

RONEO III
PHARMACIE GENERALE
Mme ASTIER

17/03/1994
8 H - 10 H
DE SLANE Stéphanie
PEYRE de FABREGUES Anne

POUR INFORMATION

- 17 heures de cours.

- 2 séances d'ED. Si vous voulez que Mme Astier traite de certaines questions qui vous tiennent à coeur, venez lui dire à l'avance et elle se fera l'immense plaisir d'y répondre lors des deux séances d'ED.

- Note pour l'examen : dixit : "tout ce qui tombe à l'examen est dans le poly (précipitez-vous à l'amicale si vous ne le possédez pas encore !!..) et ce qui est dit en cours n'est que superflus et ne concerne que ceux qui veulent approfondir la question"...

A vous devoir !...

- Il est important de bien savoir la pharmacologie moléculaire (Avis...) car le cours en fait référence très souvent.

Un bref historique

- Claude Bernard (1856)
 - Cajal (1896)
 - Sherrington (1897)
- Vraiment bref !

- Transmission chimique :
 - périphérie : 1905 Elliot
1921 Loewi
 - centrale : années 50 - 1952.
- Date instaure les critères à satisfaire.

Page 4 : - précurseurs à partir des vaisseaux sanguins;
 - **stockage** : certains ont été mis en évidence, d'autres non comme les peptides.
 - **schéma** : facile à comprendre, important et bien lire le petit texte de droite.

Page 7 : Pour mieux comprendre le schéma : plus le tracé noir est de faible amplitude, plus le débit sanguin est important.
 Avec une stimulation de 2 Hz, chute du débit cardiaque car la NA (Noradrénaline) entraîne une vasoconstriction.
 Avec une stimulation de 10 Hz, la salivation est plus importante, la vasoconstriction est la même mais plus longue. Zone hyperplénique.
 Après injection d'antagonistes des récepteurs adrénérgiques α et β , on observe toujours une vasoconstriction, donc la stimulation libère autre chose en plus : c'est le NPY.

NB : Pour approfondir la question ou mieux la comprendre :

- . SN sympathique NA + NPY
 - . SN parasympathique VIP + (Ach)
- } --> glandes salivaires

Page 8 : Quand on stimule les récepteurs du NPY, on entraîne une vasoconstriction au n° pré et post synaptique.
 Les cotransmetteurs et les neuromédiateurs ont des effets complémentaires.

Page 9 : Figure 5 T signifie Ach
 P signifie VIP
 Madame ASTIER nous fait remarquer que la latence pour P est plus importante mais que la réponse dure plus longtemps.

Page 10 : Schéma résumé simple et important.

Fin du cours à la page 16.

Mme ASTIER
PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION CHOLINERGIQUE

P. 17. a) Système nerveux autonome

- . SN autonome = SN végétatif constitué des systèmes ortho et para-sympathiques.
- . Muscles squelettiques sont des muscles striés.

c) Système nerveux central

- Choline acétyltransférase = CAT = enzyme de synthèse.
- Acétylcholinestérase = ACE = enzyme de dégradation.

P. 18. Figure 9

- . SN orthosympathique : - neurone pré-ganglionnaire court,
- neurone post-ganglionnaire long.
- . SN parasymphatique : - neurone pré-ganglionnaire long,
- neurone post-ganglionnaire très court.

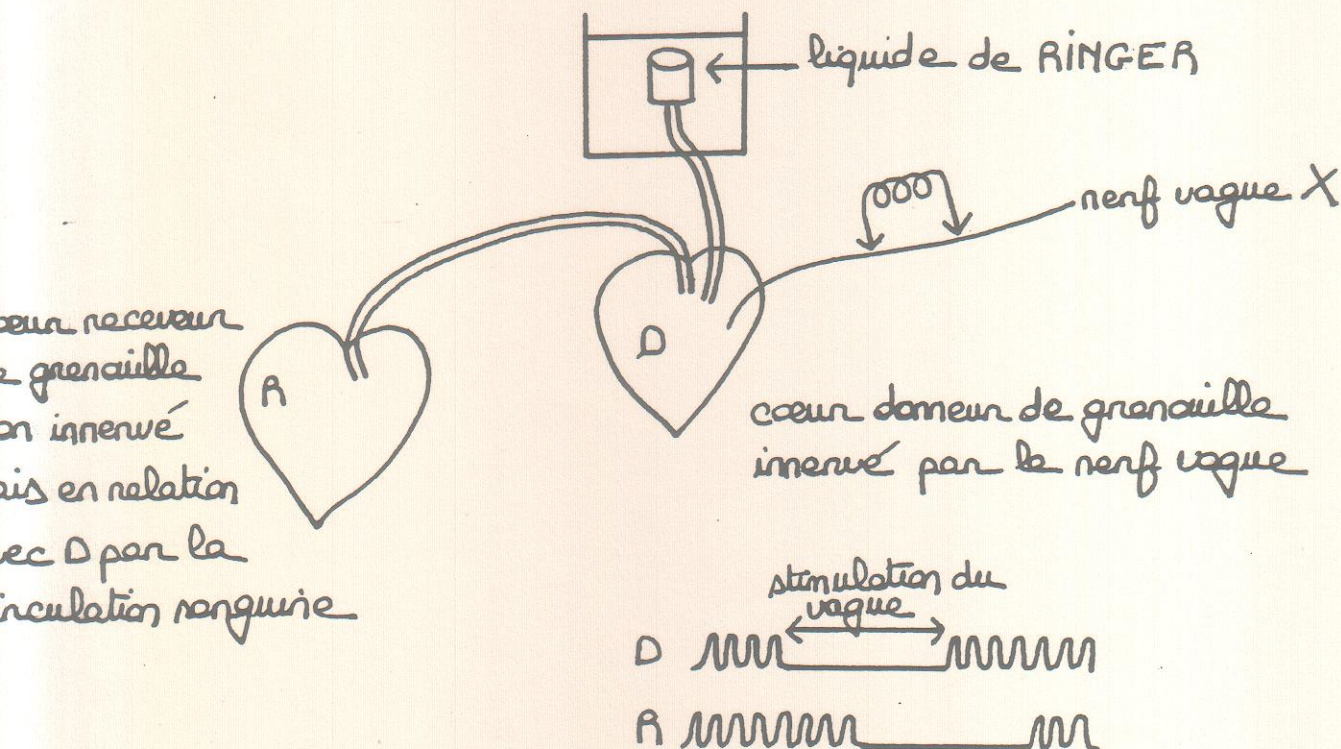
Figure 10

- . Les centres du SN orthosympathique sont dans la moelle de D1 ---> L3.
- . Les centres du SN parasymphatique sont au niveau du bulbe et de la moelle *sacrée*
- . Stimulation du SN - orthosympathique ==> \uparrow F.C. (fréquence cardiaque),
- parasymphatique ==> \downarrow F.C.
- . En général, tous les organes ont une double innervation ortho et parasymphatique antagoniste.

Cas particulier : il n'y a pas de nerfs parasymphatiques qui se terminent au niveau des vaisseaux sanguins périphériques. La vasodilatation est provoquée par une stimulation des récepteurs muscaniniques.

Les vaisseaux sanguins du cerveau reçoivent, eux, une innervation parasymphatique

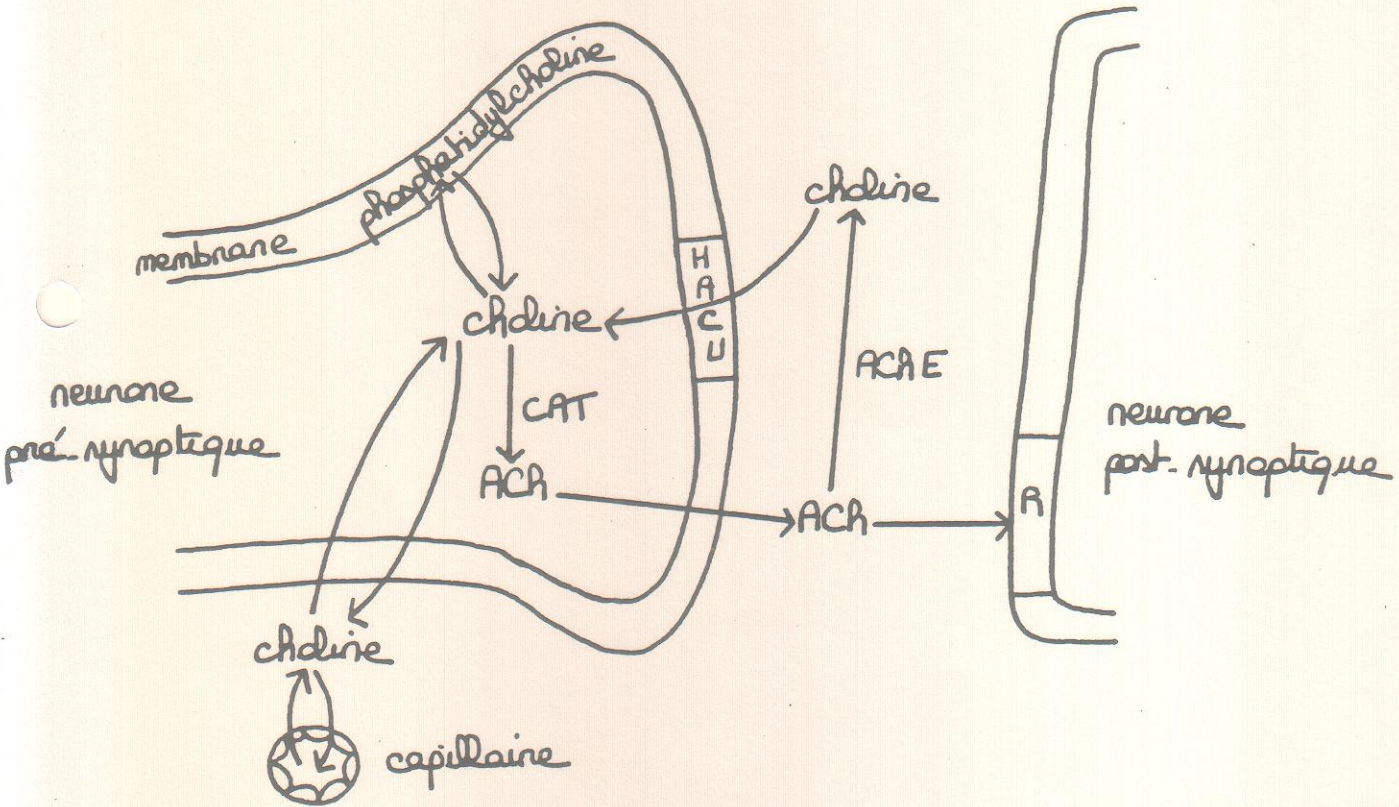
Expérience permettant la mise en évidence de l'Ach



Quand on stimule le nerf vague, on provoque la libération d'ACh qui agit sur les récepteurs muscariniques du coeur D. Ceci entraîne un arrêt cardiaque momentané du coeur D qui repart ensuite.
L'ACh passe du coeur D au coeur R par la circulation sanguine, d'où une stimulation des récepteurs muscariniques du coeur R provoquant un arrêt cardiaque de même durée mais retardé par rapport à celui du coeur D.

Page 20. Errata ligne 6 : phosphatidylcholine

Origine de la choline



La CAT n'est pas saturée par son substrat dans les conditions physiologiques normales. Donc, s'il y a une diminution de transmission post-synaptique, la CAT augmente la synthèse d'ACh.

c) Libération

La libération directe d'ACh cytoplasmique assure une quantité limite d'ACh dans la fente car il faut une concentration minimale permanente (égale à 10^{-8}) au niveau de la plaque motrice.

p. 21. e) Mécanisme d'inactivation de l'ACh

Il n'y a pas de recapture d'ACh : c'est la choline qui est recaptée.

