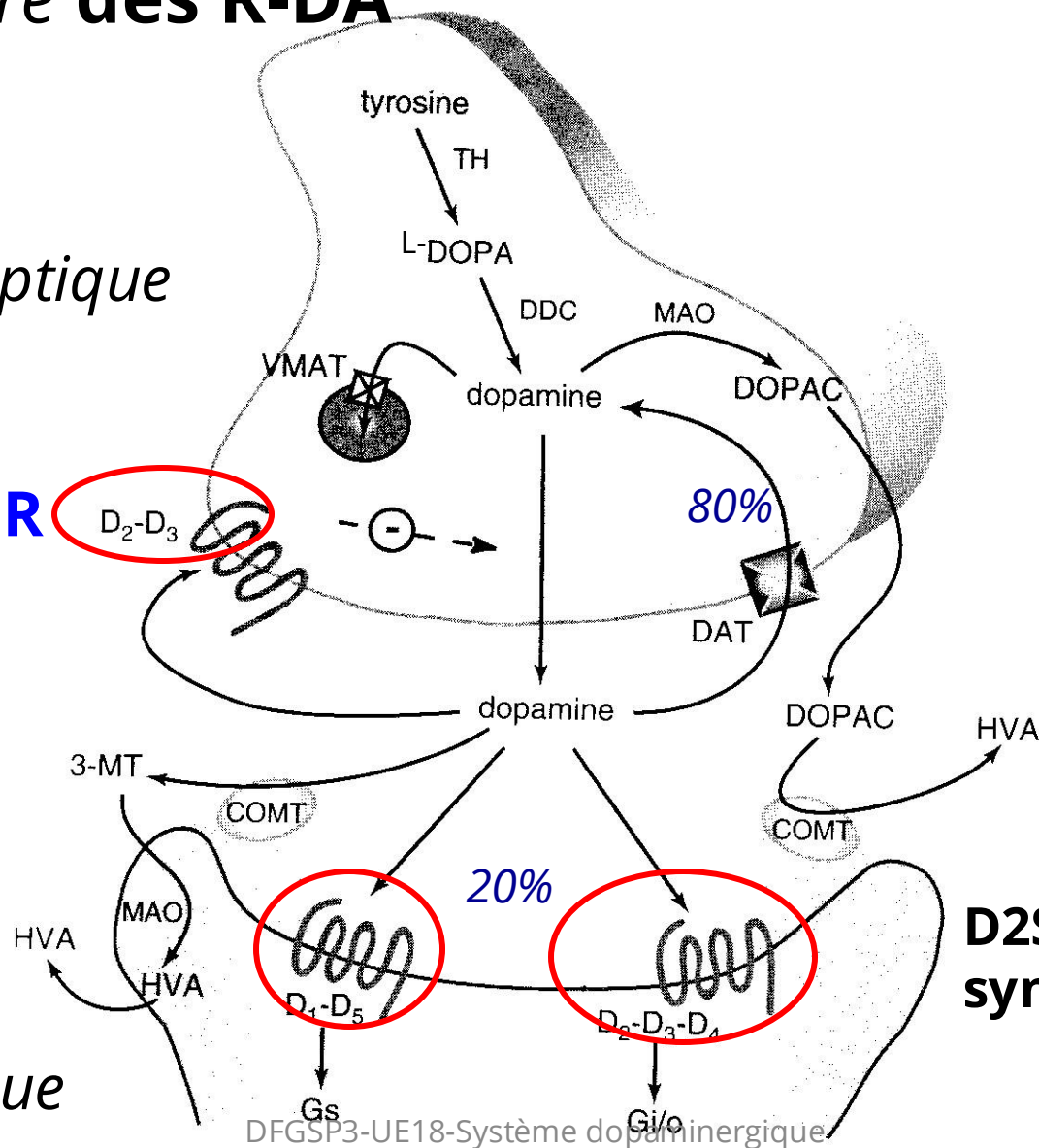
neurone pré-synaptique

D2S = autoR

D₂-D₃

synapse

neurone post-synaptique

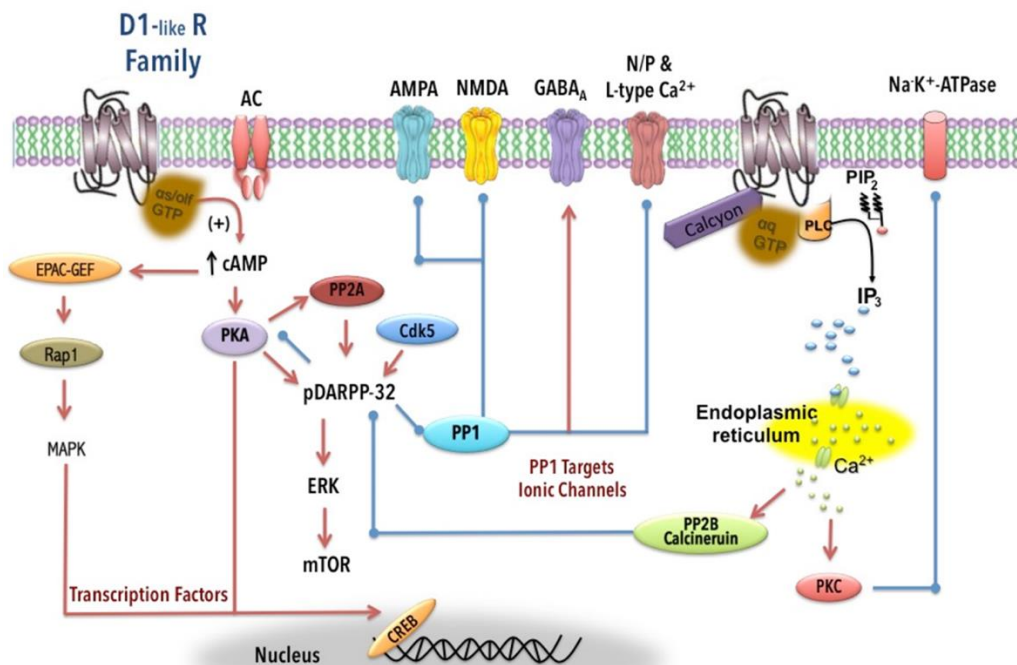


D2S et D2L = post-synaptique

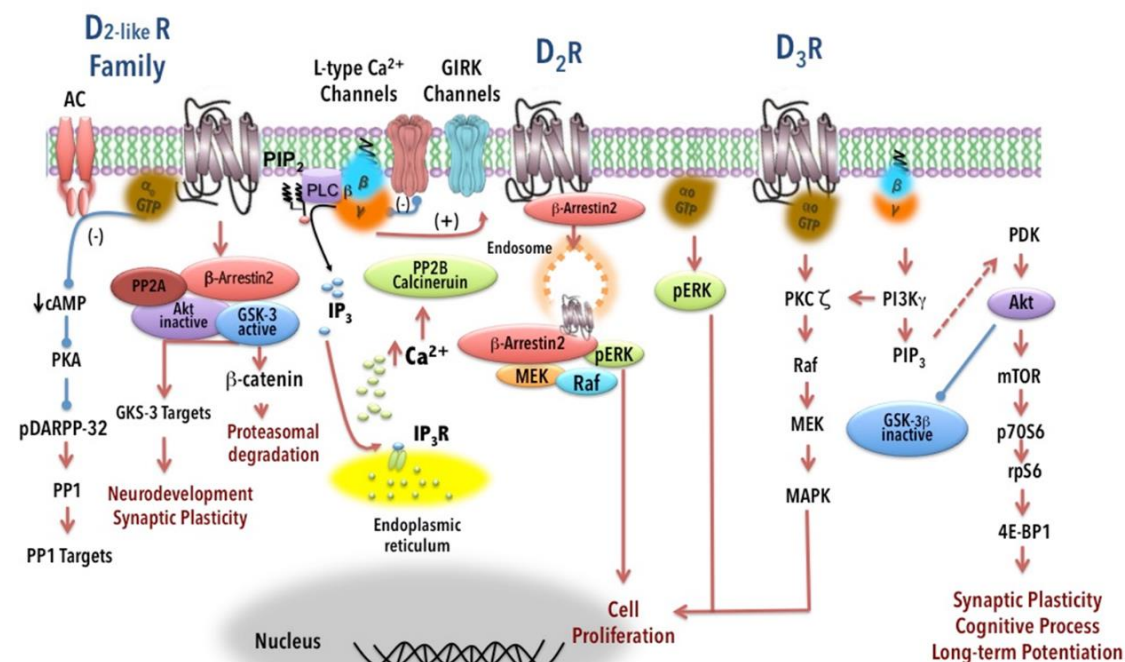
1.2 Récepterologie

- 5 familles de récepteurs DA₁₋₅

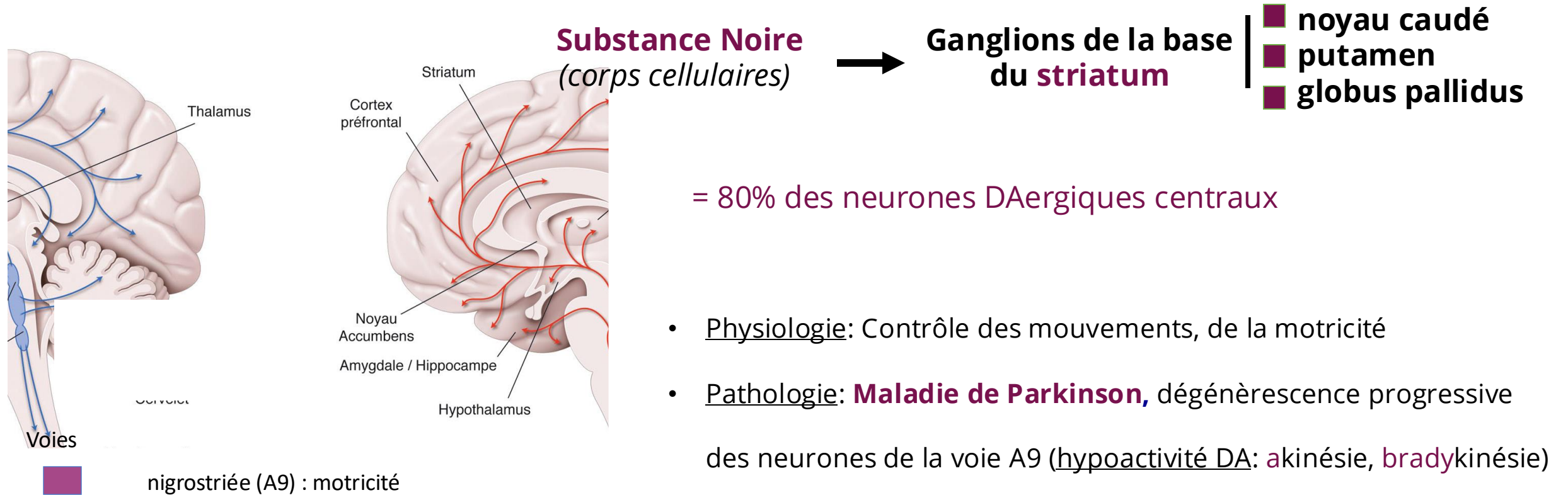
Récepteurs D₁ & D₅



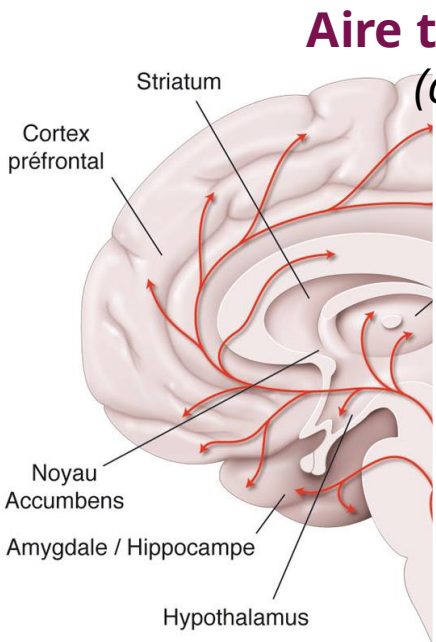
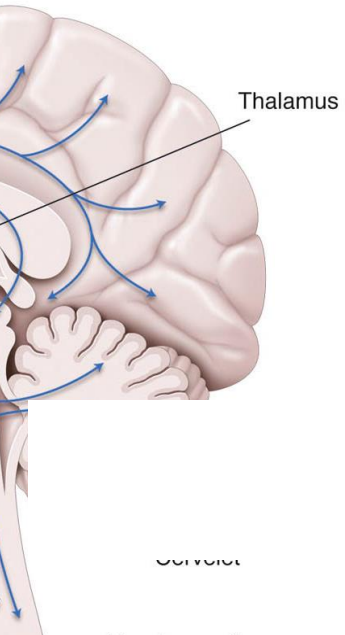
Récepteurs D₂, D₃ & D₄



1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



Aire tegmentale ventrale
(corps cellulaires)

Système limbique

- amygdale
- hippocampe
- noyau accumbens
- cortex préfrontal

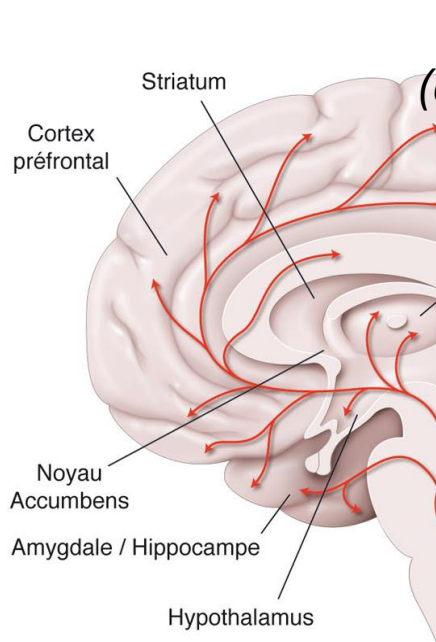
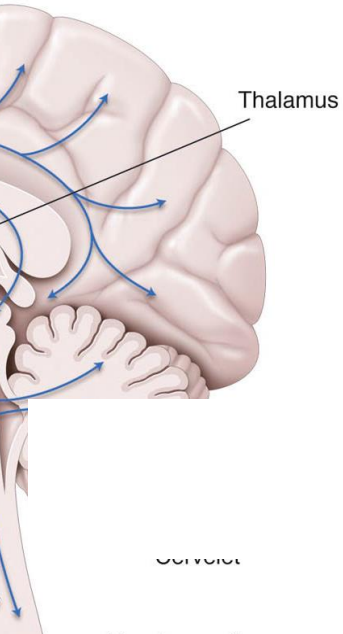
Voies

