

MODULATION DES RÉPONSES



TOLERANCE

réponse diminuée de l'organisme au cours de l'administration chronique d'une drogue

⇒ nécessité d'augmenter la dose pour produire le même effet

exemple benzodiazépine -> atténuation de l'effet hypnotique avec le temps

- ⇒ manque
- ⇒ risque abus et de dépendance

DEPENDANCE

- désir obsessionnel de se procurer et de prendre une substance
- conséquences
 - physique -> trouble physique à l'arrêt brutal du médicament -> désensibilisation des récepteurs
 - ⇒ sevrage (signe dû à l'arrêt ou diminution de la prise)
 - ⇒ effet rebond (augmentation des symptômes qui ont poussé à prendre le traitement)
 - psychique -> désir irrésistible de reprendre la substance ("craving")
 - aspect physique dû à des changements au niveau du récepteur
 - aspect psychique dû à l'action sur le circuit de la récompense

DESENSIBILISATION DES RECEPTEURS

Changement de conformation = après administration répétée à court terme

"**tachyphylaxie**" = diminution de la réponse à court terme

diminution du nombre de récepteurs "down regulation" = après administration prolongée et moyen/long terme

- homologue
- hétérologue

DOWN REGULATION

Récepteurs adrénergiques (RCPG)

- physio = récepteurs β_2 + noradrénaline
 - ⇒ sous unité alpha + adénylate cyclase + GTP -> ATP -> AMPc -> protéine kinase A -> relaxation des CML



⇒ récepteurs $\beta_2 + \beta_1 \rightarrow$ GRK + β arrestine $\rightarrow$ internalisation/endocytose (recyclage membrane/destruction dans le lysosome)

- **$\beta_2 \rightarrow$ bonne résistance à désensibilisation**
 - faible densité récepteur
 - forte densité ARN codant
 - renouvellement rapide
- **$\beta_1 \rightarrow$ (cardiaque) augmentation de la [noradré] plasmatique**
 - down regulation $\rightarrow$ vieillissement et insuffisance cardiaque

CHANGEMENT DE CONFORMATION, "TACHYPHYLAXIE"

Récepteurs nicotinique (activité canal ionique, Na^+)

- agoniste acétylcholine / nicotine
 - physio = repos/ouvert/inactivable; désensibilisation
 - tabac
 - désensibilisation à long terme
 - modification du taux de renouvellement
 - diminution de la réponse à la nicotine
 - tolérance disparaît la nuit $\rightarrow$ récepteurs retrouvent la sensibilité le matin
 - rythme jour/nuit entretient la dépendance

CIRCUIT DE LA RECOMPENSE

récompenser l'exécution des fonctions vitales avec apparition de la sensation de plaisir

- structure cérébrale $\rightarrow$ système méso-cortico limbique
 - Aire tegmentale ventrale
 - Noyau Accumbens (NAc)

médiateur commun = dopamine

circuit = exposition répétée au stimulus $\rightarrow$ activité neurones dopaminergiques $\rightarrow$ accumulation de dopamine au niveau du NAc $\rightarrow$ renforcement du comportement aboutissant à la satisfaction des besoins et plaisir

Addiction = dérèglement du circuit de la récompense

exemple nicotine $\rightarrow$ stimule les neurones dopaminergiques (1), empêche la dégradation de la dopamine par les enzymes (2)

⇒ effet renforçant de la nicotine

attention = effets de la nicotine < effets cocaïne/amphétamine sur la transmission dopamine-NAc

effet (1) >> effet (2) $\rightarrow$ forte dépendance