3) récepteurs de l'ACh

Récepteur nicotinique : récepteur canal ionique sodique.

structure : 2 pentamères reliés par un pont disulfure (ne pas apprendre la structure).

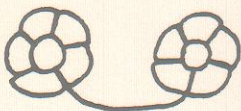


Schéma A

Il y a un système de filtre au niveau du ganglion. La nicotine modifie ce filtre en jouant un rôle facilitateur.

- les drogues qui agissent sur le même site que l'acétylcholine sur le même récepteur sont des agonistes ou antagonistes **compétitifs**.
- les drogues qui agissent sur le même récepteur mais sur d'autres sites sont des agonistes ou antagonistes **non compétitifs**.
- les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine peuvent être :
 - musculaires
 - neuronals ou ganglionnaires

p. 22

Les antagonistes des récepteurs nicotiniques de type neuronal sont les ganglioplégiques qui bloquent les synapses ortho et parasymphathiques.
L'effet dépend de l'innervation relative de l'ortho et du parasymphathique dans les conditions normales.

+ **orthosymphathique** - stimulation des récepteurs β_1 cardiaques \Rightarrow augmente F.C.
- stimulation des récepteurs α_1 surtout et α_2 au niveau des vaisseaux \Rightarrow vasoconstriction

+ **parasymphathique** - stimulation des récepteurs muscariniques \Rightarrow diminue F.C.

Si on bloque l'ortho et le parasymphathique on a une diminution de la F.C (c'est la bradycardie qui l'emporte) et une vasodilatation, d'où une diminution de la PA et un effet antihypertenseur.

Les antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires et neuronals ne sont pas les mêmes.

Les antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires sont les curares.

Schéma B

Une faible concentration en nicotine provoque une petite dépolarisation post-ganglionnaire de longue durée.

Schéma C

Une forte concentration en nicotine provoque une importante dépolarisation post-ganglionnaire, ainsi il ne peut plus y avoir de potentiel d'action, d'où un blocage.

Schéma D

On a une faible concentration de nicotine, donc la transmission est facilitée.

- P. 24. Schéma à savoir !
N2 = récepteur nicotinique musculaire
N1 = récepteur nicotinique neuronal
M = récepteur muscarinique.

M au niveau des muscles lisses (digestifs), des glandes (salivaires, sudoripares, digestives), des poumons et de l'oeil.

Au niveau central, il y a plus de M que de N.

Quand on stimule les M centraux, on provoque un tremblement (soit un Parkinson expérimental). Les antagonistes des M, qui passent la BHE, diminuent le tremblement parkinsonien.

P. 25. d) Les récepteur muscariniques

Il existe 5 sous-types de récepteurs muscariniques, mais seuls M1, M2 et M3 sont définis du point de vue pharmacologique, c'est-à-dire que l'on connaît leur agonistes et antagonistes spécifiques.

Tableau de la p. 25

Ne pas apprendre le second messager.

Apprendre les agonistes et antagonistes, sauf ceux qui ont des noms de code.

M3 responsable de la contraction des muscles lisses, au niveau des poumons en particulier.

Au niveau ganglionnaire, on a surtout des récepteurs N et quelques récepteurs M.

P. 26. 1) Drogues modifiant la synthèse et le stockage

Apprendre l'hémicolinium-3.

Ne pas apprendre ~~l'éthylcholine acétylcholine~~ l'éthylcholine acétylcholine *l'éthylcholine acétylcholine*

P. 27. Figure 13.

Les muscles ciliaires contrôlent la forme du cristallin.

Le trabeculum, situé à côté des muscles ciliaires, contrôle la résorption de l'humeur aqueuse.

- Si le trabeculum est dilaté ==> moins bonne résorption.

Dans le glaucome, on a une augmentation de la pression intraoculaire.

Le parasympathique innerve : - l'iris,

- les muscles ciliaires,
- le trabeculum.

L'orthosympathique innerve l'iris.

- Au niveau de l'iris :
- si on stimule les récepteurs M ==> myosis actif,
 - si on bloque les récepteurs M ==> mydriase passive,
 - si on stimule l'orthosympathique et en particulier les récepteurs α ==> mydriase active,
 - si on bloque l'orthosympathique ==> myosis passif.

Si on bloque les récepteurs M (M (-)) ==> troubles de l'accomodation car les muscles ciliaires bloquent la forme du cristallin.

Figure 14.

M3 (+) ==> contraction bronchique.

Antagonistes muscariniques spécifiques du type M3 ==> bronchodilatation et agonistes M2 ==> bronchodilatation.

Maladie d'Alzheimer

Normalement, elle touche les plus de 65 ans, mais elle est de plus en plus répandue et peut toucher des personnes de 30 ans.

Elle correspond à une dégradation des voies basalo-corticale et septo-hippocampique.

Au début, il y a des troubles de la mémoire, puis des problèmes d'élocution (les personnes atteintes par cette maladie ne trouvent plus leurs mots et n'arrivent plus à s'exprimer), puis une agressivité importante et enfin une démence complète.

Comme cette maladie correspond à une dégénérescence des neurones cholinergiques, on essaie d'augmenter la transmission cholinergique centrale pour la combattre.

P. 28.. Ne pas apprendre les deux premières lignes.

- . Pour le 3ème point, apprendre le principe mais pas le nom de la molécule.

- . Pour le 4ème point, apprendre la carnitine et pas la dihydroergotamine.

- . AF 64 A = drogue n' utilisée qu'à titre expérimental.

- . Le vésicamol agit sur des transporteurs localisés au niveau des vésicules et de la membrane cytoplasmique. Il empêche ainsi le passage de l'ACh du vésicule au cytoplasme et du cytoplasme au milieu extérieur. Le vésicamol diminue donc le stockage et la libération d'ACh.

- . Les faux transmetteurs n'ont pas d'effet physiologique. Ils sont utilisés dans des expériences pour reproduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Remarque : Si une drogue passe la BHE, elle peut être utilisée pour la maladie d'Alzheimer.

- . Si une drogue ne passe pas la BHE, elle peut être utilisée pour des troubles musculaires périphériques comme la myasthénie.

La myasthénie correspond à une diminution des récepteurs cholinergiques au niveau de la plaque motrice. C'est une maladie auto-immune.

2. Drogues modifiant la libération

N'apprendre que le 2ème et le 4ème point.

3. Drogues modifiant l'inactivation

Il faut seulement connaître une drogue qui agit au niveau central pour Alzheimer et une drogue qui agit à la périphérie pour la myasthénie.

P. 29.. Néostigmine est un inhibiteur irréversible, donc toxique.

- . Curares vrais dépolarisants = antagonistes compétitifs de l'ACh, d'où déplacement possible par compétition en augmentant la quantité d'ACh.

- . Toute molécule qui agit sur un récepteur est un agoniste ou antagoniste direct.

1. Agonistes muscariniques M+

Revoir les 3ème, 4ème, 5ème et 7ème points.

NB : Si l'aréchole est utilisée pour Alzheimer, cela signifie qu'elle passe la BHE.

P. 30. b) Exemples et utilisations thérapeutiques

Revoir 2ème, 3ème et 5ème points

Quand pour une même action il y a plusieurs molécules, il ne faut en retenir qu'une.

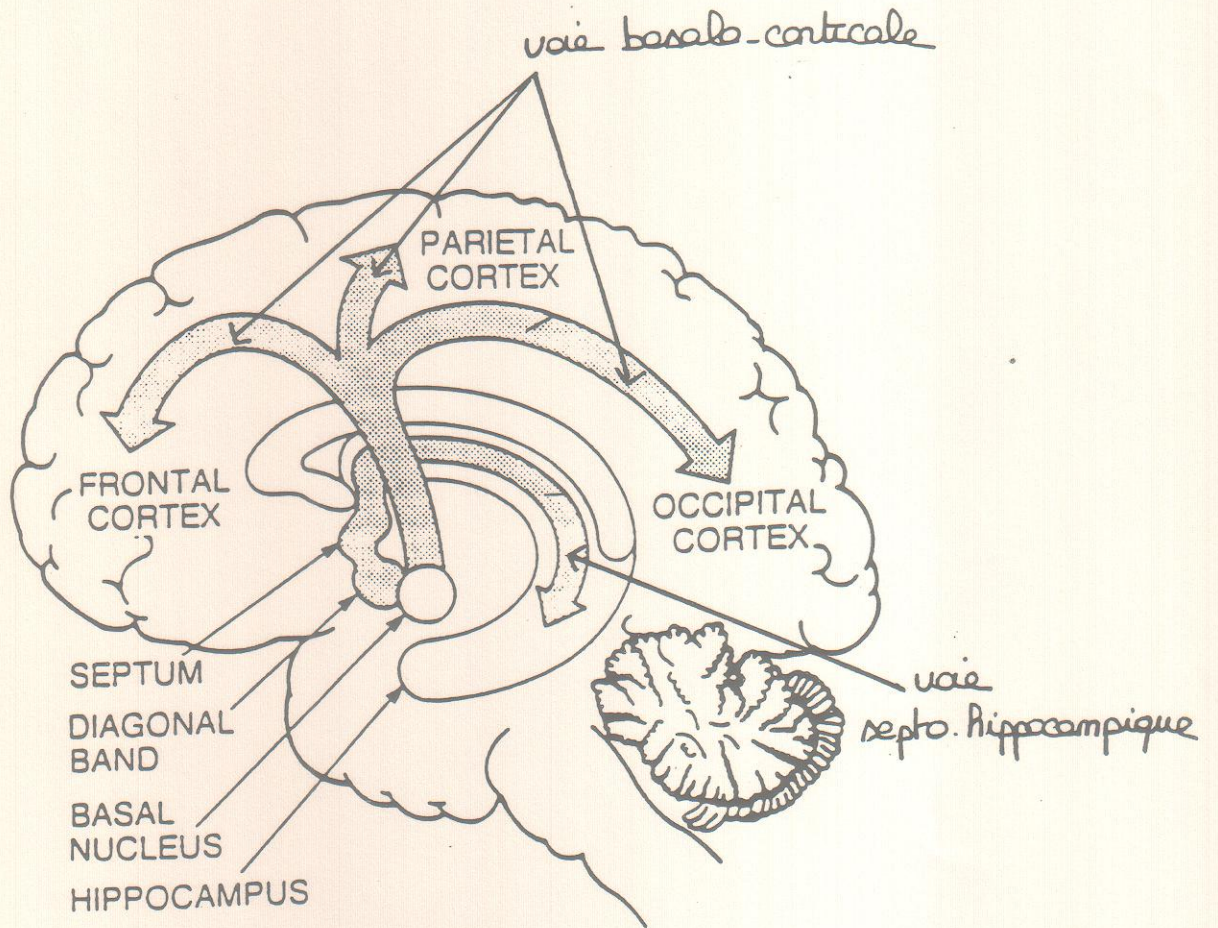
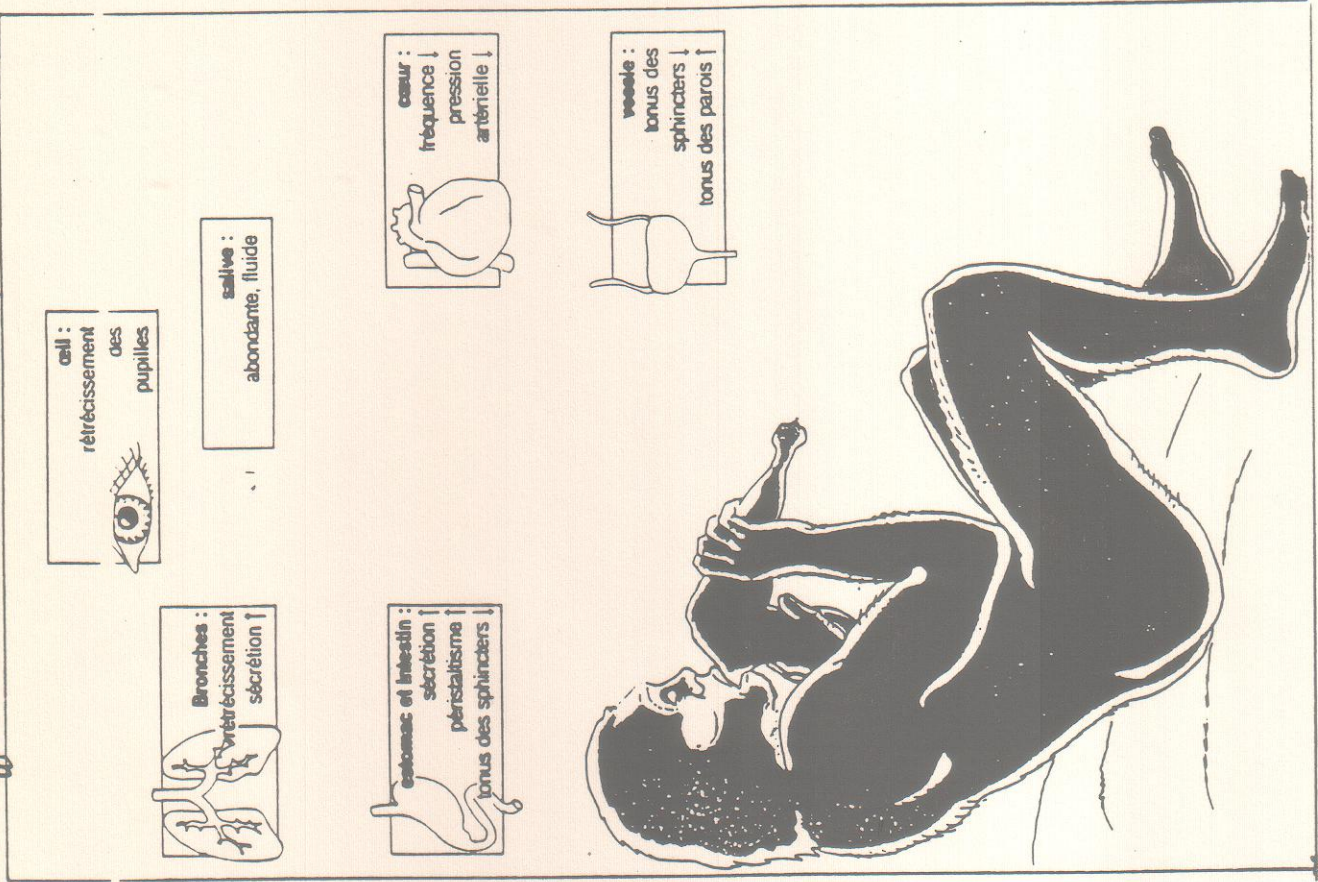