- mésolimbique
- mésocorticale

(A10) Emotion, Récompense

- Physiologie:
 - Contrôle de l'émotivité, de l'anxiété
 - Circuit de la motivation/récompense
- Pathologie:
 - Comportements addictifs
 - Schizophrénie

1.3 Rôle de la dopamine en physiologie



Hypothalamus
(corps cellulaires)



Antéhypophyse
(voie endocrinienne)

- DA = neuro-hormone libérée dans le sang dans le **système porte**
- Physiologie: **DA inhibe** (via R-D2) la libération de **prolactine** par les cellules lactotropes de l'anté-hypophyse (sauf en période de *post-partum*)

Voies

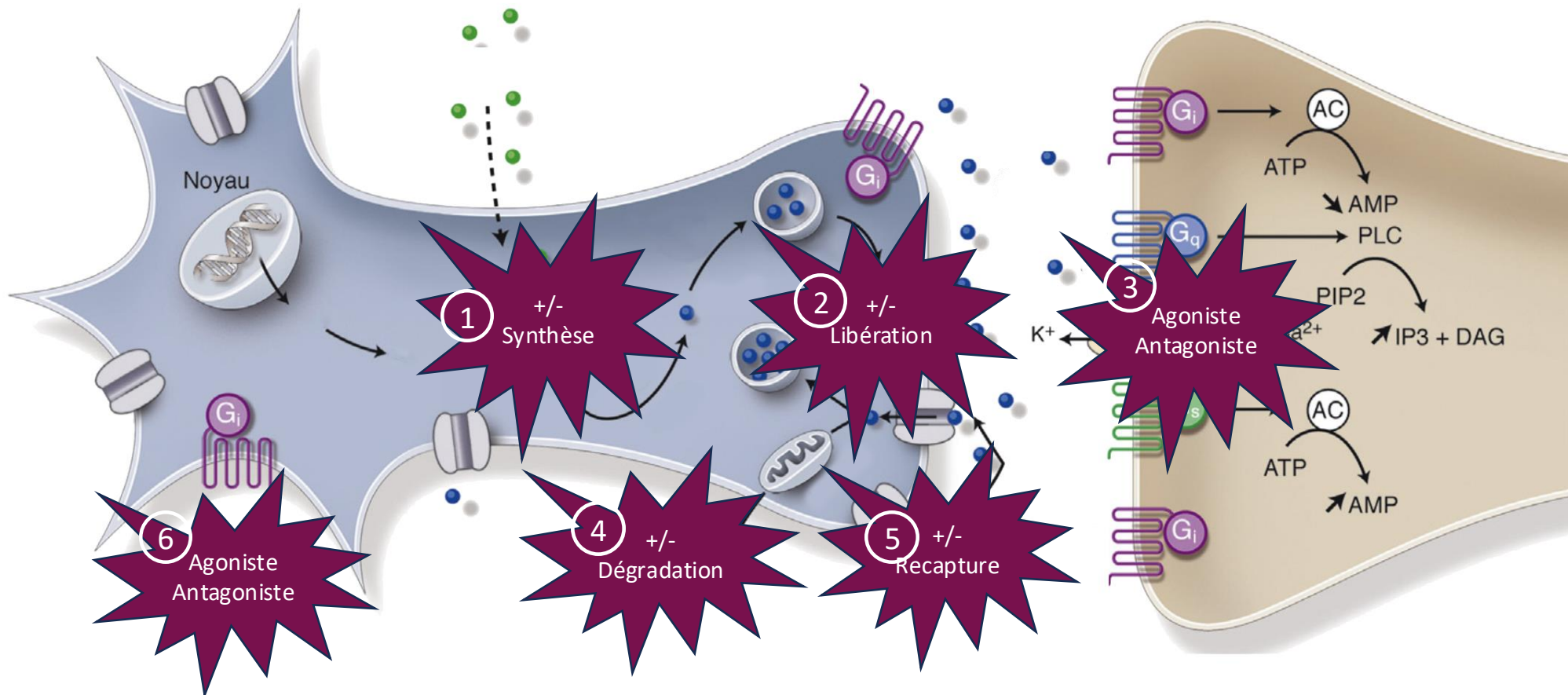
 tubéroinfundibulaire (A12) : prolactine

2. La pharmacologie du système DA

Comment moduler la neurotransmission?

Neurone présynaptique

Neurone postsynaptique

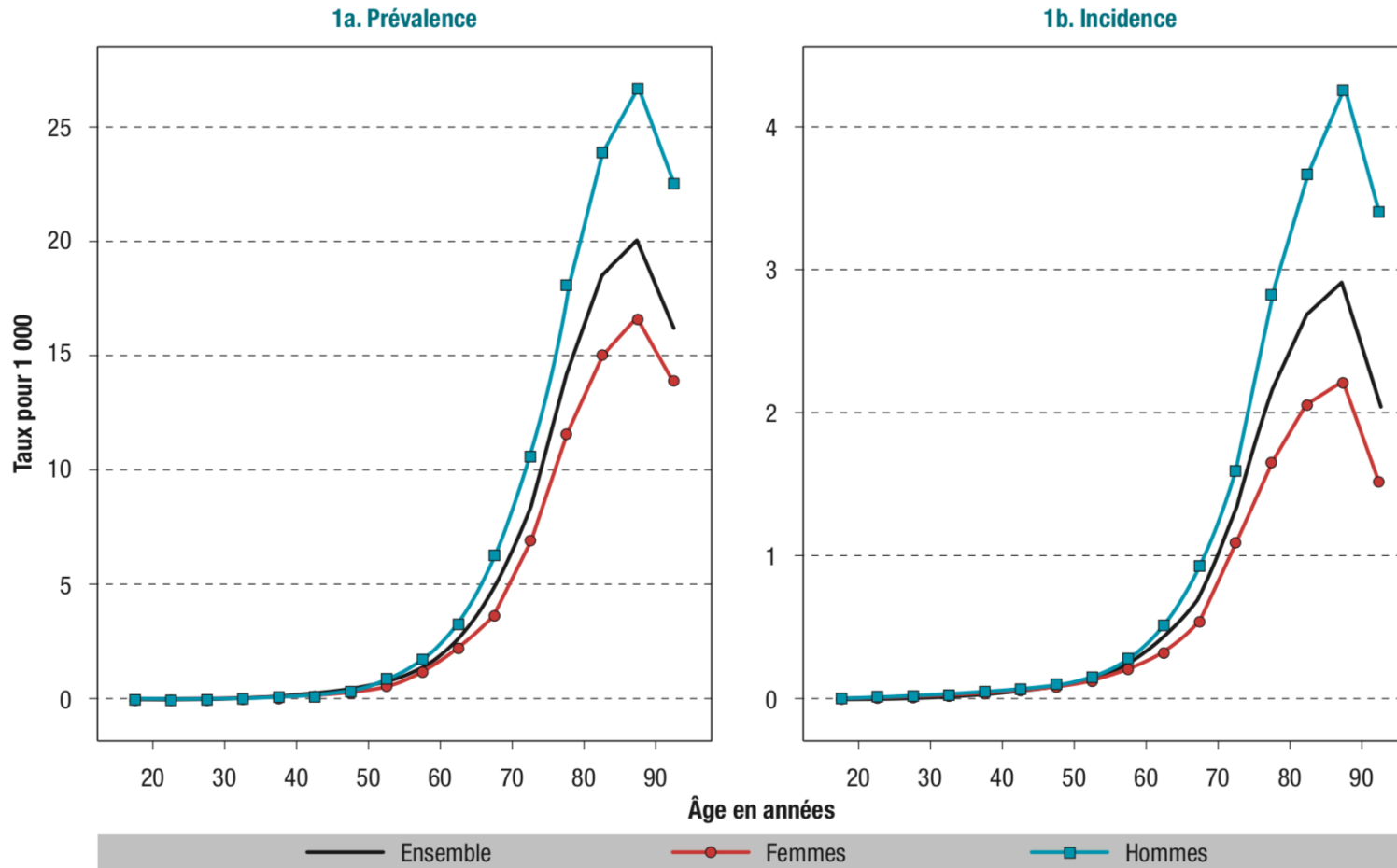


Maladie de Parkinson :

- Onset : Médiane à 60 ans
- Incidence : 60-140/100 000 chez les 70-79 ans
- Ratio Homme > Femme : 1.5-2
- Prévalence un peu plus importante dans les pays de l'Ouest (vs. Asie)
- 5% Formes non sporadiques, souvent précoces.
- Malgré la dopathérapie, évolution vers une incapacité physique et une détérioration mentale prononcées dans les 10 ans

Maladie de Parkinson : Epidemiologie

Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2015, par âge et sexe



Maladie de Parkinson : phases préclinique et prodromique

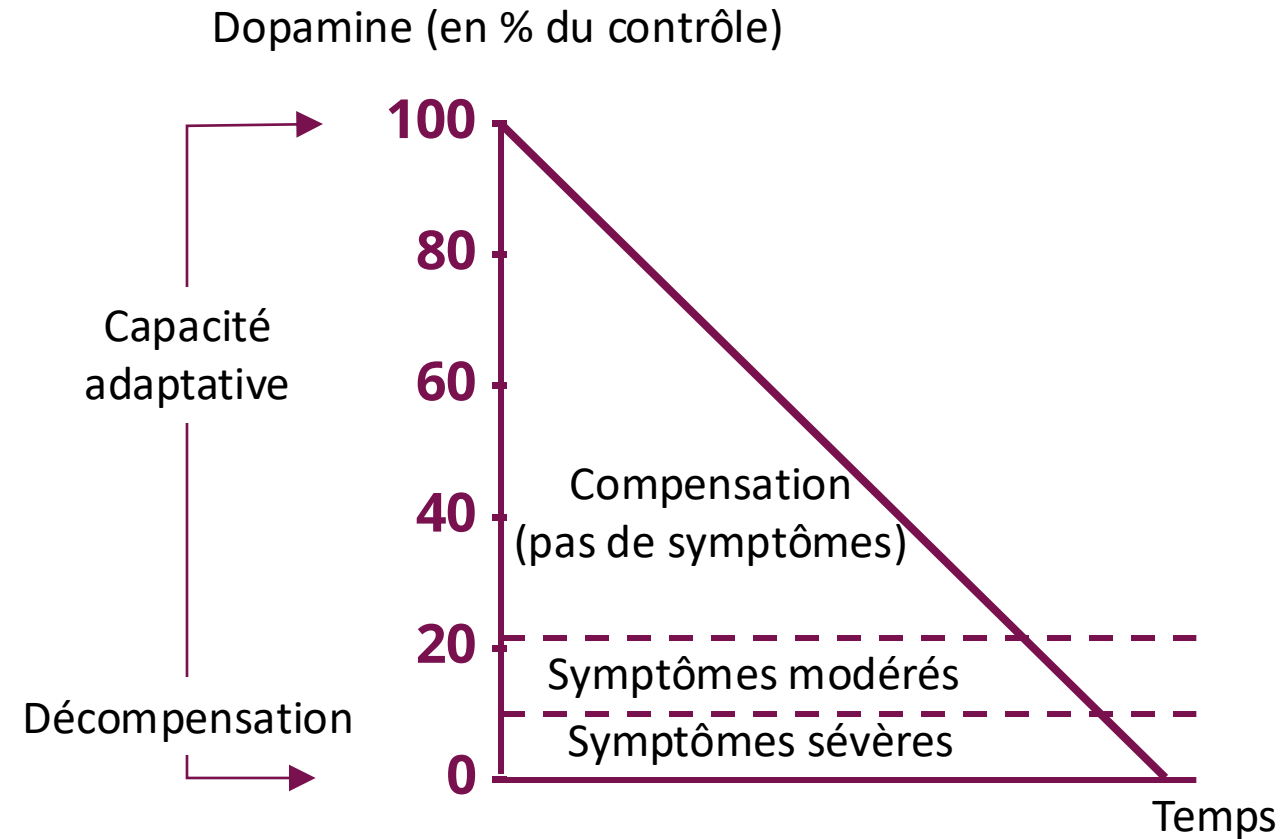
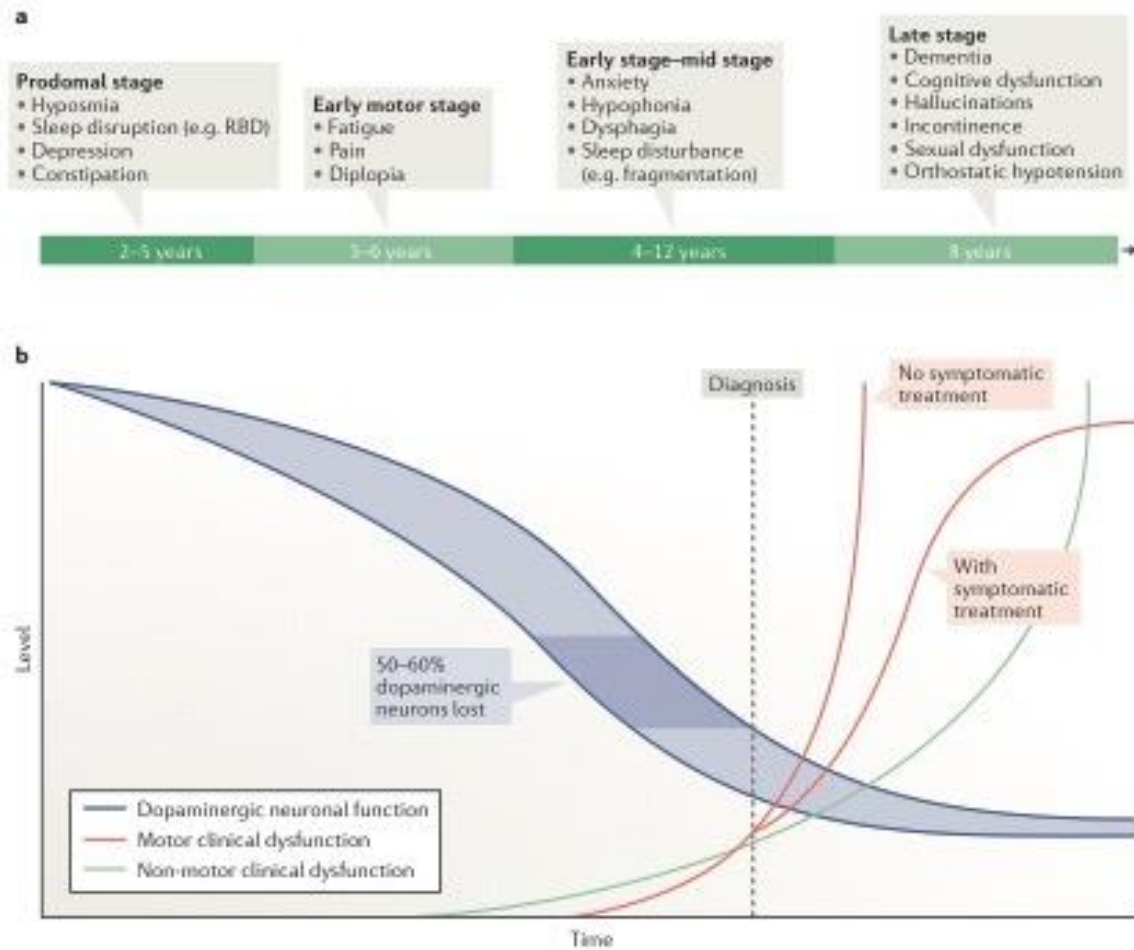
- ✓ Avant l'apparition des symptômes moteurs:
 - ✓ Phase préclinique: Dégénérescence neuronale asymptomatique
 - ✓ Phase prodromique:
 - ✓ Peut débuter jusqu'à 12-14 ans avant la pathologie
 - ✓ Pathologies du système nerveux périphérique, et du bulbe olfactif:
 - ✓ Hyposmie
 - ✓ Constipation
 - ✓ Altération de la phase REM du sommeil
 - ✓ Troubles anxio-dépressifs



