

MODULATION DES REponses DES MEDICAMENTS

I) VOCABULAIRE, DEFINITIONS

Tolérance : atténuation progressive de l'effet, lors d'administrations répétées.

Dépendance physique : syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal → critériose.

Dépendance psychique : « craving » désir irrépressible de prendre la substance.

Désensibilisation par...

- **Tachyphylaxie** :

Changement de conformation des récepteurs après administrations répétées à court terme.

- « **Down régulation** » :

Diminution du nombre de récepteurs, après administrations prolongées à moyen / long terme.

- **Désensibilisation homologue** : L'administration prolongée de la substance induit une diminution de la réponse elle-même.
- **Désensibilisation hétérologue** : L'administration prolongée de la substance induit une baisse de la réponse à d'autres substances / médiateurs endogènes.

II) EXEMPLES

1. Structures cérébrales de la récompense

Aire tegmentale ventrale et noyau accumbens.

Interconnectées, ces structures sont chargées de récompenser l'exécution des fonctions vitales par l'apparition d'une sensation agréable. L'accumulation répétée de dopamine dans le noyau accumbens renforce les comportements aboutissant à la satisfaction des besoins et au plaisir.

2. La Nicotine

Récepteur	Désensibilisation	Vitesse	Caractéristiques
Récepteurs nicotiques 5 sous unités avec canal ionique au sodium	Tachyphylaxie	--	La fixation de l'agoniste peut intervenir mais sans ouverture du canal ionique.

La nicotine par son action dopaminergique sur le noyau accumbens entraîne la dépendance.

Cette dépendance est forte, mais l'effet renforçant est faible (moins que la cocaïne ou les amphets)

La tolérance disparaît la nuit. Le matin les récepteurs retrouvent leur sensibilité → L'alternance jour / nuit entretient la dépendance.

3. Récepteurs β – adrénérgiques

Récepteur	Désensibilisation	Vitesse	caractéristiques
β - adrénérgiques	Down – regulation	- - -	Le nombre de récepteur peut diminuer jusqu'à 10% de la normale au bout de 8h avec faibles concentrations d'agoniste : isoprénaline

La phosphorylation des récepteurs entraîne des interactions protéiques :

- β – arrestine
- Protéine AP – 2
- Clathrine

Processus d'endocytose du récepteur : fusion membranaire à clathrine et destruction lysosomale.