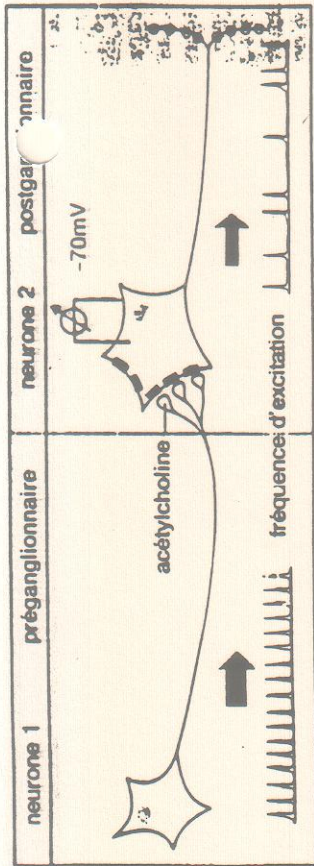
Fig. 11 : Voies cholinergiques centrales chez l'homme, (d'après Crawley et Wenk, 1989).

Les voies basalo-corticale et septo-hippocampique dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer provoquant des troubles de la mémoire.

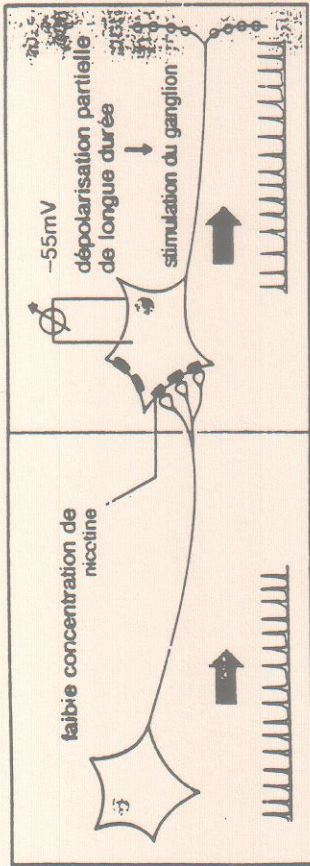
Les effets d'une stimulation des récepteurs muscariniques



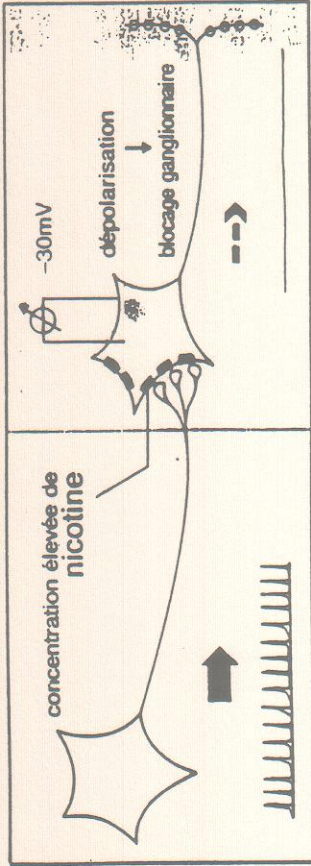
6



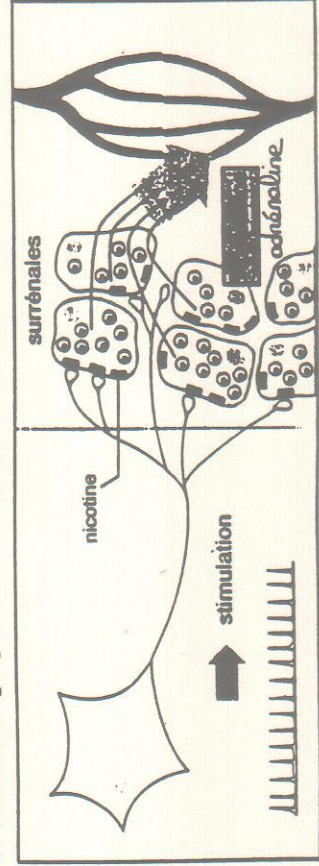
A. Transmission ganglionnaire : état normal



B. Transmission ganglionnaire : stimulation des ganglions par la nicotine



C. Transmission ganglionnaire : blocage par la nicotine



D. Surrénales : libération d'adrénaline induite par la nicotine

Fin de "Pharmacologie de la transmission cholinergique"

p. 30 : - Effets indésirables

Cytoplégie : Paralysie musculaire interne et externe de l'oeil.

p. 31 : - Antagonistes nicotiniques ganglionnaires

Ils entraînent une forte chute de la PA, donc on l'utilise seulement à l'hôpital. Au niveau du coeur, effet sur le ϵ car on l'utilise quand il y a hyperactivité du ϵ .

- Formule générale -

$n = 5$ ou 6 ganglioplégiques

$n > 6$ curares

- Curares acétylcholino-compétitifs -

Curarisants d'emblée = pas de phase d'activation.

Page 32 : Le tableau est important.

PS: ϵ signifie Σ soit Sympathique.

—

Une petite erreur a eu lieu dans la roneo précédente
p5 : L'intitulé "Schéma A" doit être placé en
fin de cette page et non au début.

Quant à ces schémas, ils concernent la fiche n°4 page 9.

merci

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

Note du preneur : Le plus important et ce qu'il faut bien savoir, c'est en fait le système nerveux central. Tout est résumé à la page 34.

Page 33. - Le système méso-striatal -

A 1 --> A 7 Corps cellulaires noradrénergiques

A 8 --> A 16 Corps cellulaires dopaminergiques.

Page 35. - Synthèse -

Se référer au début du schéma page 50.

Bien savoir que la TH est saturée dans les conditions physiologiques.

Page 36. Schéma important. La TH phosphorylée est sous forme active et présente une grande affinité pour BH₄. Les autorécepteurs jouent sur la TH. Rétrocontrôle négatif au niveau du neurone. Au niveau des récepteurs contrôlant la libération : soit il présentent le même site, soit des sites différents, mais de toutes façons, le second messager est le même.

Page 33. - Libération -

Elle est contrôlée par les autorécepteurs et les hétérorécepteurs présynaptiques. De plus, et ce, contrairement à l'acétylcholine, c'est le neuromédiateur qui est recapté.

Page 37. - Les récepteurs DA érgiques -

Cf le schéma ci-joint à la Ronéo III.

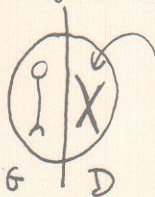
Cf le cours de pharmacologie moléculaire.

Page 38. - Maladie de Parkinson -

Cela se passe au niveau de la substance noire, l'activité de la TH est diminuée. Du premier diagnostic de la maladie, l'activité est environ diminuée de 80 %, en fin de phase, elle ne présente plus aucune activité. Il n'y a pas de lésions cholinergiques, donc s'il y a inhibition au n° de la dopamine, l'activité de la TH augmente.

↑ Les tremblements sont dus à l'hyperactivité cholinergiques.

veau
6 OHDA : Spécifique des CA. On aboutit à la destruction des neurones et ce par un processus faisant intervenir les radicaux libres. Il ne passe pas la barrière hémato-céphalique donc on l'injecte au niveau local.



Ceci est un cerveau. D signifie droit et G, gauche.

On injecte la neurotoxine à droite. Le rat se met à tourner dans le sens opposé où la transmission est la plus importante, soit à droite. De ce côté, les récepteurs vont devenir hypersensibles.

Si on injecte des agonistes dopaminergiques :

- **Directes** : Sur les récepteurs post-synaptiques. On stimule les deux côtés, mais la transmission est plus augmentée à droite. Le rat tourne à gauche.

- **Indirectes** : Sur les neurones dopaminergiques. Ils agissent uniquement sur le côté non lésé, donc à gauche, et le rat tourne à droite mais plus vite qu'au début.

Si on injecte des neuroleptiques, le rat ne tourne plus, donc ce sont des antagonistes dopaminergiques.

. **MPTP** : voir aussi figure 18 page 39.

C'est ici MPP⁺ qui est actif. Il est capté préférentiellement par les neurones dopaminergiques grâce à la présence de mélanine dans les neurones.

Page 38. - Schizophrénie -

Le tableau de la page 38 résume tout. Les symptômes sont soit productifs (type D), soit déficitaires, donc dûs à un hypofonctionnement de la dopamine.