Maladie de Parkinson : conséquences cliniques

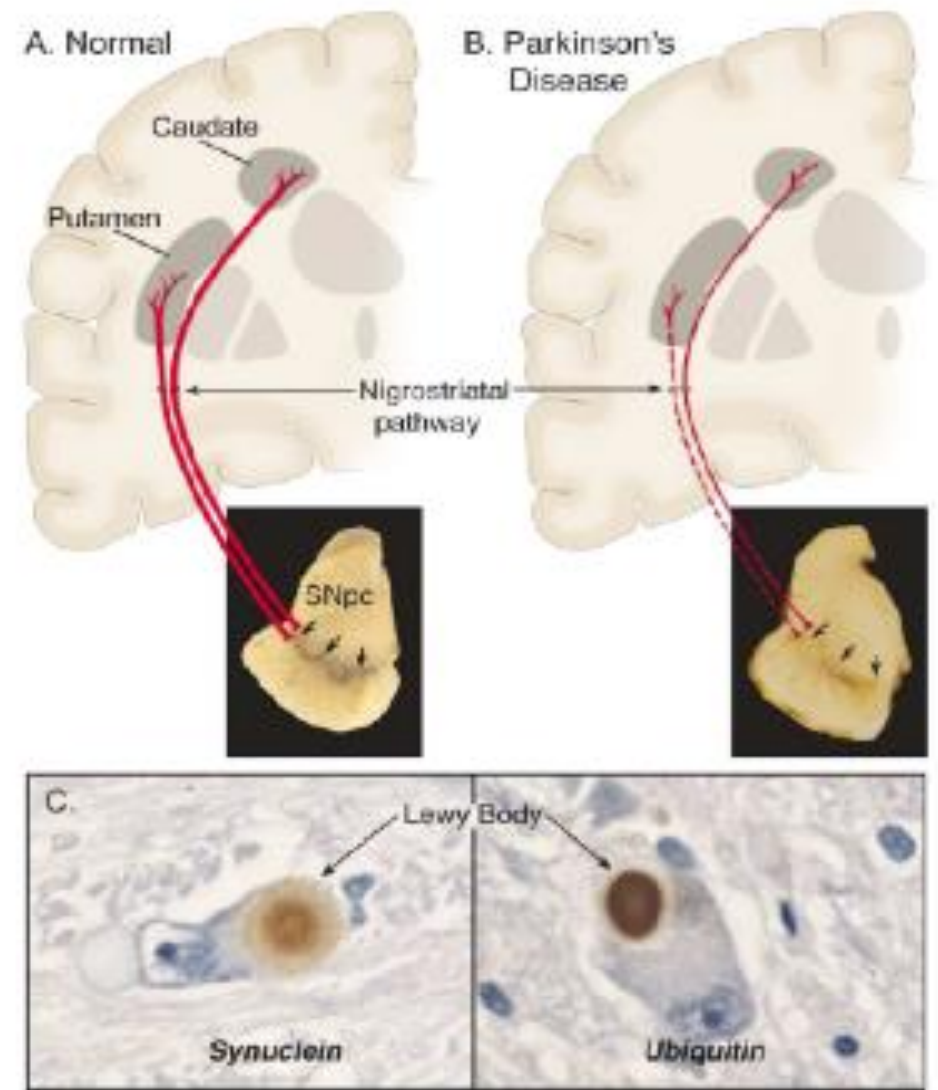
- ✓ Tremblement de repos
 - Résultant de la succession de phases d'activation et d'inhibition des motoneurones de 3 à 6 contractions / sec.
- ✓ Rigidité musculaire
 - Due à une hypertonie musculaire
- ✓ Bradykinésie / Akinésie
 - Disparition ou diminution des mouvements automatiques, des mouvements volontaires
- ✓ Freezing
- ✓ Des amas de protéines et de neurofilaments caractérisent une maladie classique (corps de Lewy)

2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)

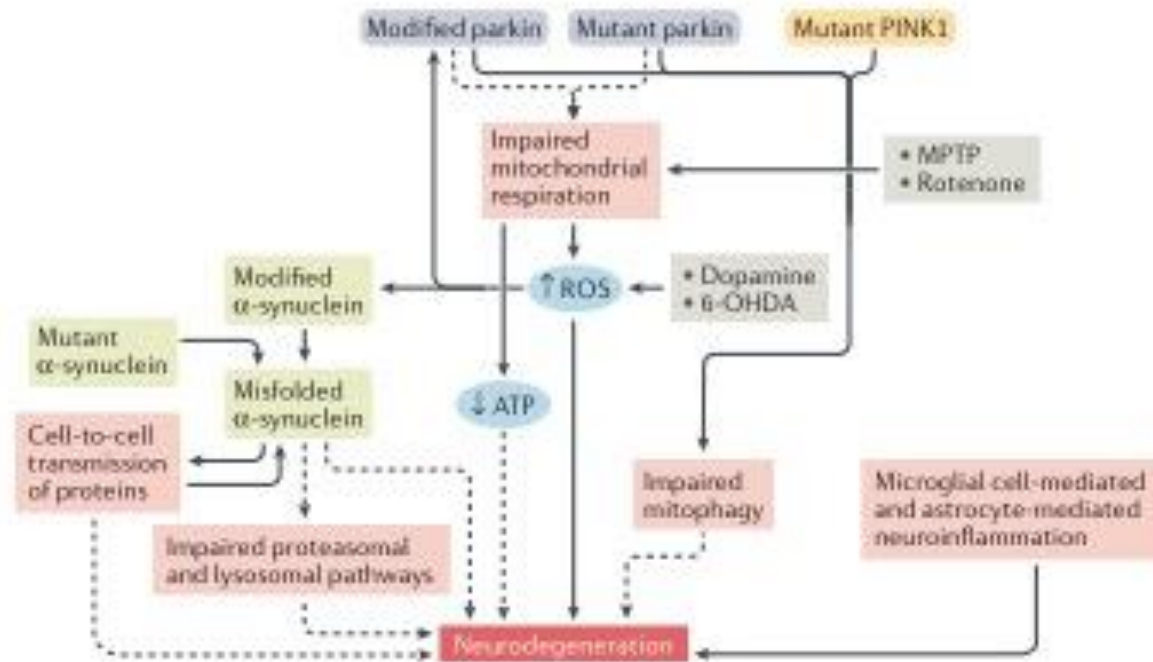


Maladie de Parkinson : Neuropathologie

- Perte de la partie pigmenté de la pars compacta de la substance noire:
 - ->contient les neurones DA qui synthétisent la neuromélanine
 - Perte des fibres immunoréactives à la Tyrosine hydroxylase (TH-ir+)



- ✓ Plusieurs causes étiologiques
 - ✓ Actuellement aucune cause unique reconnue
 - ✓ Plusieurs pistes: génétiques, environnementales et toxicologiques





① Par stimulation de la synthèse

- Apporter du précurseur
 - L-Tyr = NON!
 - L-Dopa

DCI	Spécialité
Levodopa	AUCUNE®
Levodopa	
Levodopa	



① Par stimulation de la synthèse : L-Dopa

- ✓ Traitement de référence. (300-1200mg/j)

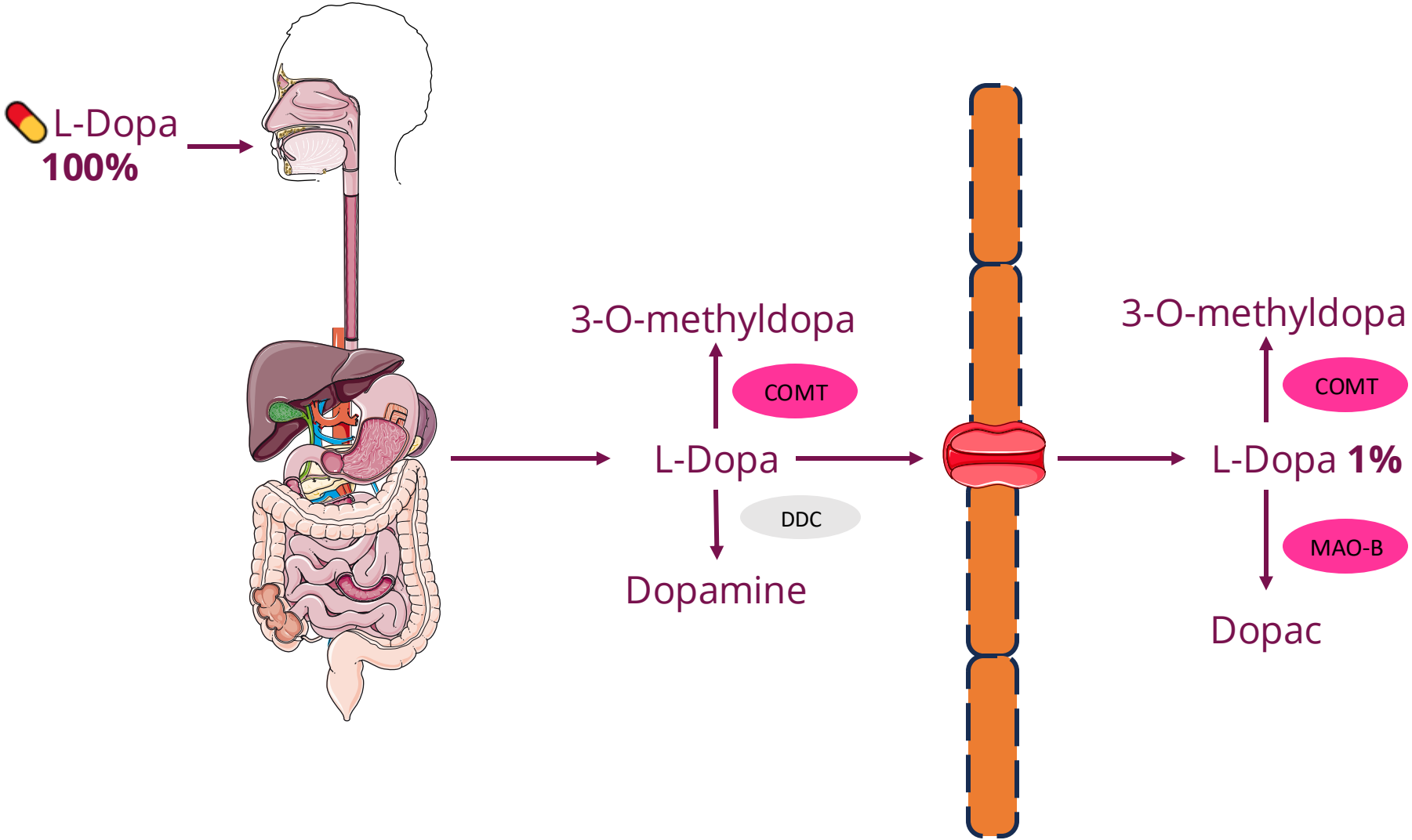
- ✓ $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de la L-DOPA courte (1,5 à 3h)

- ✓ Ce sont les neurones survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique

- ✓ Par leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de DA
 - Quand la perte neuronale devient critique, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation DA stable
 - Etat moteur du patient tend alors à suivre l'évolution de la concentration plasmatique en L-DOPA, et des troubles moteurs nouveaux apparaissent (fluctuation motrices, dyskinésie)