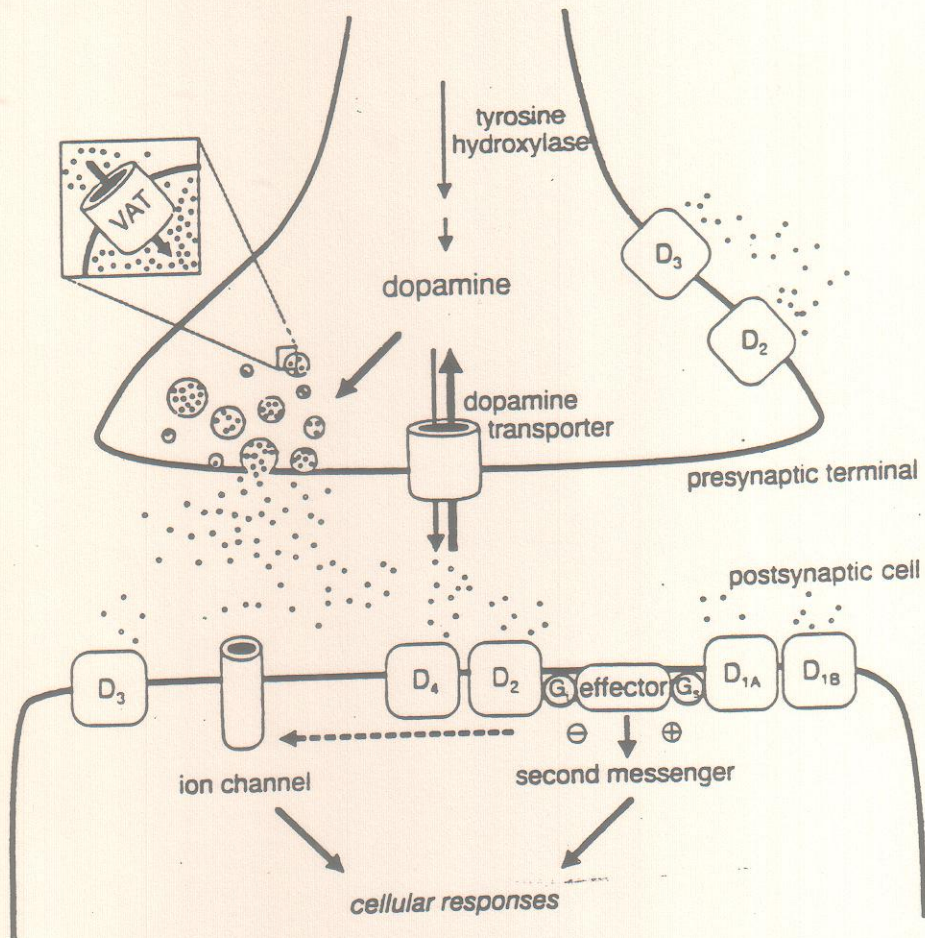


Fig. 1. The 'molecular' dopamine synapse. All the components shown are signature proteins of the dopamine neuron and synapse. D_{1A}, D_{1B}, D₂, D₃ and D₄, dopamine receptor subtypes; G_i and G_s, inhibitory and stimulatory guanine nucleotide-binding regulatory proteins; VAT, vesicular amine transporter.

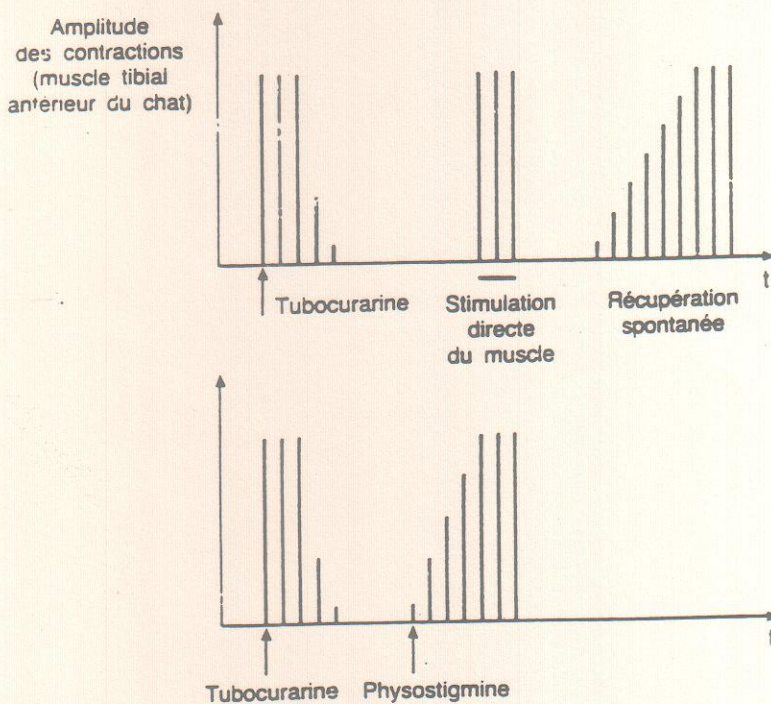


Figure 13-2
Stimulation électrique régulière (0,1 Hz) des motoneurones (nerf sciatique)

Page 40.

- On associe la L Dopa aux inhibiteurs de la DDC pour la maladie de Parkinson.
- La cocaïne : Cf schéma de la ronéo pour le mode d'action.
- ii Selegiline : c'est un IMAO_B utilisé pour augmenter la synthèse de dopamine.
- La cocaïne et les amphétamines sont les deux seules drogues que les animaux s'auto-administrent, car ils présentent un effet de bien-être par augmentation de la transmission de dopamine dans certains endroits.

Page 42. - Figure 20 importante.

Page 43. Fin cours du 31 Mars 1994.

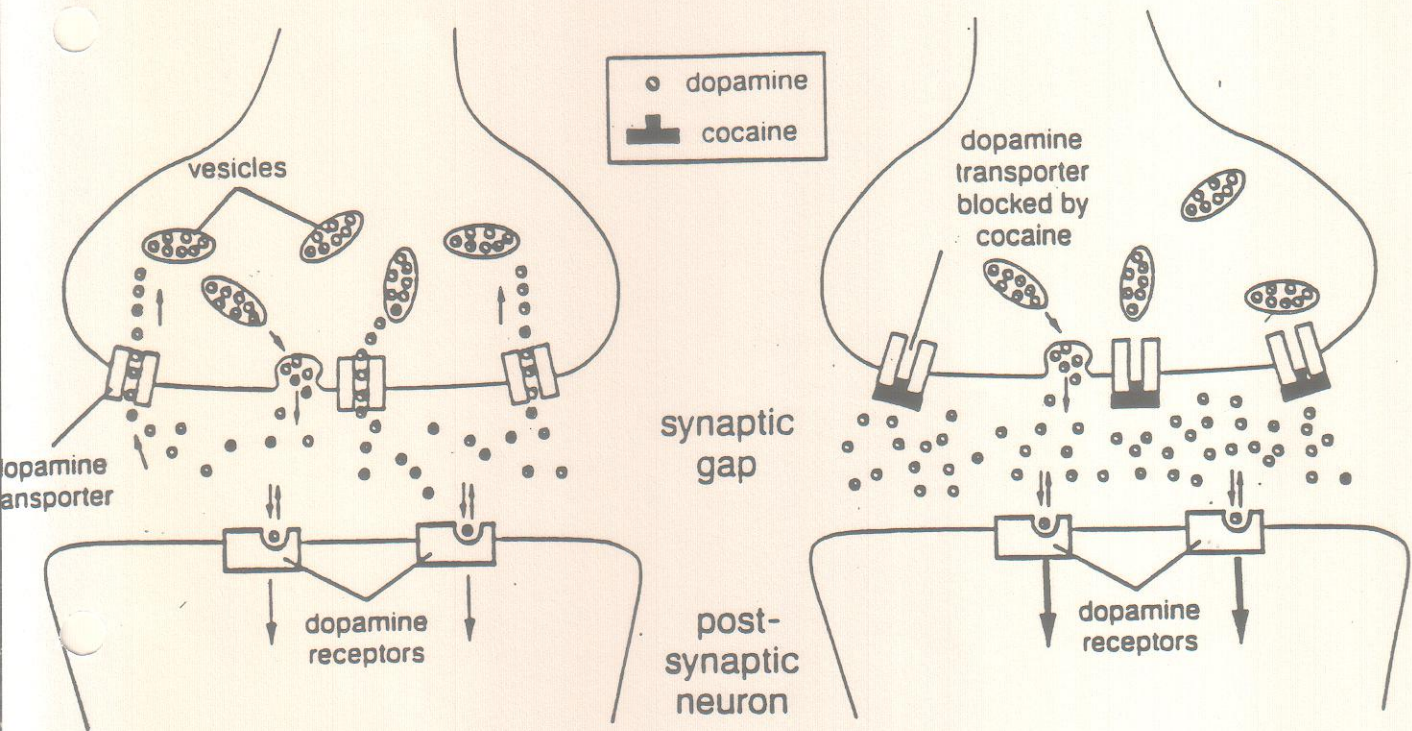


Fig. 19 (d'après Kuhar et al., 1991).

Cocaine binds to the dopamine transporter and blocks the re-uptake of dopamine in the mesolimbocortical pathway. This potentiates dopaminergic neurotransmission, and initiates the sequence of events that ultimately cause the rewarding effects of the drug.

Page 43 : La figure 21 ne correspond pas à la figure à laquelle il faut se référer, donc attention.

Page 43 : Bien connaître la Selegiline, surtout les conséquences du blocage de la MAO-B.
 Dans la liste des agonistes des récepteur DA-ergiques, bien retenir la bromocriptine (PARLODEL^R) et MOTILIUM^R, l'apomorphine APOKINON^{2R}. "effets on/off" : le traitement fonctionne et la motricité est rétablie et normale. D'un seul coup, c'est la phase off et tout est bloqué et rien ne fonctionne plus. On ne connaît pas le mécanisme.
 Le TRIVASTAL est donné dans les phases débutantes, il n'est pas impératif de le retenir. Les autres, vous pouvez laisser tomber.

Page 44 : Définition expérimentale. Cf cours de 4ème année.
 Psycholeptique : diminue l'humeur.
 Neuroleptique : diminue la vigilance. En fait, ils bloquent les amphétamines.
 Catalepsie : les animaux perdent la volonté. Quand on les place dans une position, ils ne bougent pas de place.
 Pour le mécanisme d'action, cf schéma page 45.

Page 45 : Un blocage des récepteurs post-synaptiques entraîne un syndrome productif.

Page 44 : La phrase au milieu de la page : "il semble que le blocage D2 et/ou D3..." est importante.
 Sulpiride DOGMATIL^(R) est un NL. *Atypique*

Page 46 : Schéma résumé.
 Dans le texte sous le second schéma, rajoutez après D1 + D2, D3, car il n'était pas encore connu à l'époque !!...

Page 47 : Voilà, un nouveau chapitre ! chouette... et ce n'est que le début, car le second poly approche.

Page 51 : Tableau important.

Page 53 : Tableau important.

Stimulation $\alpha 1$ et $\alpha 2$ post-synaptique : vasoconstriction.
 Stimulation $\beta 2$: vasodilatation.
 $\alpha 2$ surtout présynaptique.
 Stimulation $\beta 1$: tachycardie.
 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 2$: résistance périphérique.
 $\beta 1$: débit cardiaque.
 L'ensemble des deux représente la pression artérielle que l'on mesure.

L'isoprenaline entraîne une diminution de la PA.
 C'est un agoniste $\beta 2$.