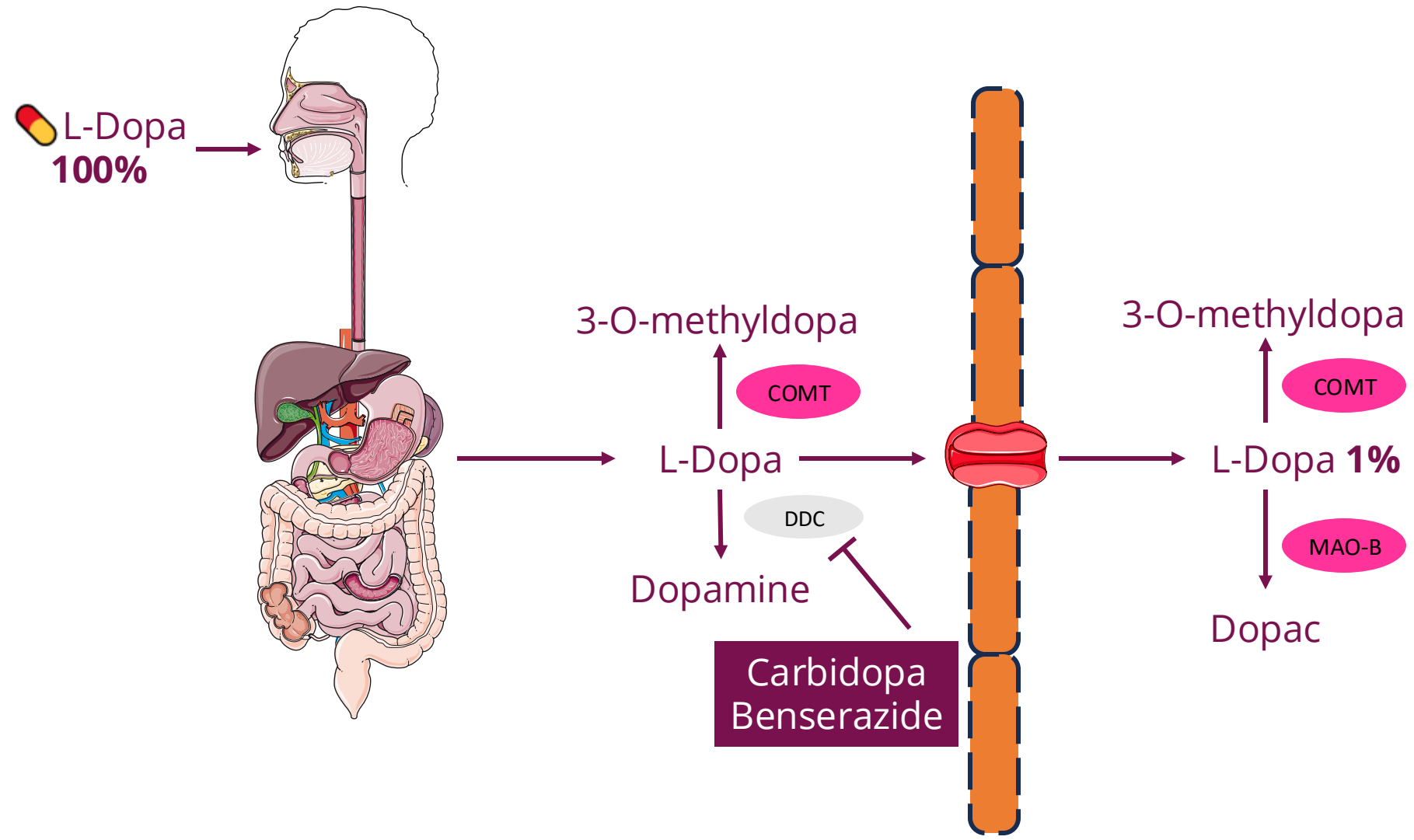


2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)



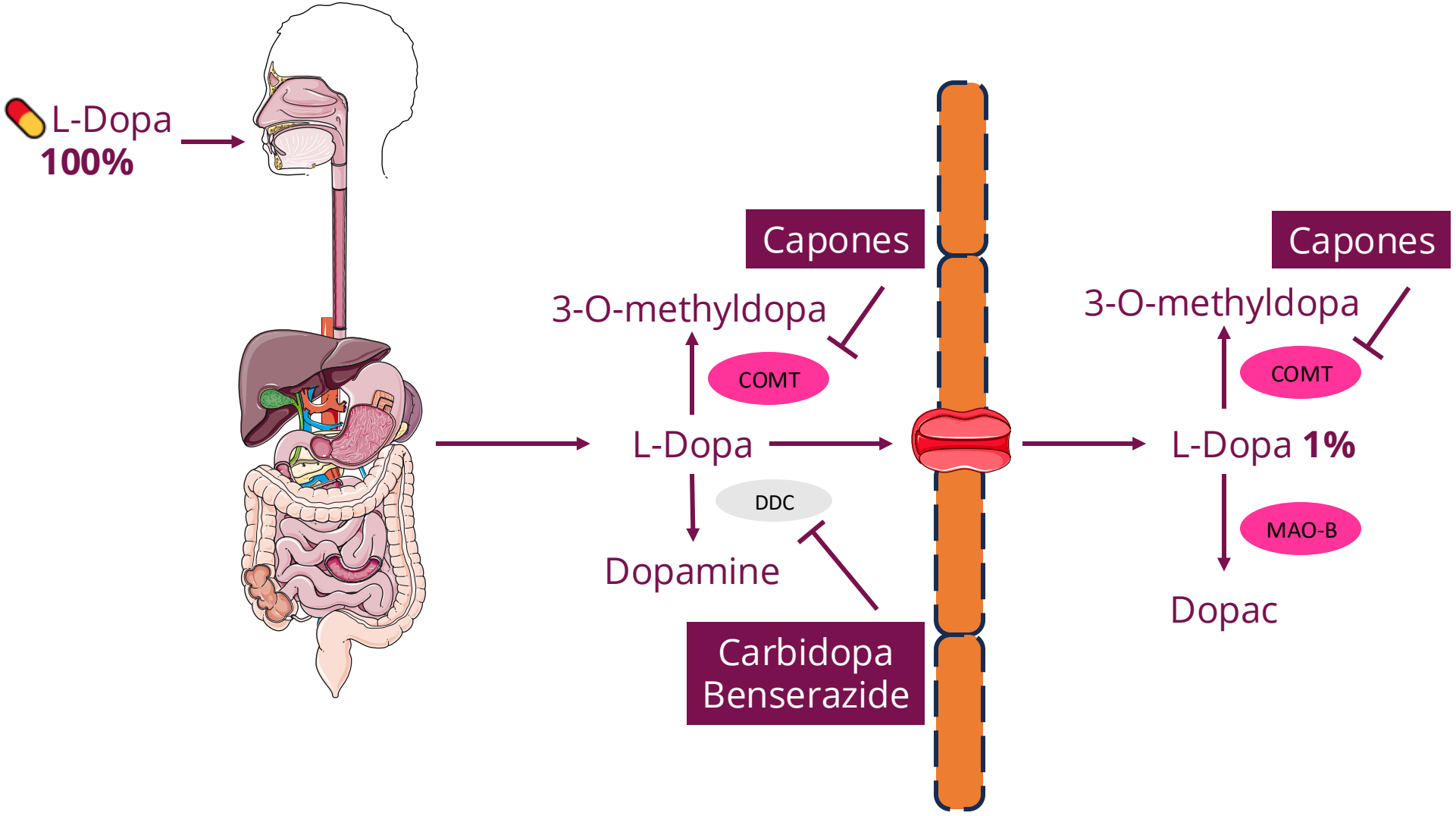


2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)



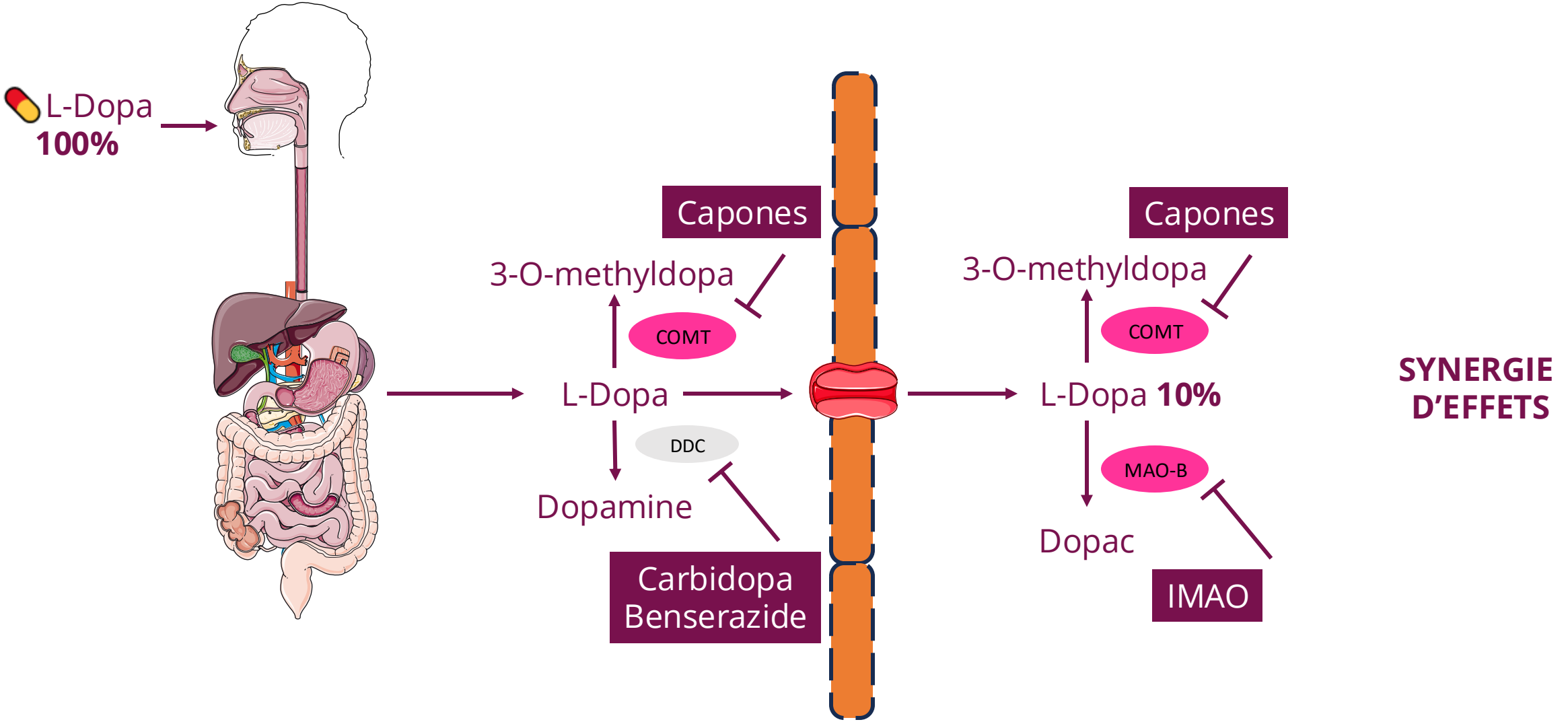


2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)





2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)





① Par stimulation de la synthèse

- Apporter du précurseur
 - L-Tyr = NON!
 - L-Dopa

DCI	Spécialité
Levodopa + benserazide	CORBILTA®, MODOPAR®
Levodopa + carbidopa	DUODOPA®, SINEMET®
Levodopa + carbidopa + entacapone	CORBILTA®, STALEVO®



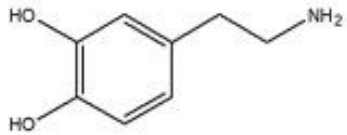
2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique

② Par stimulation de la libération

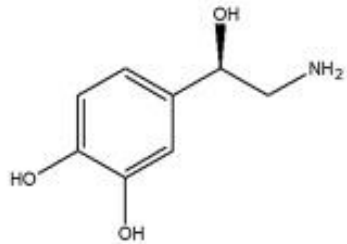
 PAS UTILISEES DANS PARKINSON 

• Les amphétaminiques

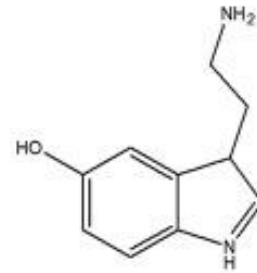
Amines biogènes



dopamine

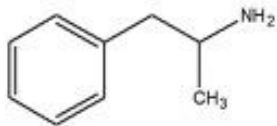


noradrénaline

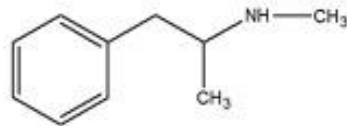


serotonine

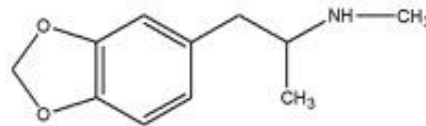
Amphétaminiques



amphétamine

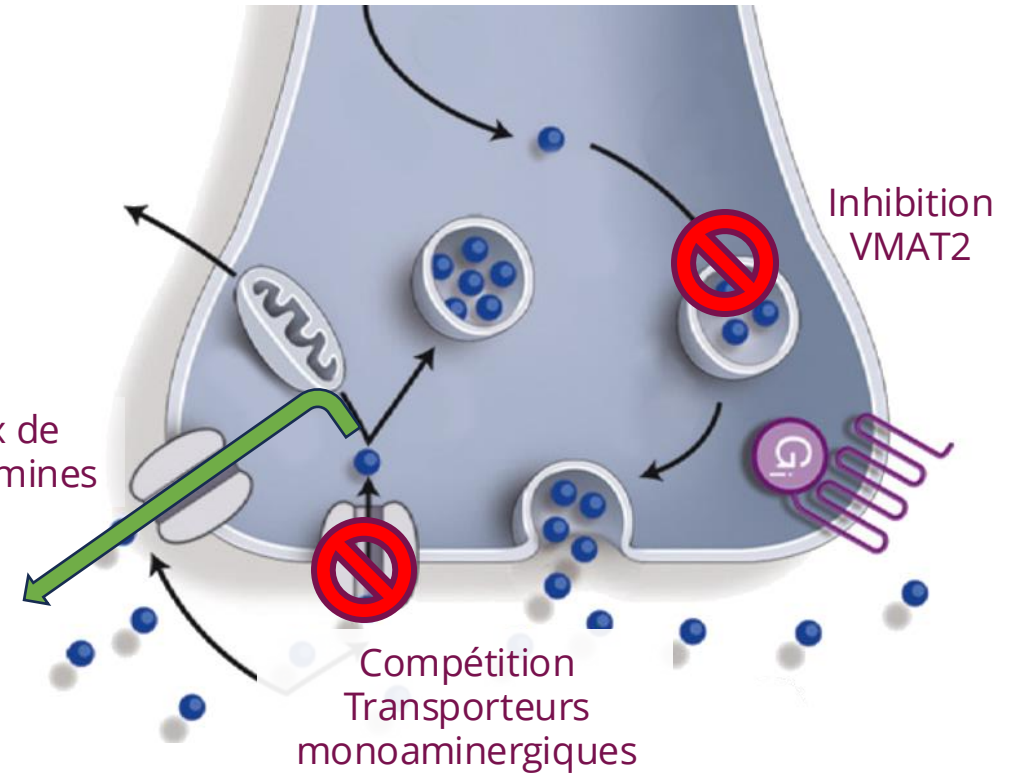


methamphétamine



3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA or "ecstasy")

Efflux de Monoamines



♥ 2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)

③ Par utilisation d'agonistes

	DCI	D1	D2	D3	Spécialité
Sélectif	Bromocriptine	+	+++		PARLODEL®
	Apomorphine	++	++		APOKINON® DOPACEPTIN®
	Pramipexole			+++	SIFROL® OPRYMEA®
Non sélectifs	Ropinirole		++	+++	ADARTEL®, REQUIP®
	Rotigotine	+	++	+++	NEUPRO®
	Piribedil		++	++	TRIVASTAL®



3 Par utilisation d'agonistes

	DCI	D1	D2	D3	Spécialité
Sélectif	Bromocriptine	+	+++		PARLODEL®
	Apomorphine	++	++		APOKINON® DOPACEPTIN®
	Pramipexole			+++	SIFROL® OPRYMEA®
Non sélectifs	Ropinirole		++	+++	ADARTEL®, REQUIP®
	Rotigotine	+	++	+++	NEUPRO®
	Piribedil		++	++	TRIVASTAL®



2.1 Je sais pas où ranger ça mais je vous en parle quand même

Autres traitements **NON-dopaminergiques**

DCI	M1	D2	multisite	Spécialité
Biperidene	antagoniste			AKINETON®
Trihexyphénidyle	antagoniste	Agoniste?		ARTANE® PARKINANE® TRIHXY®
Tropatépine	antagoniste			LEPTICUR®
Amantadine			antagonist of the NMDA-type glutamate receptor, increases dopamine release, and blocks dopamine reuptake.	MANTADIX®



Allez en ED pour découvrir leur mécanisme d'action



④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la COMT

MODOPAR® ou SINEMET® + un inhibiteur du catabolisme de la DA = **inhibiteur compétitif, réversible de la COMT**

DCI	Spécialité
Entacapone	COMTAN®
Tolcapone	TASMAR®

entacapone COMTAN® (pas utilisé seul)

*tolcapone TASMAR®

*Aucun n'inhibe totalement la COMT périphérique !

Effets Indésirables: diarrhée; dyskinésie; *toxicité hépatique.



④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la MAO-B

DCI	Spécialité	Sélectivité	Mécanisme d'action	
Rasagiline	AZILECT®	MAO-B	Irreversible	Parkinson
Selegiline	DEPRENYL®	MAO-B	Irreversible	Parkinson
Iproniazide	MARSILID®	IMAO-A & B	Irreversible	Dépression
Moclobemide	MOCLAMINE®	IMAO-A	Reversible	Dépression



↑ Augmentation des concentrations de DA



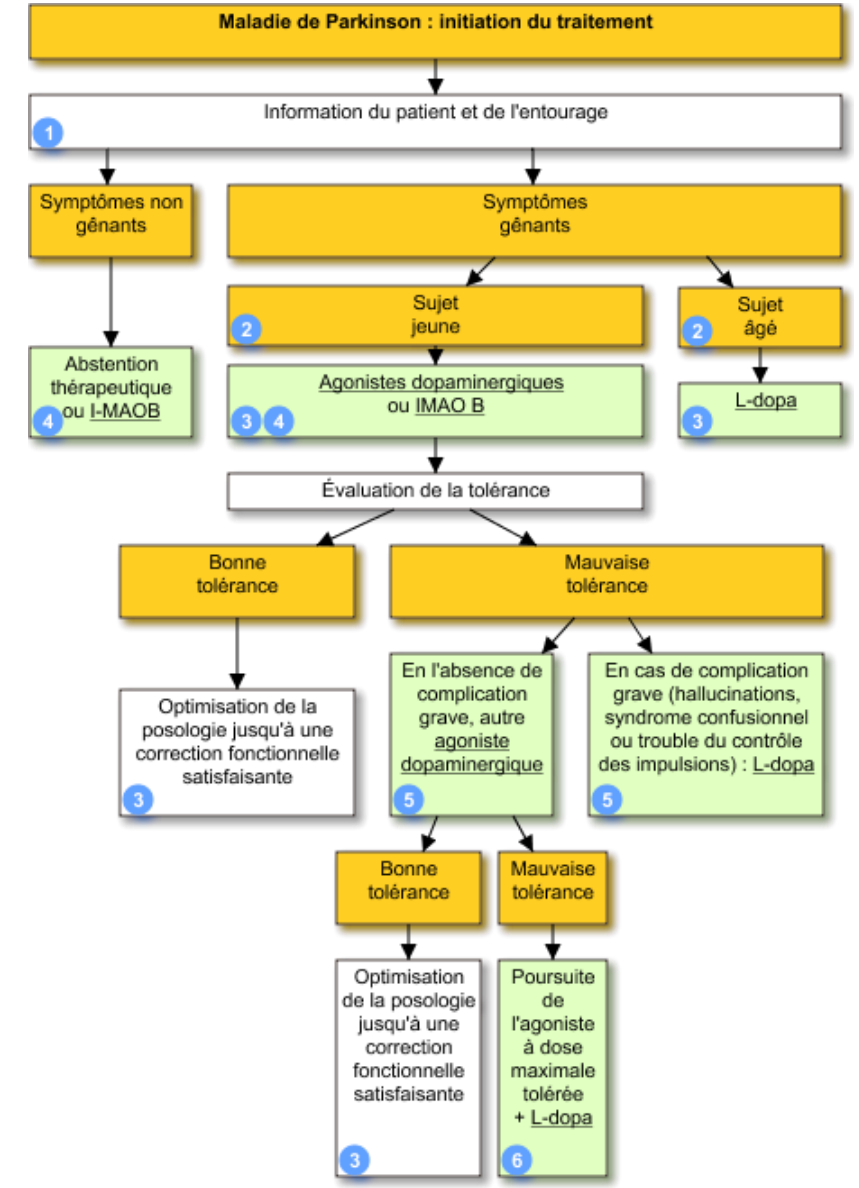
2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)

Recommandations guidées par:

- l'âge de début de la maladie
- le degré de gêne fonctionnelle, motrice du patient

- gêne minime: commencer le traitement avec **agoniste R-DA** seul ou avec IMAOB/ICOMTou anticholinergique (cf cours de V. Leblais)
- gêne + importante:
 - sujet jeune: **agoniste R-DA**
 - puis quand il/elle est plus âgé(e): **agoniste R-DA et DOPA-thérapie**

Utiliser la L-DOPA le plus tard possible !





5 Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de dopamine

DCI	Spécialité
Bupropion	ZYBAN®

INDICATION

aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac

Neurology®

The most widely read and highly cited
peer-reviewed neurology journal

BRIEF COMMUNICATION | August 1, 1984

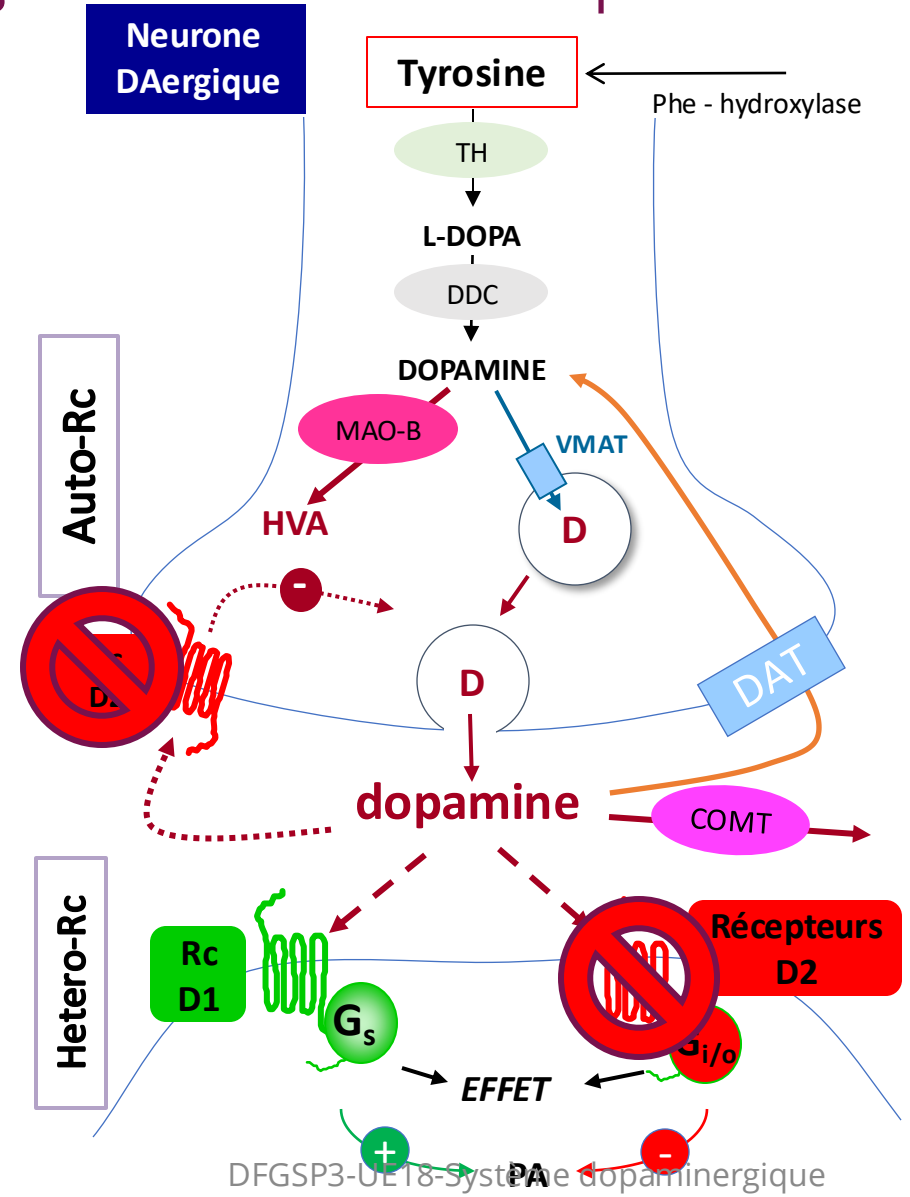
Bupropion in Parkinson's disease

Christopher G. Goetz, MD, Caroline M. Tanner, MD, and Harold L. Klawans, MD | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

August 1984 issue • 34 (8) 1092 • <https://doi.org/10.1212/WNL.34.8.1092>

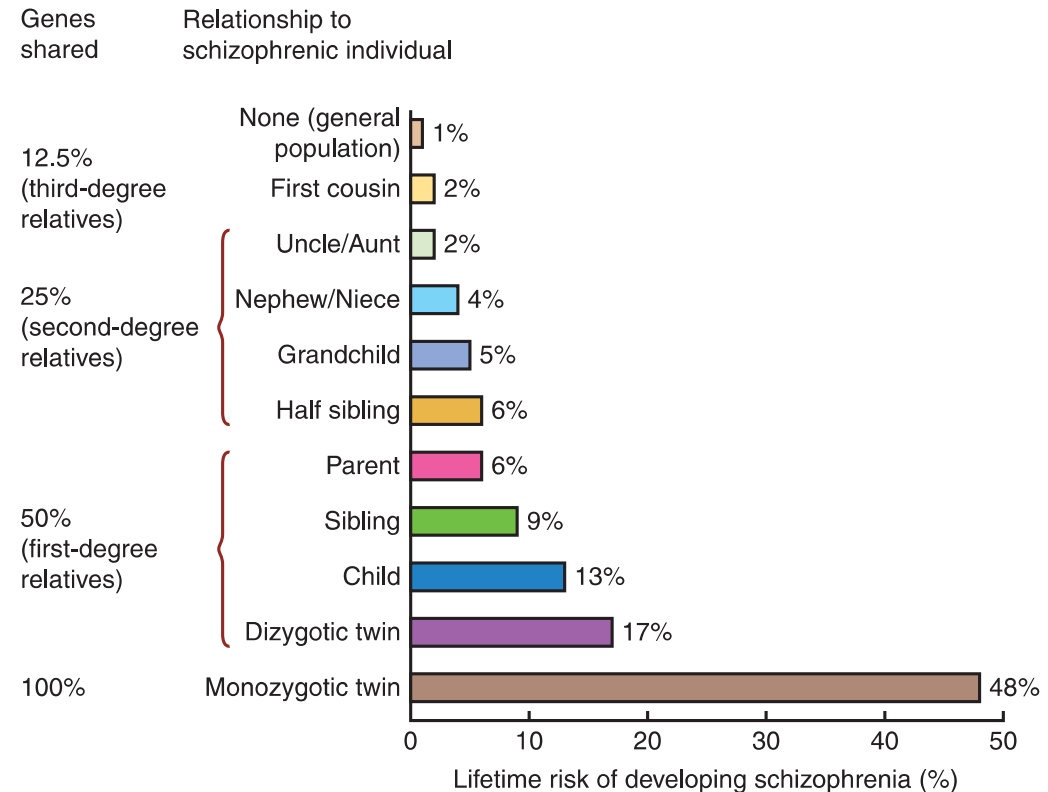
2.1 Molécules stimulant la neurotransmission dopaminergique (Parkinson)