L'adrénaline augmente la PA en stimulant les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ post-synaptique, donc vasoconstriction, et les récepteurs $\beta 2$, mais effet global antagoniste. Elle stimule aussi les $\beta 1$.

Si on bloque les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$, on a une hypotension car on a plus que l'effet cardiaque.

Si on bloque les récepteurs β , on a un effet plus grand.

La Noradrénaline présente une plus forte affinité pour les α que pour les β , donc faible action sur le coeur, bien qu'étant pas entièrement spécifique pour les α .

Page 55 : Le tableau du haut de la page est très important. Bien savoir la localisation des récepteurs.

Au niveau des veines α_1 , β_2 et α_2 post-synaptiques.

Tableau au dessous. Savoir les effets les plus importants .

Système cardiovasculaire : α_2 post-synaptique périphérique,
 α pré-synaptique central.

Page 54 : . NE PAS APPRENDRE la régulation des récepteurs adrénérgiques.

. Bien connaître, comprendre, savoir le petit schéma qui paraît insignifiant au bas de la page.

Les β pré-synaptiques ont plus d'affinité pour la NA que les récepteurs α_2 .

Page 56 : c) DBH enzyme transformant dopamine en adrénaline.

. Acide fusarique est peu utilisé, donc à ne pas retenir.

. Le FLA 63 utilisé à des fins expérimentales et à ne pas retenir en premier.

d) Ne retenir **éventuellement** que le LY 134 046 et en plus, ne pas retenir les chiffre... alors ?

La réserpine n'est plus utilisée en thérapeutique mais l'est en pharmacologie expérimentale.

Ne pas lire les effets secondaires de la réserpine.

La tétrabenazine a des effets réversibles contrairement à la réserpine.

Parenthèse importante : L'adrénaline, de même que la dopamine, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Si on l'injecte au niveau central, on a une hypotension .

Sympathomimétique : augmente la libération de la NA.

Narcolepsie : Crises de sommeil qui surviennent d'un seul coup, l'homme tombe dans son sommeil, de partout !...

Fin page 59

Page 51 : Tableau : ne s'intéresser qu'aux différents types de récepteurs, laisser tomber le reste.

Page 59 : 4-6. Classe importante d'antidépresseur. Ils bloquent la recapture ^{soit} de la NA. soit de la sérotonine... important !... Cf le mécanisme d'action dans le chapitre de la sérotonine.

Page 60 : Les MAO étaient utilisés, mais ont beaucoup d'effets secondaires, donc ^{scnr.} de moins en moins utilisés.
 Le schéma est important.
 Si on diminue la dégradation de la NA recaptée, on augmente la libération. C'est le phénomène du schéma de droite.

Page 61 : Mise en jeu du baroréflexe. Barorécepteur au niveau carotidien et aortique. Au niveau du NST, relais avec des interneurons jusqu'aux centres vasomoteurs (contrôle le tonus lymphatique) et jusqu'au noyau du nerf vague (système parasympathique périphérique).
 Si la stimulation de l'interneurone entraîne une inhibition du tonus ϵ périphérique et une activation du tonus para ϵ . On aboutit enfin à une diminution de la PA.
 Au niveau du NTS, on trouve des $\alpha 2$. Si le système ne marche pas, on donne des $\alpha 2$ qui remplacent le baroréflexe.
 Pour de plus amples détails sur le baroréflexe, référez-vous à votre cours de physio de l'an dernier.
 Attention ! un antihypertenseur n'est pas un hypotenseur... Capito ?...

Page 62 : . Avantage de l' α méthyl dopa : pas de sevrage ni de rebond, contrairement à la clonidine.
 . La Regitine^R n'est plus commercialisée.
 . La prozosine est un α bloquant spécifique.

Page 64 : . Effacer ou barrer les lignes 6 à 7.
 . La Yohimbine passe la BHE.

Page 65 : - Agoniste $\beta 2$ -
 Deux nouveaux produits : Formoterol : FORADIL^R et SALMETEROL : SEREVENT^R qui ont des durées d'action plus longues, et seront utilisés en traitement contre l'asthme.

Page 66 : Très important : "Activité sympathomimétique intrinsèque" :
 - elle serait plus forte sur les $\beta 2$.
 - moins d'effets secondaires au niveau de la bronchostriction.

Fin page 67

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION SEROTINERGIQUE

Page 68 : a) Localisation neuronale

DHT = dihydroxytryptamine.

La 5.6 DHT est captée spécifiquement par les neurones sérotoninergiques, mais elle elle est très toxique.

La 5.7 DHT est moins toxique, mais elle est également captée par les neurones ~~noradrénergiques~~ noradrénergiques.

Page 69 : Figure 33 à savoir.

La dégradation de la sérotonine par la N-acétylase, puis la 5-hydroxy indole et la O-méthyl transférase a lieu uniquement dans la glande pinéale.

Page 70 : a) Les récepteurs 5-HT 1

Les récepteurs 5-HT 1A post-synaptiques ont un effet inhibiteur de la sérotonine.

Page 71 : Tableau VI

Il faut seulement savoir que :

- les récepteurs 5 HT 1 ont tous comme second messager l'adényl cyclase et provoquent une diminution de la concentration en AMPc.
- le récepteur 5 HT 1 B du rat est l'équivalent du récepteur 5 HT 1 D β de l'homme.
- l'agoniste spécifique des récepteurs 5 HT 1 D est le **sumatriptan**.
- les récepteurs 5-HT 2 ont comme second messager la phospholipase C α et comme agoniste spécifique, l' α -méthyl-5 β -HT.
- les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT 2 A sont la kétansérine et la ritansérine.
- les récepteurs 5-HT 3 sont des récepteurs "canal ionique" (ce sont les seuls) et ont pour agoniste spécifique la 2-méthyl-5 HT.
- les récepteurs 5-HT 4 ont comme second messager l'adényl cyclase et provoquent une augmentation de la concentration en AMPc.

Page 72 : Figure 34

Les autorécepteurs 5-HT 1 A contrôlent l'activité électrique des neurones sérotoninergiques en la diminuant.

Les autorécepteurs 5-HT 1 B ou 5-HT 1 D contrôlent la libération de sérotonine.

Errata

Au niveau des récepteurs post-synaptiques, il ne s'agit pas du 1 C mais du 2 C.

Page 73 : Tableau VII

Il faut savoir :

- les principales localisations de chaque type de récepteurs (ceci parce qu'il y a un lien direct entre la localisation et les effets des neurones sérotoninergiques).
- agonistes à connaître : sumatriptan (5-HT 1 D),
- antagonistes à connaître : spipéron et propranolol (5-HT 1 A), la ritansérine (5-HT 1 C), kétansérine, spiperone et ritansérine (5-HT 2) et zacopride, ondansétran, granisetran et tropisétran (5-HT 3).

Page 74 : b) Les récepteurs 5-HT 2

Les récepteurs 5-HT 2 C sont aussi impliqués dans la dépression et la schizophrénie.

c) Les récepteurs 5-HT 3

Ils ont des propriétés antiémétiques importantes.

a) Inhibition de la tryptophane-hydroxylase

La PCPA est utilisée dans le traitement des tumeurs ~~carcinomates~~ **carcinoïdes** du grêle car dans cette pathologie, la synthèse intestinale de sérotonine est très importante et on cherche à la diminuer.

Page 76 : 4) Drogues modifiant la libération de la 5-HT

Le PONDERAL^(R) est un mélange des deux isomères.

L'ISOMERIDE^(R) ne contient qu'un seul isomère (D) et est encore plus actif.

c) Mécanisme d'action

La dépression endogène

Elle serait due à un déficit de la transmission sérotoninergique et/ou de la transmission noradrénergique.

Pour combattre cette dépression on cherche à augmenter la transmission sérotoninergique en bloquant la recapture de sérotonine. La quantité de sérotonine au niveau de la fente synaptique est donc augmentée, mais on ne constate pas d'effet thérapeutique pendant les deux premières semaines du traitement. En effet, les autorécepteurs 1A sont activés par cette forte concentration intrasynaptique en sérotonine et provoquent une diminution de la libération de sérotonine dans la fente synaptique.

La transmission sérotoninergique n'est donc pas augmentée, mais diminuée.

Cependant, après deux semaines de traitement, il apparaît une hyposensibilité des autorécepteurs qui ne freinent donc plus la libération de sérotonine. La recapture étant bloquée et la libération normale, la transmission sérotoninergique est donc augmentée et la dépression combattue efficacement.

NB : La sensibilité à la sérotonine des autorécepteurs étant très diminuée, on pourrait penser qu'il en est de même pour les récepteurs post-synaptiques, provoquant par là une diminution de la transmission sérotoninergique et rendant donc ce traitement inefficace.

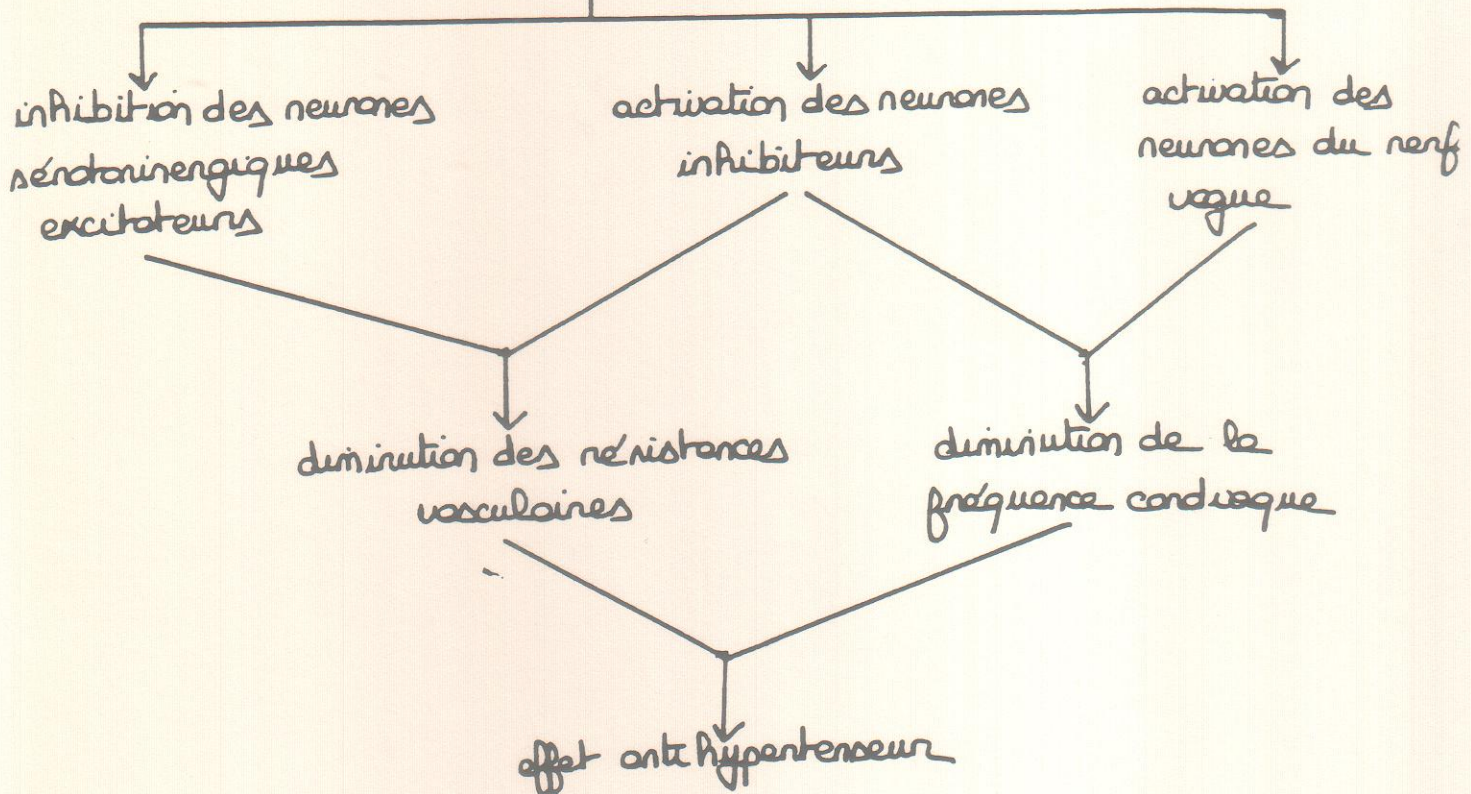
En effet, l'hyposensibilité des récepteurs post-synaptiques existe aussi, mais elle est beaucoup plus longue à se manifester et elle est moins intense, d'où l'efficacité du traitement. **pendant un certain temps.**

Page 77 : Tableau IX **obsessionnels**

Désordres ~~abdominaux~~ compulsifs --> c'est lorsque l'on refait plusieurs fois la même chose en pensant avoir oublié de la faire et que cet oubli pourrait avoir des conséquences "graves" d'où le côté obsessionnel. Par exemple : tous les matins vous fermez votre porte à clef et une fois dans l'ascenseur, vous croyez avoir oublié de la fermer. Pour vous, ceci pourrait avoir des conséquences graves (cambriolage...) et donc tous les matins vous faites demi-tour et revenez chez vous pour vérifier qu'elle soit bien fermée !