6 Avec un antagoniste des autorécepteurs D2 : NON!!!

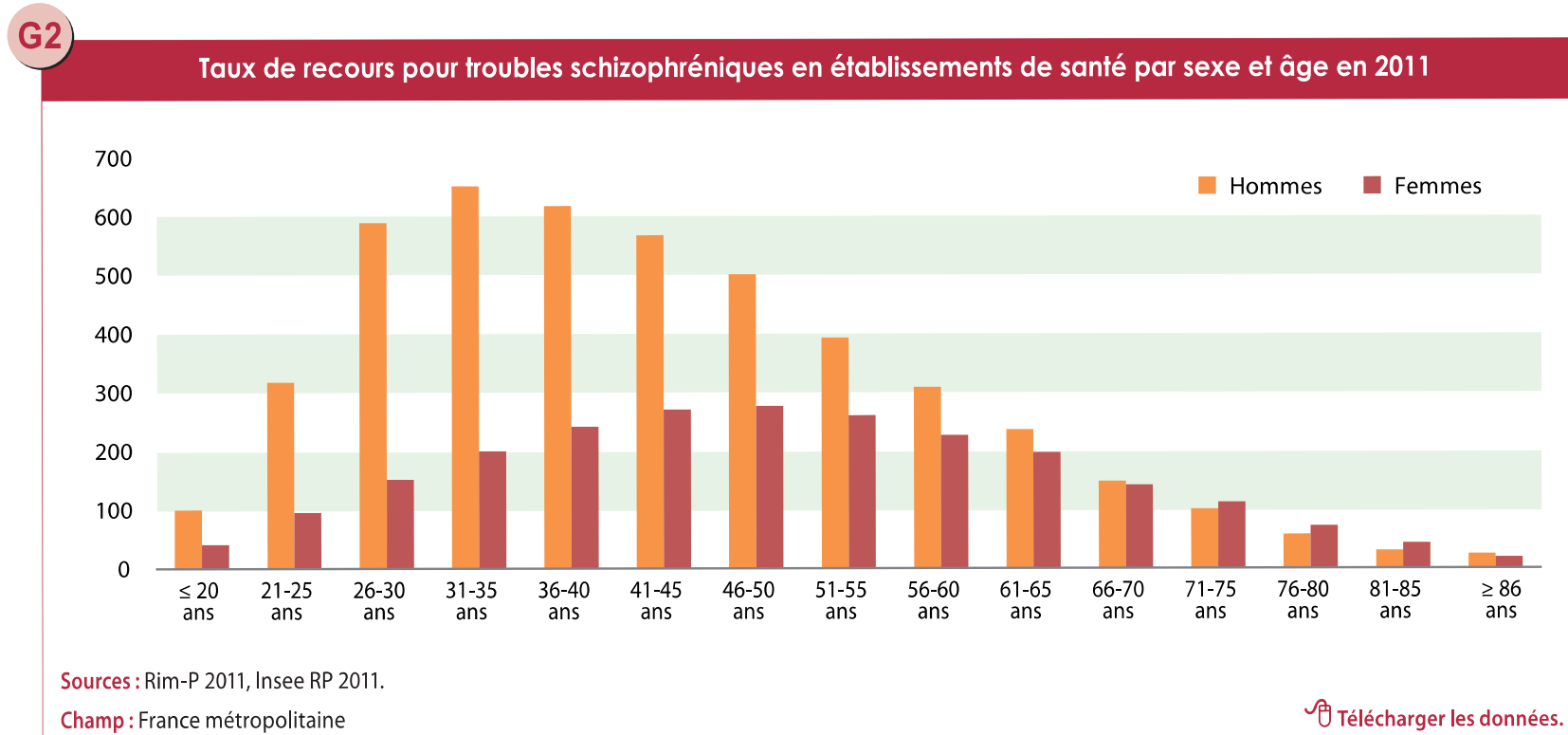


Schizophrénie : épidémiologie

- Onset : H: 23 ans, F: 28 ans
- Prévalence 0.5-1.5%
- Ratio Homme > Femme : 1.4
- Fort impact génétique

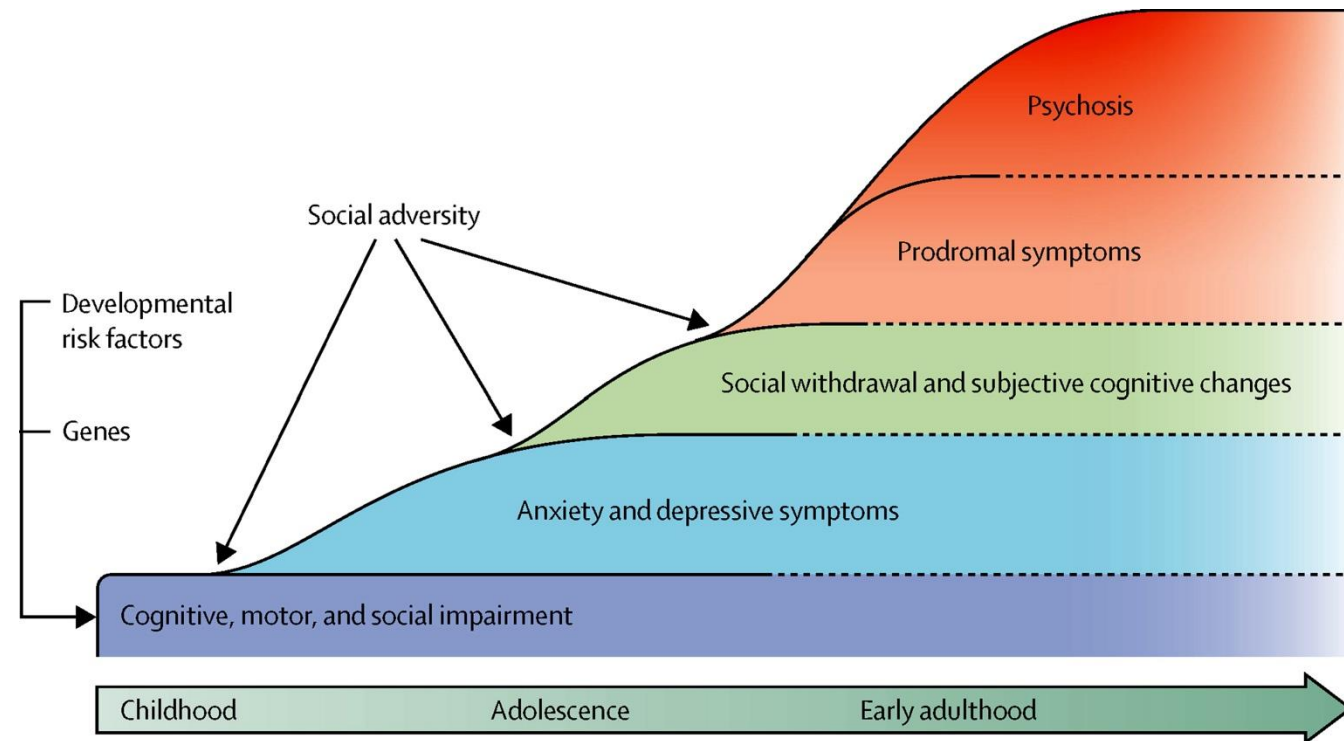


Schizophrénie : épidémiologie



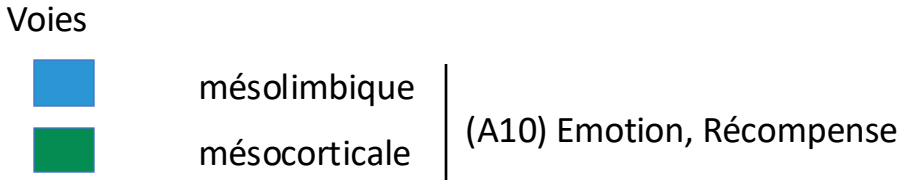
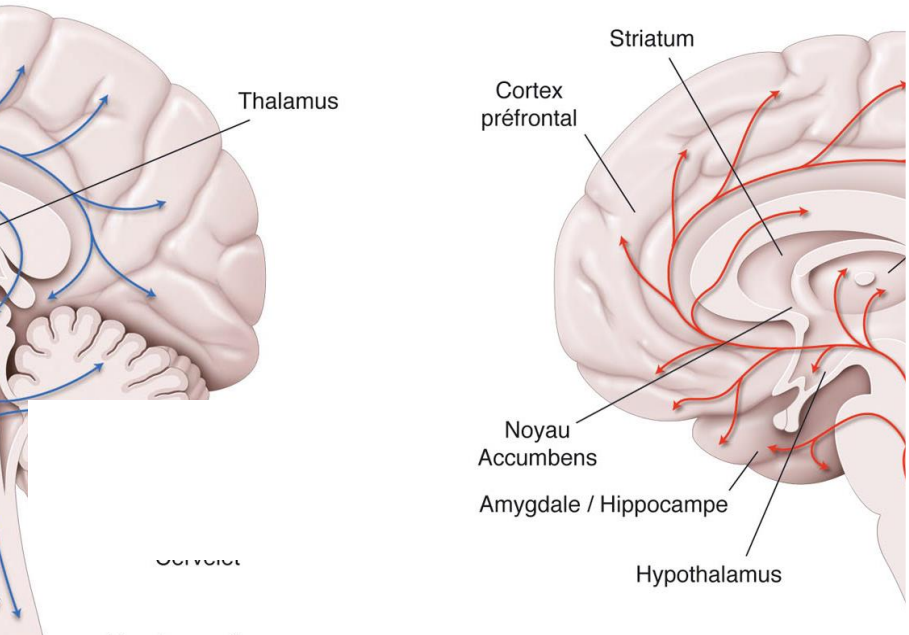
Schizophrénie : symptômes prodromaux

- Difficultés à étudier ou travailler
- Isolement social
- Excentricité
- Patients belligérants ou au contraire apparition d'un émoussement affectif





2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique (Schizophrénie)



- 3 clusters de symptômes principaux:
 - Les symptômes productifs (ou positifs):
 - Symptômes psychotiques de type hallucinations (auditives+++) et délires (paranoides+++).
 - Les symptômes déficitaires (ou négatifs)
 - Perte ou diminution importante des fonctions psychologiques : amotivation, asocialité, émoussement affectif, appauvrissement de la pensée et de la parole.
 - Les symptômes cognitifs
 - Déficit des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique

1940 phénothiazines = anti-histaminiques (anti-H1)

1950 synthèse de la chlorpromazine

1951 Henri Laborit: constate ses effets sédatifs

1952 Jean Delay & Pierre Deniker: 2 psychiatres l'ayant utilisé dans les psychoses. Un essai clinique chez n = 38 patients

Fin 1952 chlorpromazine (LARGACTIL®)
antagoniste des R-D2-like

Conséquence: **1955** dans le monde, 5 millions de patients ont reçu de la chlorpromazine

1975 efficacité clinique des antipsychotiques est liée à leur affinité (Ki) pour les R-D2 (*Seeman & Lee, 1975*)



2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique (Schizophrénie)

De la Pharmacologie est née l'HYPOTHESE de l'origine de la schizophrénie: déséquilibre de la transmission DA-ergique corticale entre 2 voies

. **Hyperactivité méso-limbique A10 (↗):** *hallucinations auditives, troubles de la pensée, délires,symptômes productifs (>0)*

⇒ **il faut ↘DA dans ce circuit neuronal**, et donc utiliser un **antagoniste** des **R-D2** post-synaptiques (= situés sur des neurones non DA-ergiques)

. **Hypoactivité méso-corticale A10 (↘):** *perte de motivation, détachement émotionnel,..... symptômes déficitaires (<0)*

Donc : il faut ↗DA dans ce circuit neuronal, et donc utiliser un **antagoniste** des **autoR-D2** présynaptiques (= situés sur des neurones DA-ergiques)

Comment faire?

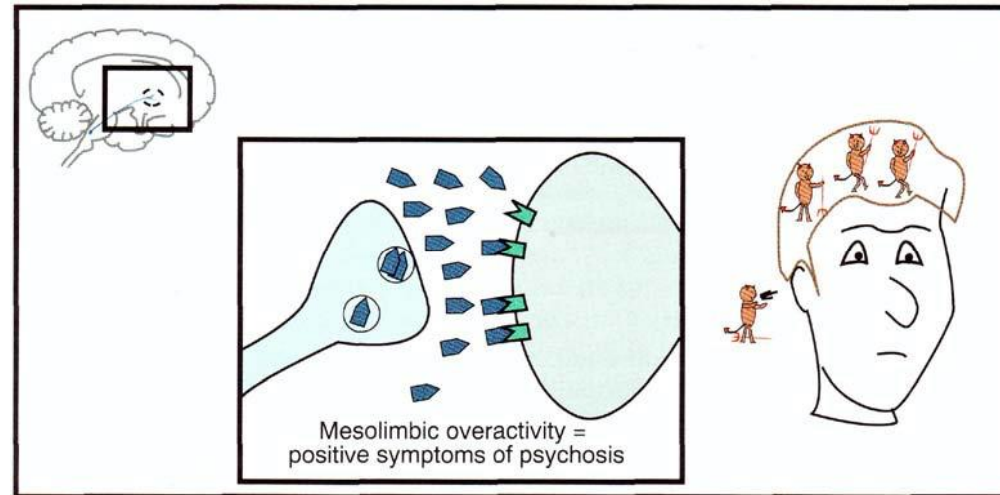
- Adapter la posologie d'*halopéridol*: *Hypothèse de Howes et al., (2015)*
à dose faible: *RD2(-) pré-synaptique*; à dose forte: *RD2(-) post-synaptique*;

- Neuroleptiques de 2^{ème} génération, antagoniste R-D2 **et** R5-HT2A



. **Hyperactivité méso-limbique A10 (↗): hallucinations auditives, troubles de la pensée, délires,symptômes productifs (>0)**

⇒ **il faut ↘DA dans ce circuit neuronal**, et donc utiliser un **antagoniste des R-D2 post-synaptiques** (= situés sur des neurones non DA-ergiques)





3 Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

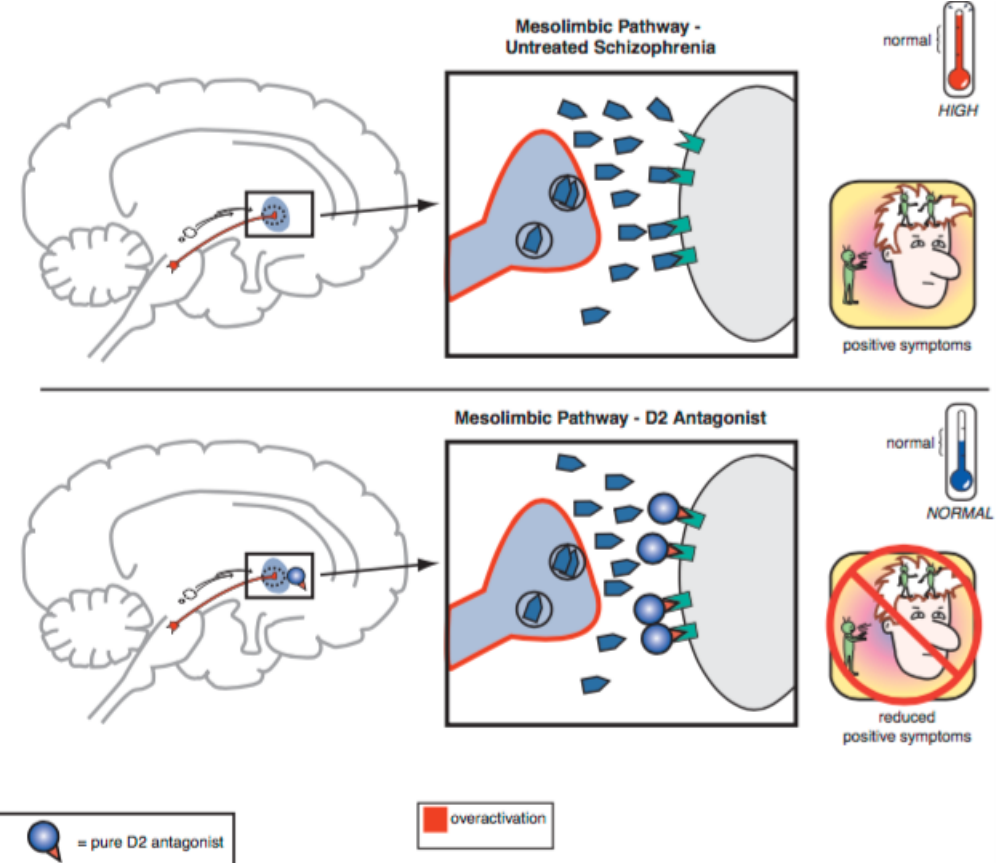
Neuroleptiques de 1^{ère} génération:

- classés selon leur structure chimique.

① Phénothiazines

passant la BHE (*Expérience: vomissements induits par un agoniste R-DA l'apomorphine = bloqués par ces neuroleptiques*)
Chef de file = **chlorpromazine**

DCI	Spécialité
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Levopromazine	NOZINAN®
Cyamépromazine	TERCIAN®





3 Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

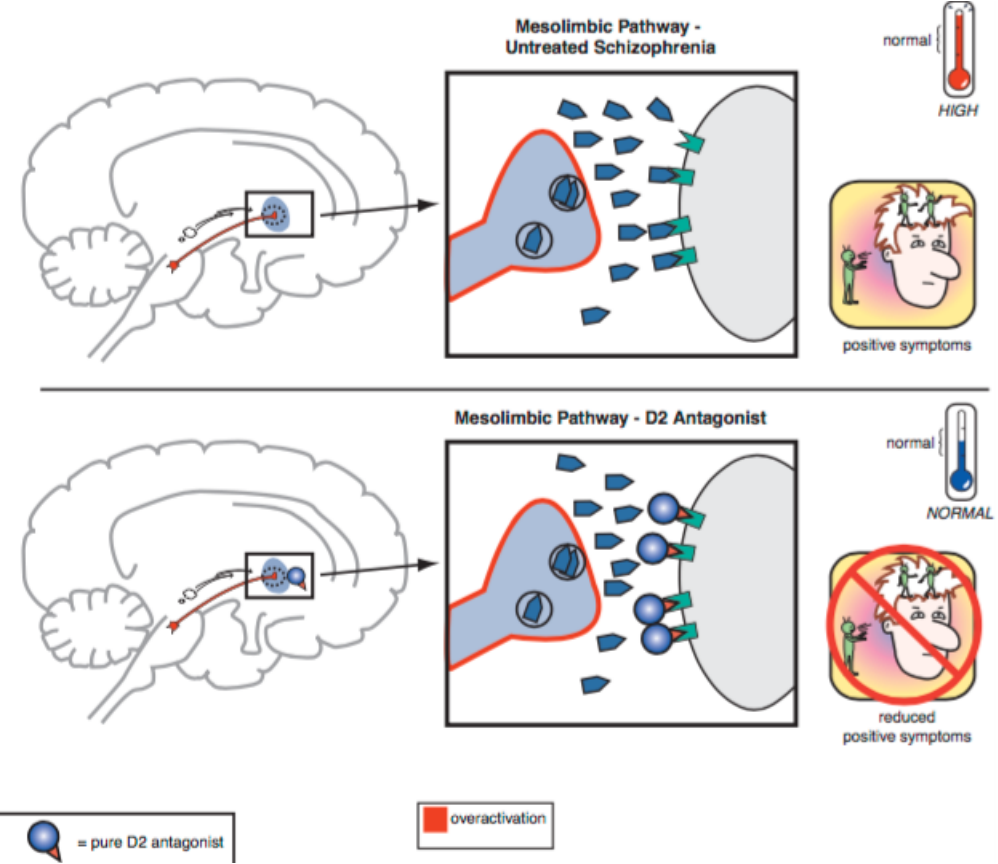
Neuroleptiques de 1^{ère} génération:

- classés selon leur structure chimique.

② Butyrophénones

(antagonistes R-D2
pré-synaptique à faible dose)
Chef de file = **halopéridol**

DCI	Spécialité
Haloperidol	HALDOL®





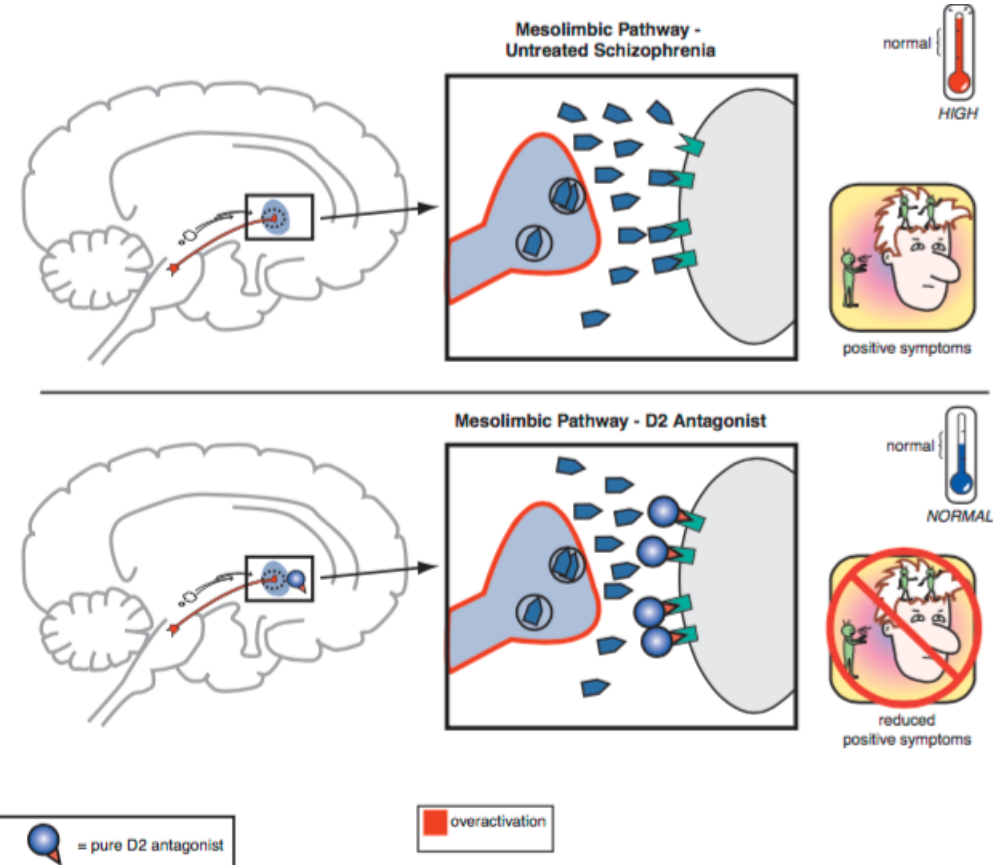
3 Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

Neuroleptiques de 1^{ère} génération:

- classés selon leur structure chimique.
- ont tous les mêmes **Effets Indésirables**:

1. **moteurs** (effets « *extrapyramidaux* » ou « *troubles pseudo-parkinsoniens* ») = *réversibles* à l'arrêt du traitement !

2. **endocriniens** (↑ prolactinémie, galactorrhée, gynécomastie, ↓ libido).





3 Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

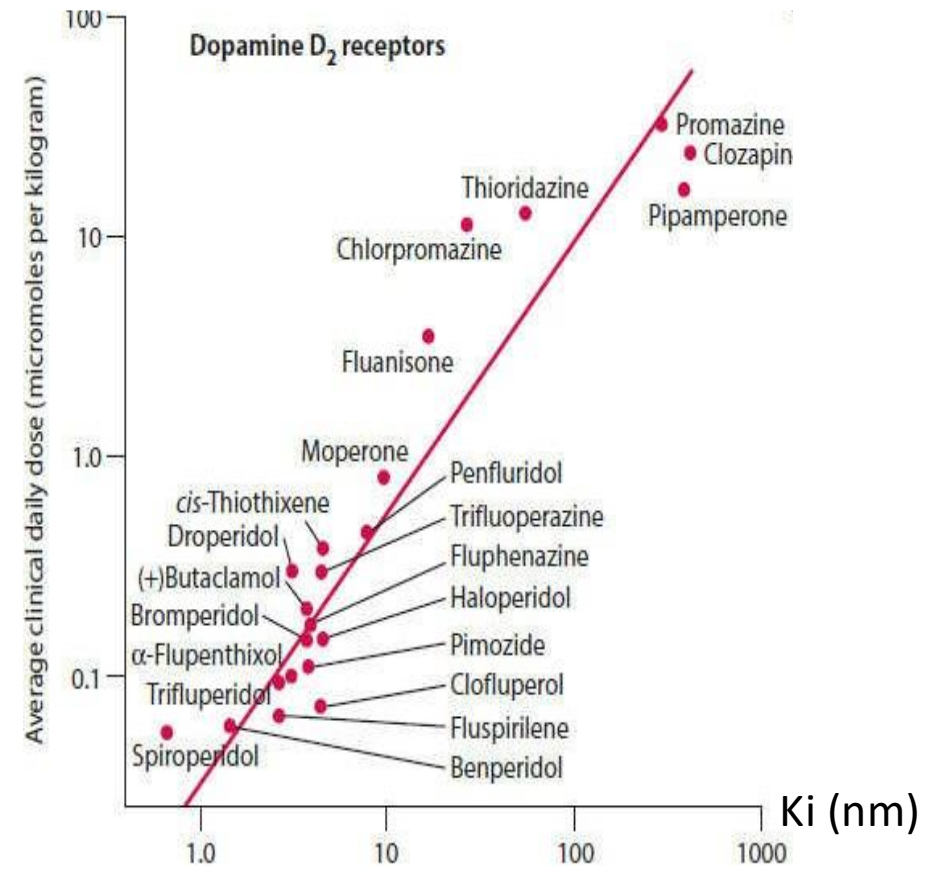
Neuroleptiques de 1^{ère} génération:

- classés selon leur structure chimique.
- ont tous les mêmes **Effets Indésirables**:

1. moteurs (effets « *extrapyramidaux* » ou « troubles *pseudo-parkinsoniens* ») = *réversibles* à l'arrêt du traitement !

2. endocriniens (↑ prolactinémie, galactorrhée, gynécomastie, ↓ libido).

➤ Efficacité Clinique d'un neuroleptique, quand son affinité (Ki, pKi) pour R-D2 ➤





③ Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

  Syndrome malin des neuroleptiques: fréquence <3% !

- POSSIBLE pour tous les neuroleptiques (1960 Jean Delay) -
caractérisé par perte de conscience, hyperthermie (fièvre > 38 °C),
rigidité musculaire, sueur, tremblements, incontinence, etc.... trouble
du système nerveux autonome
 - imprévisible, rare mais potentiellement fatale
 - durée: qqs heures à qqs jours
- TRAITEMENT: arrêt des neuroleptiques, hospitalisation en réanimation



③ Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

2- Neuroleptiques « atypiques » (1985), dits « de 2^{ème} génération »

Antagonistes **R5-HT2A** et R-D2

améliorent les symptômes productifs (>0) **ET** les symptômes déficitaires (<0) de la schizophrénie.