Page 79 : 1) Agonistes ~~5-HT~~ 5-HT

L'uradipil ~~passé la BHE~~ a un effet sérotoninergique central car il passe la BHE.

5-HT_{1A} agoniste

NB : N'apprendre que les agonistes 5-HT_{1A} ~~et les agonistes 5-HT_{1A}~~ et les agonistes 5-HT_{1D}.

Page 80 : 2) Les antagonistes

Les anti 5-HT_{1A} des autorécepteurs pourraient avoir des propriétés anorexigènes. Les antagonistes des autorécepteurs 5-HT_{1A}, B ~~et~~ D ont un intérêt potentiel comme AD en association avec les IRS (= inhibiteurs de la recapture de sérotonine).

Madame ASTIER rappelle les modalités d'examen :

- 1 grande question sur 10 points.
- 4 petites questions sur 2.5 points chacune.

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE

Page 1 : 1) Localisation non neuronale

Ne pas apprendre.

Page 2 : Figure I.

MB et MRF correspondent aux corps cellulaires histaminergiques.

NB : Comme les terminaisons histaminiques centrales ne forment pas pour la plupart de contacts synaptiques, l'histamine est plus un neuromodulateur qu'un neurotransmetteur.

b) Stockage

Ne pas apprendre le stockage de l'histamine non neuronale.

Page 4 : d) Inactivation

L'histamine neuronale est recaptée par les cellules gliales, puis est dégradée par la monoamine oxydase B dans les cellules gliales. (Cf fiche 1)

3) Les récepteurs histaminergiques

Localisation du type H1 . post-synaptique,

. au niveau du SNC (ne pas apprendre plus en détail),

. à la périphérie au niveau des muscles lisses (branches, intestin), des vaisseaux, du coeur et des glandes salivaires et lacrimales.

Page 5 : Tableau I.

Savoir : la situation.

. les agonistes - 2-méthyl-HA pour H1.

- 4-méthyl-HA pour H2

- HA et α méthyl HA pour H3.

. les effets des agonistes, pour H3 les agonistes provoquent une diminution de la synthèse et de la libération d'histamine. Les agonistes de H3 contrôlent aussi la libération de nombreux autres neuromédiateurs;

. antagonistes - mépyramine, ter fénadine et prométhazine pour H1.

- cimétidine et ranitidine pour H2.

- agonistes et antagonistes H2 et thio-péramide pour H3;

. les effets des antagonistes, l'inhibition de la sécrétion gastrique acide par les antagonistes des H2 est un point très important !

Page 6 : Tableau II

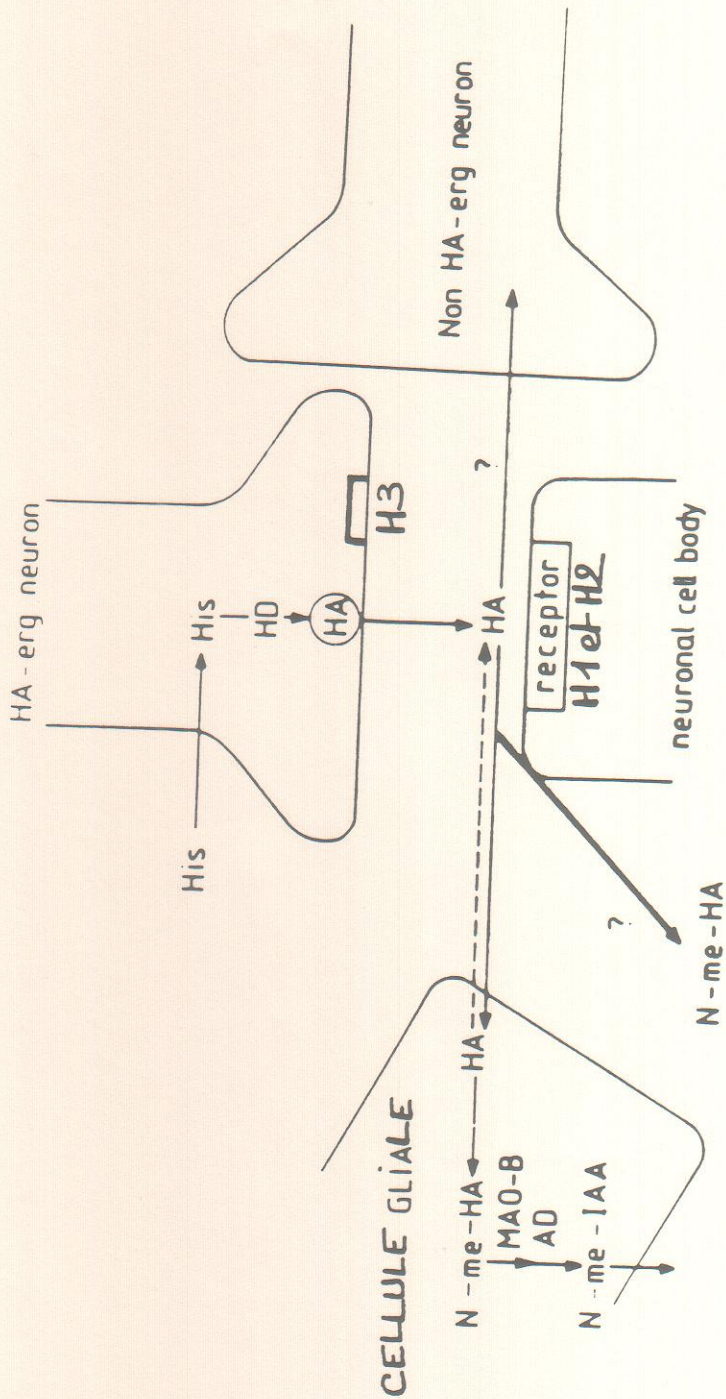
A savoir !

Il existe une coopération entre les récepteurs H1 et H2.

En effet, si on stimule les récepteurs H2 ==> on a un effet relativement faible mais qui inhibe ou potentialise d'autres neurotransmissions (ainsi les effets d'une stimulation des H1 sont potentialisés).

Pour avoir un effet important d'une stimulation des H2 il faut qu'il y ait d'autres stimulations.

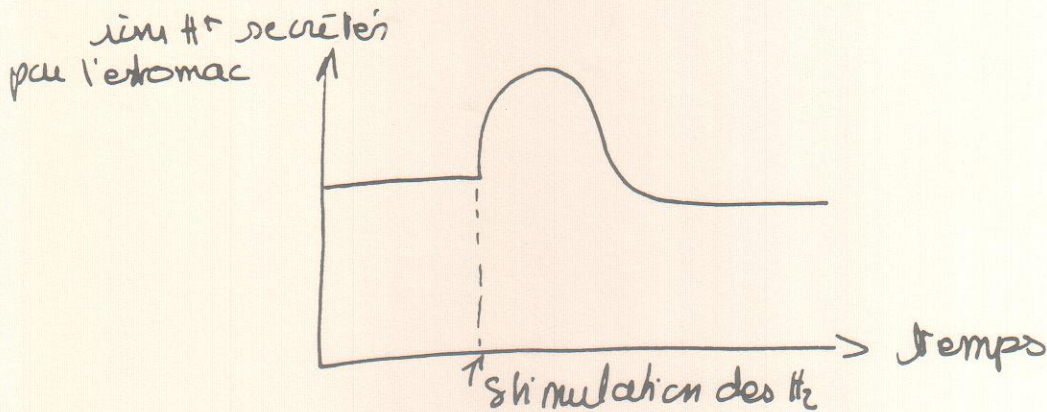
Brain histamine methylation ①



Anatomical sites of HA inactivation in the brain

Page 7. : Schéma

M : récepteur muscaninique
 G : récepteur de la gastrine
 PG : récepteur des prostaglandines.



Le type H3

On fait des coupes de cerveau contenant des neurones HA et on étudie la libération de HA endogène. Pour ceci, on fait incuber les coupes de cerveau avec un précurseur marqué radioactif de HA. On obtient alors de l'HA marquée que l'on peut mesurer.

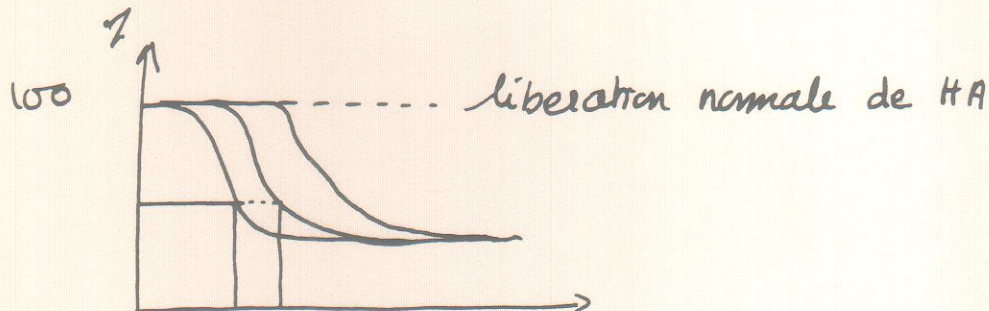
On ajoute ensuite de l'HA froide (non marquée) et on regarde ce qui se passe au niveau de la libération.

Plus on augmente la quantité d'HA froide --> plus la quantité d'HA libérée diminue. On a donc la preuve de l'existence d'une régulation endogène d'HA par des récepteurs sensibles à HA (les récepteurs H3).

La Buronamide est un antagoniste H2 et un antagoniste H3.

On met les coupes de cerveau 5 minutes en pré-incubation avec la buronamide avant d'ajouter l'HA.

Plus on augmente la concentration de buronamide --> plus il faut augmenter la concentration d'HA pour avoir la même inhibition.



Page 8. : Localisation neuronale pré-synaptique des H3

Les hétéro-récepteurs régulent, entre autres, la libération d'acétylcholine à la périphérie (en particulier au niveau des poumons et de l'estomac.)