Hypothèse: origine des **symptômes négatifs** = *hypo*-activité des neurones DA **mésocorticaux** (A10) et des **R-D1/R-D2 et R5-HT2A**

DCI / Spécialité	Ki D2	Ki 5-HT2A	Neuroleptique de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} génération?
1952 haloperidol HALDOL®	2	118 à 5500	1 ^{ère}
1991 clozapine LEPONEX®	430	9 à 15	2 ^{ème}
1996 olanzapine ZYPREXA®	72	5 à 14	2 ^{ème}
1995-97 risperidone RISPERDAL®, SYMBYAX®	5	0,4 à 41	2 ^{ème}




③ Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

2- Neuroleptiques « atypiques » (1985), dits « de 2^{ème} génération »

Antagonistes **R5-HT2A** et R-D2

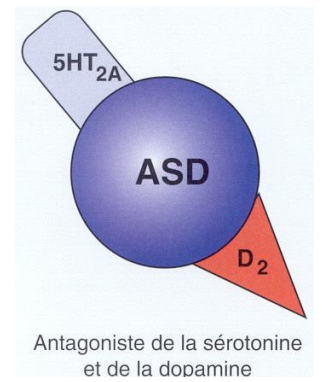
= **antagoniste des R5-HT2A** (*meilleure affinité*) > R-D2 (Ritchland et al., 2007)

- Pas plus efficaces que les neuroleptiques de 1^{ère} génération sur les symptômes productifs de la schizophrénie
- Efficaces sur les symptômes déficitaires....un peu !
-  Moins d'effets indésirables 'extrapyramidaux' et endocriniens
- aripiprazole, quétiapine: effets indésirables particuliers !!
surveiller l'apparition **d'effets indésirables** cardiovasculaires et **métaboliques**
(hyperlipidémie, obésité, diabète de type 2)



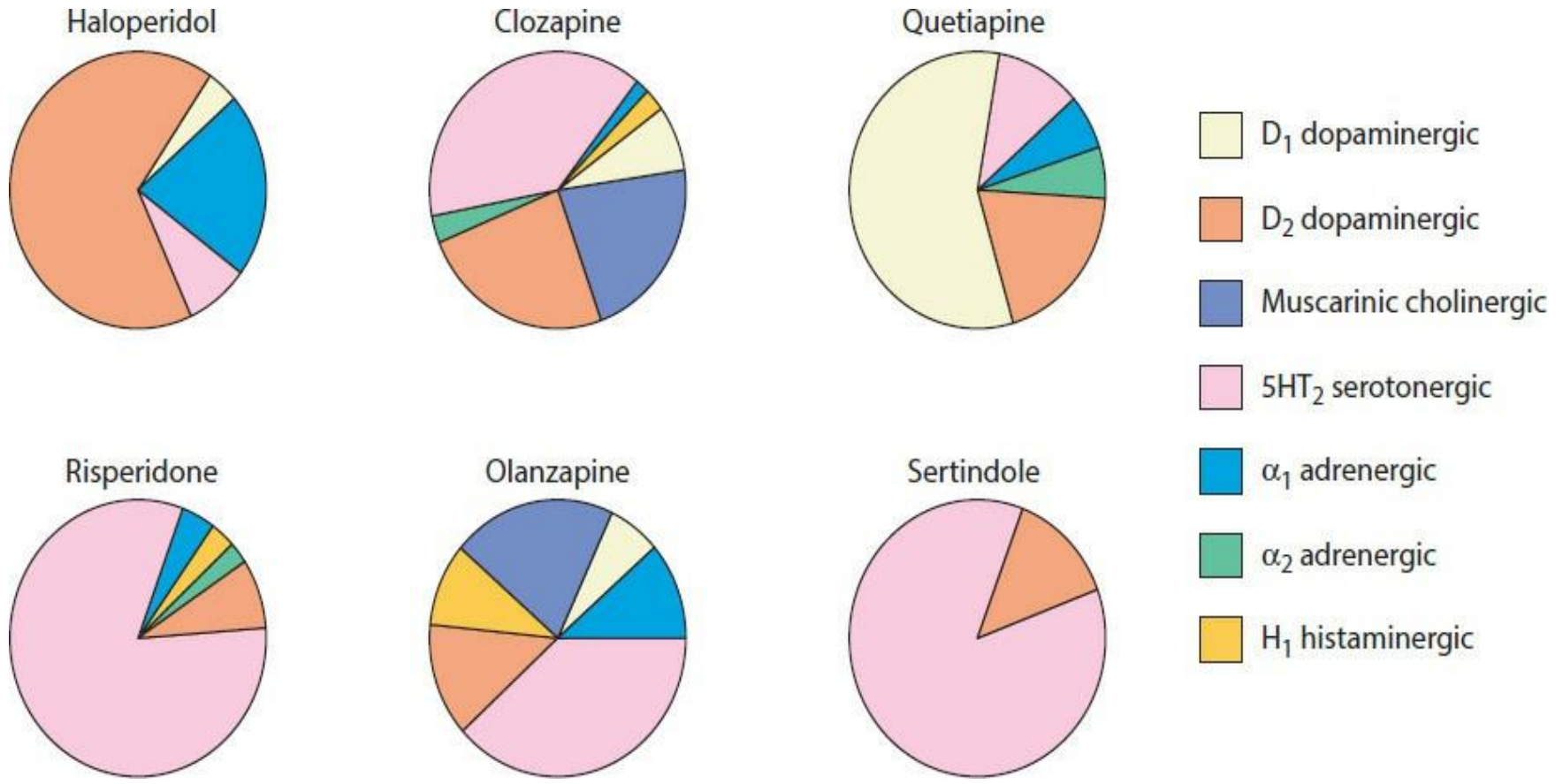
2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique (Schizophrénie)

	Typiques	Atypiques
Cibles pharmacologique	Antagoniste D2 (pas de sélectivité pré/post-S)	Antagoniste 5HT2A/D2 (affinité 5HT2A>D2) (sélectivité pré/post-S selon la dose)
Exemple	Halopéridol	Clozapine
Effets thérapeutiques	Symptômes productifs (D2 post-S)	Symptômes productifs (D2 post-S) Symptômes déficitaires (5HT2A/Pré-S D2)
Effets indésirables	Dépendent des voies A9, A10, A12	Réduction des effets indésirables



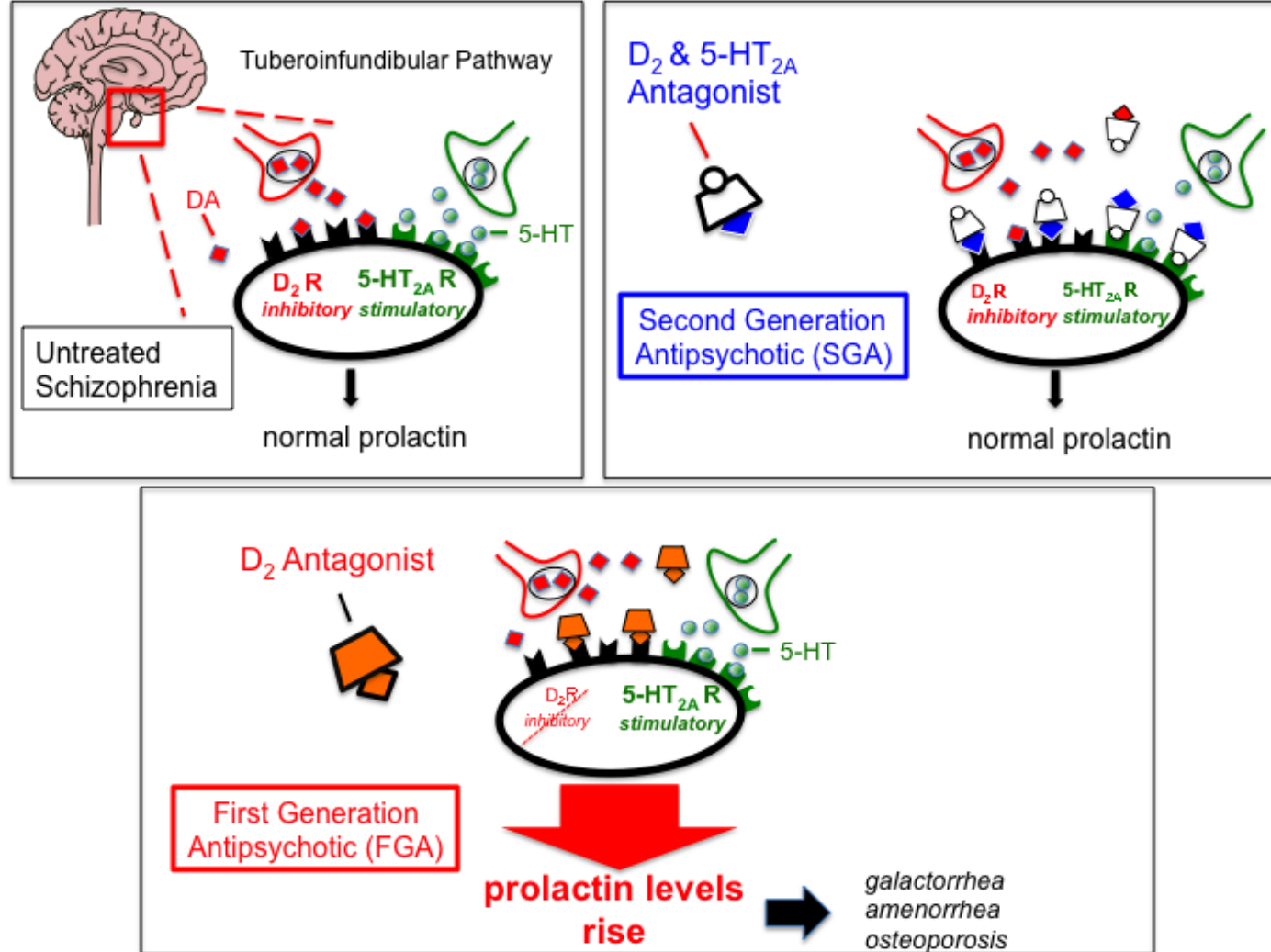


Différences entre neuroleptiques (antipsychotiques) typiques et atypiques





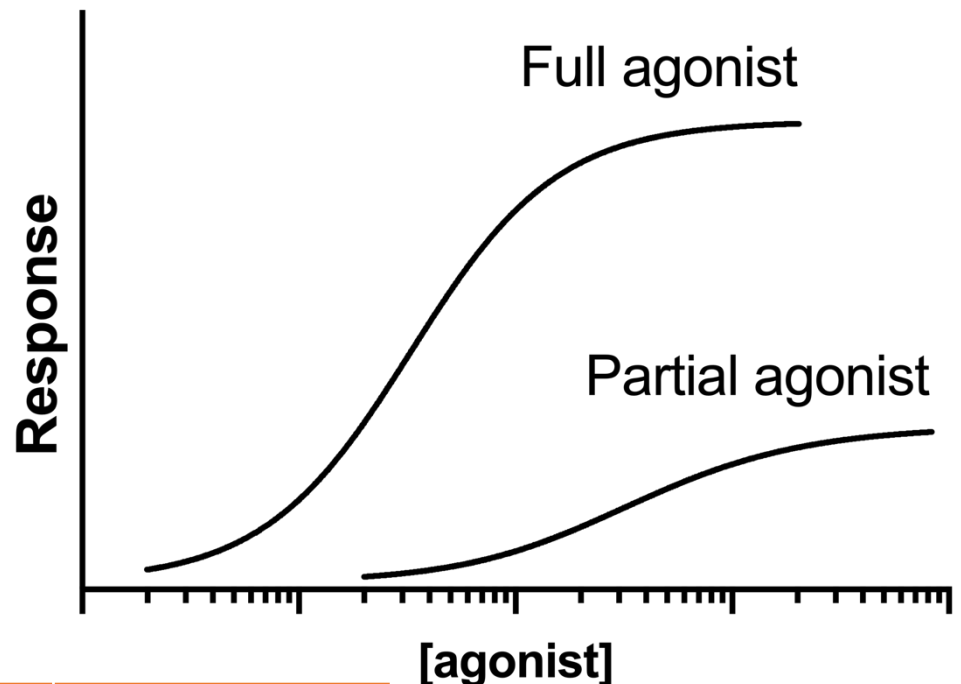
Hyperprolactinémie sous antipsychotiques





3 Par utilisation d'agonistes D2/D3 **AGONISTES PARTIELS!!!**

2- Neuroleptiques « atypiques »



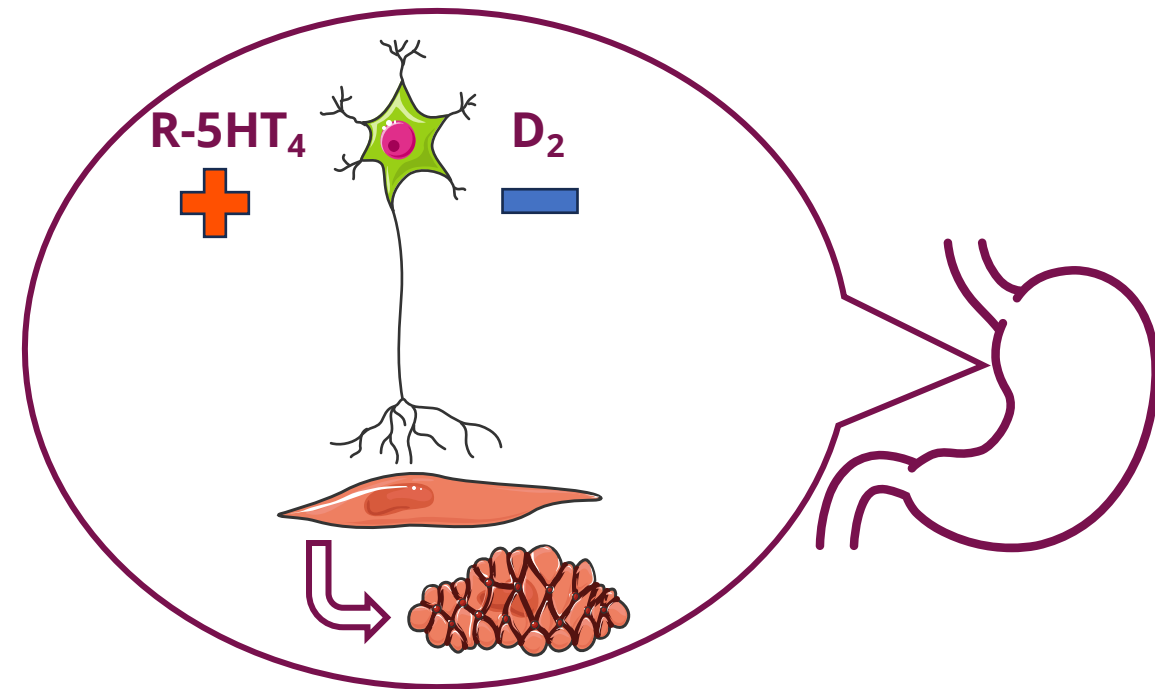
DCI	Spécialité
Aripiprazole	ABILIFY®



2.2 Molécules inhibant la neurotransmission dopaminergique (autres)

3 Par utilisation d'antagonistes : antagonistes D2

DCI	Spécialité	Passage BHE
Metoclopramide	PRIMPERAN® PROKINYL®	-
Domperidone	MOTILIUM®	+



Prévention des nausées et vomissements post-opératoires ; le traitement symptomatique des nausées et vomissements induits par une crise migraineuse ; la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.

+ voir cours 5-HT

- ④ Par stimulation de la dégradation
- ⑤ Par stimulation de la recapture