Localisation tissulaire : Savoir qu'il y a des H3 dans le cerveau, mais pas précisément où. !

Page 9. : Figure 4

Il y a libération physiologique de HA par les mastocytes sans dégranulation et sans phénomène allergique.

La fibre C sensitive va vers le SNC;

La fibre pré-ganglionnaire cholinergique est une fibre du parasympathique.

L'épithélium pulmonaire possède des récepteurs sensibles à tous polluants et les irritants.

La stimulation des récepteurs H1 des muscles lisses provoque une bronchostriction.

Figure 2

Lors d'un phénomène inflammatoire, il y a :

- . sécrétion de mucus.
- . bronchostriction.
- . vasodilatation.

Les récepteurs H3 sont impliqués dans les phénomènes neurogènes de l'inflammation. Le retour de l'influx nerveux se propageant dans les fibres afférentes se fait soit par la SNC, soit par les fibres NANC (= axones courts Non Adrénergiques, Non cholinergiques).

Quand on stimule les récepteurs H3 on provoque :

- . une diminution de la libération d'acétylcholine.
- . une diminution de la libération d'histamine par les mastocytes.

Au niveau de la fibre sensible afférente, quand on stimule les récepteurs H3, on diminue l'influx nerveux le parcourant (par rapport à l'intensité de l'influx nerveux provoqué par les récepteurs sensibles aux polluants et aux irritants de l'épithélium pulmonaire).

Les récepteurs H3 ont donc des effets anti-inflammatoires lorsqu'ils sont stimulés.

Page 10.: 1) Agonistes des récepteurs histaminergiques H1 et H2

La bêtahistamine est aussi un antagoniste H3.

3) Agonistes des H3

Action sédatrice pour les agonistes H3 centraux **qui passent la BHE.**

Les anti-H1 de première génération

Ce sont des antagonistes compétitifs --> ils peuvent donc être déplacés par l'antagoniste si celui-ci est présent en grande quantité.

Les anti-H1 qui passent la BHE ont des effets secondaires comme la sédation ou peuvent être utilisés pour cet effet spécifiquement.

ZADITEN^(R) est donné en préventif pour éviter la dégranulation.

La neuropathie correspond au mal des transports, donc les propriétés antineuropathiques...

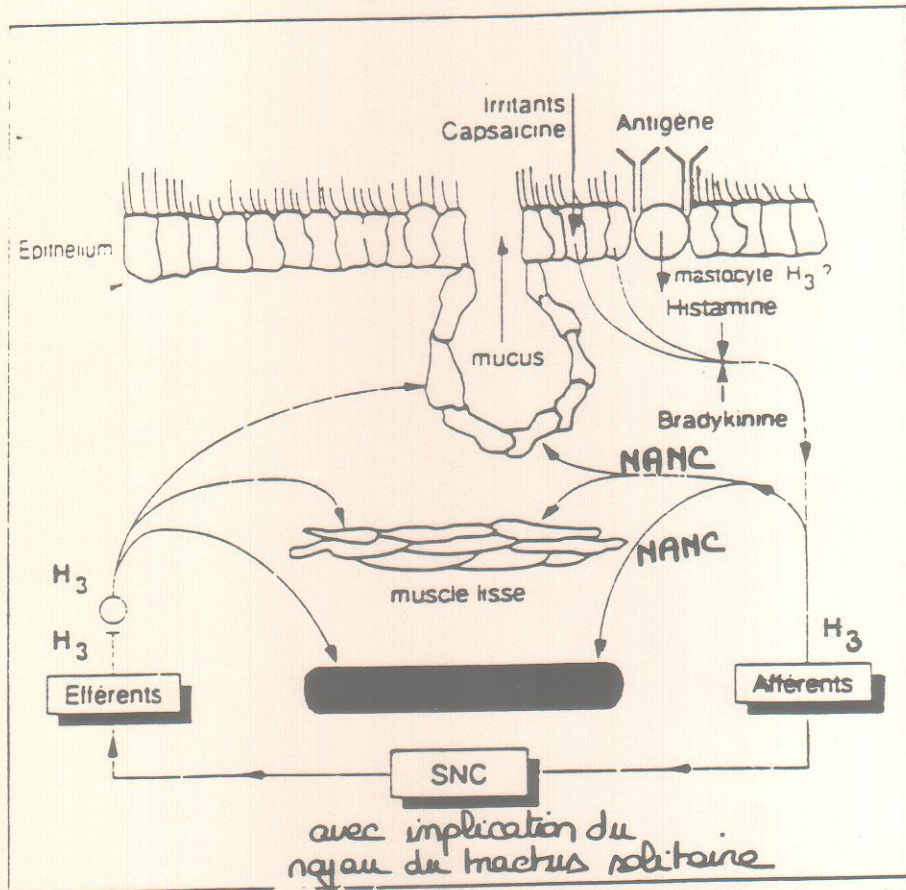
Page 12 : Les anti-H1 de deuxième génération

Ils sont beaucoup plus spécifiques du blocage des H₁ périphériques.

AGYRAX^(R) traite les vertiges même s'il ne passe pas la BHE car il agit sur les vaisseaux extérieurs au cerveau.

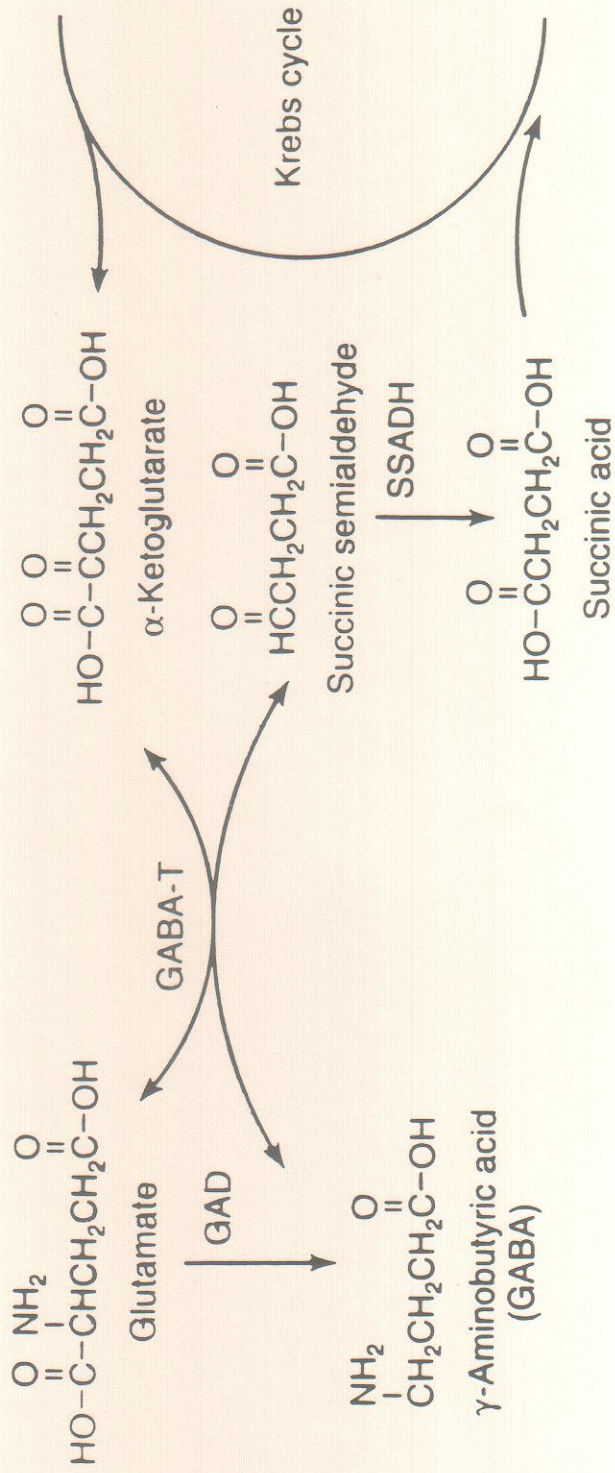
5) Antagonistes des H2

Apprendre seulement :- cimétidine TAGAMET^(R)
- ranitidine RANIPLEX^(R)



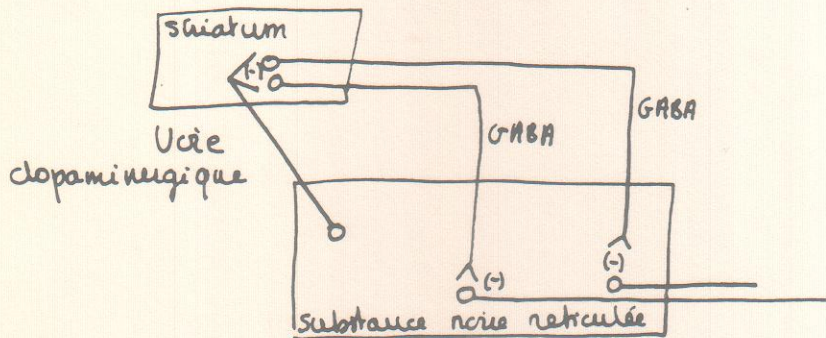
Localisation des récepteurs H_3 sur l'innervation des voies aériennes par le système nerveux végétatif. Les irritants inhalés (ozone, fumée de cigarette...) ou les médiateurs de l'inflammation libérés lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, notamment à partir des mastocytes de la muqueuse respiratoire peuvent exciter les terminaisons des neurones afférents primaires. L'excitation de ces terminaisons provoque la libération par un « réflexe d'axone » court et un réflexe vagal de neuromédiateurs doués d'activités bronchoconstrictrices et pro-inflammatoires. Des récepteurs H_3 situés aux niveaux pré- et post-ganglionnaire, contrôlent l'activité de la voie efférente excitatrice. Des récepteurs H_3 dont la localisation est encore mal définie, ont également été mis en évidence au niveau de la voie afférente. La présence de récepteurs H_3 sur les mastocytes n'est pas définitivement démontrée.

(d'après Devillier et al., 1989).



PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION AMINOACIDERGIQUE

Page 15. : b) Au niveau du SNC



Page 16. : Figure 5

Les vésicules ont un ? car on ne les a pas encore mises en évidence et on ne voit pas si elles existent réellement.

Page 17. : d) Inactivation

Recapture par un système de transfert actif donc saturable et qui consomme de l'énergie.

Page 18.: b) Différents types de récepteurs GABA-ergiques

- La bicuculline est un antagoniste GABA-A.
- GABA-A : récepteur canal ionique (canal Cl) qui joue le rôle d'un neuromédiateur.
- GABA-B : récepteur canal ionique et protéine G qui joue le rôle d'un neuromodulateur.

Rappels

- Un agoniste a une activité intrinsèque.
- Un antagoniste n'a pas d'activité intrinsèque. il ne fait que bloquer le récepteur.
- Un agoniste inverse a une activité intrinsèque inverse.

b1) Le récepteur GABA-A

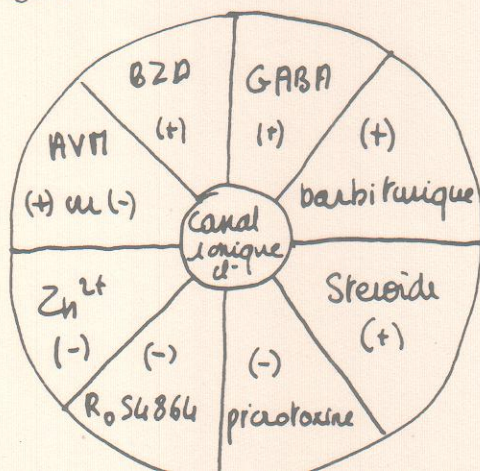
Structure

On a donc deux sites de liaison des BZD car il y a deux sous-unités α dans un récepteur GABA-A.

Site de liaison des BZD

Sites "périphériques" = sites gliaux car il n'y a pas de cellules gliales au niveau du SNC.
NB : Certains agonistes inverses de structures non benzodiazépines (telles que les B-carbolines-3-carboxylates) et les cyclopyrrolones...

Page 19. : Figure 7



(+) = augmente la transmission GABA ergique.
 (-) = diminue la transmission GABA ergique

Page 21. : Site du R \circ 54864

Ne pas apprendre les deux dernières lignes du paragraphe.

b2) Le récepteur GABA-B

Quand le récepteur GABA-B est :
 . ouvert --> sortie de K⁺.
 . fermé --> inhibition de la sortie de Ca²⁺.

3-APPA = 3 amino propyl phosphinic acid.
 = agoniste GABA-B.

CGP 35348 = 3 amino propyl diethoxyméthyl phosphinic acid.
 = antagoniste GABA-B.

Baclofen = agoniste GABA-B.

Phaclogen = antagoniste GABA-B.

Page 22. : Quatrième point

Localisation pré-synaptique permettant le contrôle de la libération de nombreux neurotransmetteurs (NT) ==> rôle de neuromodulateur.

Figure 8

Ne pas apprendre les structures cliniques.

Agonistes GABA-B : - baclofen,
 - 3-aminopropyl phosphinic acid.

Antagonistes GABA-B : - phaclofen,
 - saclofen,
 - 2-hydroxysaclofen,
 - B-benzo(b)funan-2-yl-GABA,
 - B-5-méthoxybenzo(b)flunan-2-yl-GABA.

Phaclofen --> faiblement antagoniste, passe mal la BHE.

^{neuroni}
 On a ~~réussi~~ à synthétiser des antagonistes sélectifs des GABA-B qui passent bien la BHE. Ceci nous permet donc d'étudier les effets des GABA-B au niveau central.

les GABA-B ont une localisation présynaptique surtout au niveau central et périphérique ; ils sont impliqués dans les phénomènes neurogènes de l'inflammation.
 Page 23. : Tableau V
 Les GABA-B présynaptiques contrôlent en effet la libération d'histamine et d'acétylcholine.

La stimulation des GABA-B provoque une diminution de la bronchostriction et de la toux.

Figure 9

. Si les GABA-B sont stimulés au niveau du nerf parasympathique ==> diminution de la libération d'acétylcholine ==> diminution de la bronchostriction.

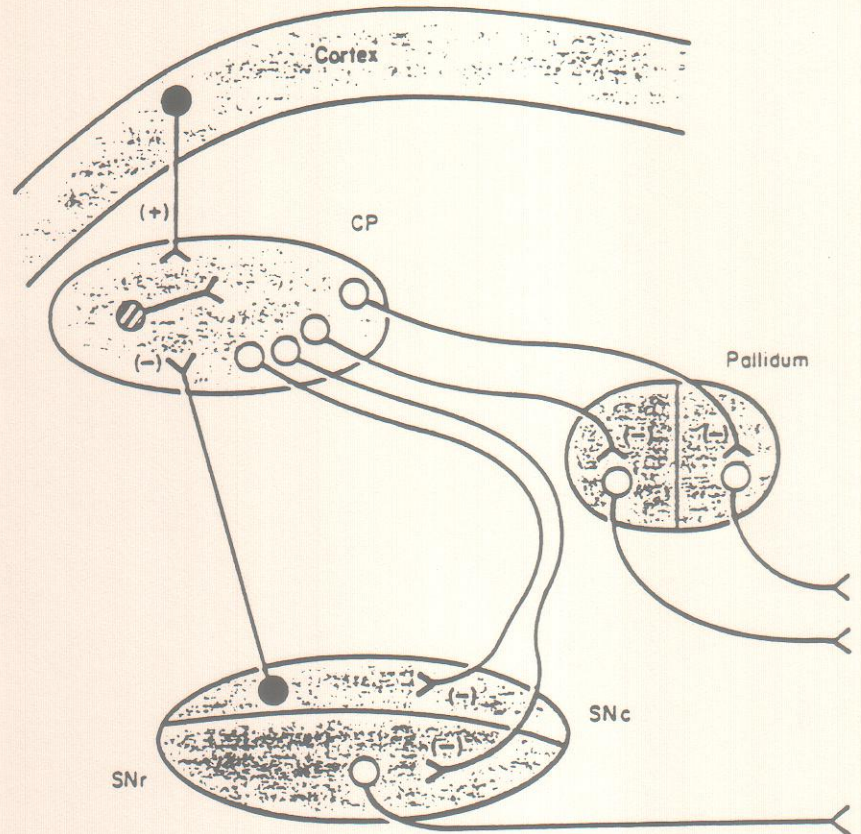
. Si les GABA-B sont stimulés au niveau de la fibre C sensitive ==> diminution de la libération des peptides de l'inflammation et diminution de la bronchostriction.

Page 24. : Figure 10 : à propos de la toux

Lorsque les fibres C sont stimulées par des irritants pulmonaires ==> toux.

La stimulation des GABA-B présynaptiques diminue la toux. Ces GABA-B agissent soit directement sur le centre de la toux, soit à la périphérie en diminuant l'influx nerveux parcourant les fibres C sensibles.

Page 25. : a) Au niveau cérébral
Chorée de Huntington



Légende

- | | |
|-----------------------------|---|
| ○ Neurones efférents | CP Caudo-putamen |
| ● Neurones dopaminergiques | SNc Substance noire, partie compacte |
| ● Neurones glutamatergiques | SNr Substance noire, partie réticulaire |
| ▨ Interneurones | (-) Neurones inhibiteurs |
| | (+) Neurones excitateurs |

Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une dégénérescence des neurones cholinergiques. Or, les petits interneurons GABA ergiques contrôlent l'activité des neurones cholinergiques. Les neurones GABA ergiques sont à tous les niveaux des neurones cholinergiques (corps cellulaire, terminaison).

Quand il y a dégénérescence des neurones cholinergiques, il apparaît une démence sénile.

Pour lutter contre cette démence sénile, on bloque la transmission GABA ergique au niveau des corps cellulaires et des terminaisons des neurones cholinergiques restants en bon état, ce qui augmente la transmission cholinergique.

En cas d'hyperfonctionnement des neurones GABA-ergique sans dégénérescence des neurones cholinergiques, il apparaît aussi une certaine forme de démence.

b) Drogues augmentant la synthèse du GABA

NL = neuroleptiques (qui diminuent activité dopaminergique).

2) Drogues modifiant la libération du GABA

Deuxième point --> les agonistes des récepteurs GABA ergiques pré-synaptiques (GABA-B) diminuent la libération du GABA.

a) Drogues inhibant la recapture du GABA

Ne pas apprendre car pas d'application thérapeutique.

Page 27. : b) Drogues augmentant la recapture du GABA

AOTAL^(R) est utilisé dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique car il y a des interactions entre le méthanol et le récepteur GABA-A.

4) Drogues inhibant la dégradation enzymatique du GABA

- Ces drogues sont donc des anti-épileptiques.
- Ne pas apprendre les deux premières lignes du paragraphe.
- Dans le deuxième paragraphe, n'apprendre que la DEPAKINE^(R) (VALPROATE DE SODIUM) ET LE sabril^(R) (Vigabatrim).

a) Agonistes directs

- Ils se fixent sur le site du GABA lui-même.
- Le progabide (GABRENE^(R)) possède aussi des propriétés agonistes **faibles** du récepteur GABA-A.
- La phrase : elle serait plutôt un inhibiteur de la SSA-DH est complètement fausse !!!

Les BZD

- Elles sont :
- myorelaxantes.
 - anxiolytiques.
 - antiépileptiques.
 - sédatives et hypnotiques à forte dose (ce qui augmente les effets secondaires).

Page 30. : Effets secondaires des BZD

- Apparition d'une tolérance ==> il faut augmenter les doses.
- Dépendance physique et psychique : si on arrête le traitement --> apparition d'un phénomène de sevrage.
- Elles provoquent des troubles de la mémoire, ~~amémorée~~. *anémie*
- Elles potentialisent les effets de l'alcool.

Errata : - Imidazopyridine est un agoniste partiel.

- Zolpidem STILNOX^(R)

ANANXYL^(R) a été ~~motivé~~ *retiré du marché* parce qu'il provoquait des hépatites au bout de 4 mois de traitement.

De même STILNOX sera peut-être bientôt retiré du marché.

NB : L'imidazopyridine n'est pas une BZD mais elle se fixe sur le site W1 du site des BZD.

Les agonistes partiels ont moins d'effets secondaires. On évite tous ceux cités dans le poly et le phénomène de sevrage disparaît également.

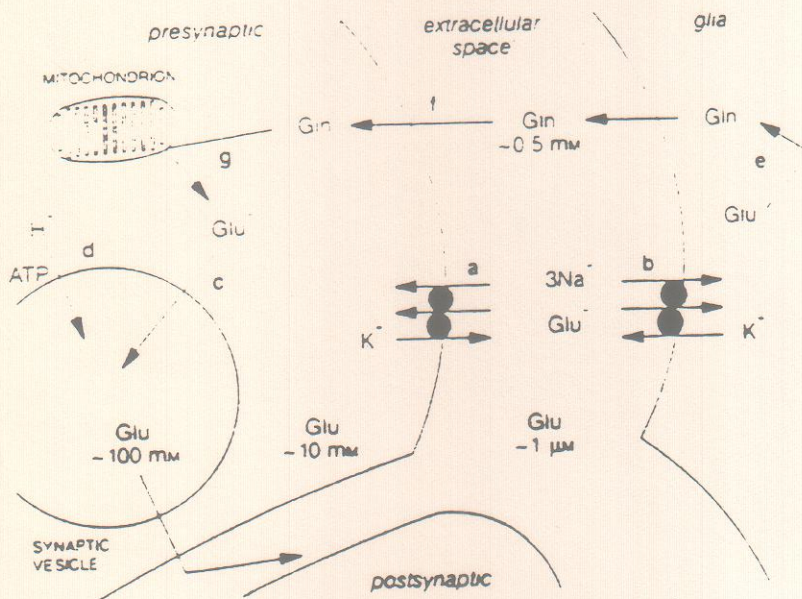
- Page 33 :** - **Correction** : le site du Ro 54 8 64
 - Le Saclofen et l'hydroxysaclofen passent mal la barrière hématoencéphalique.
 - Pour le glutamate : la majorité des corps cellulaires se trouvent dans le cortex ou au niveau de l'hypocampe. se projetant au niveau de l'hypothalamus.
- Page 36 :** L'acide glutamique ne passe pas la BHE.
 La voie la plus importante est celle partant de la glutamine. Cf schéma page 40.
 Inclure le schéma sur le métabolisme (1). Ce qui est important est la différence de concentration. La quantité dans le milieu extracellulaire dépend de la stimulation et de transporteurs assurant la **recapture** ou la libération. Elle protège la cellule des états cytotoxiques.
 Ce schéma synthétise tout ce qu'il faut savoir sur le métabolisme du glutamate !
- Page 41 :** **Schéma** : Ce qui est important est la concentration en GLU (voir en bas du schéma à droite !). Son augmentation entraîne le phénomène de mort.
 [K=] augmente quand il y a souffrance neuronique. Apparition d'effets toxiques.
- Page 44 :** - Barrer métabotrope, écrire ACPO;
 - Les récepteurs métabotropes sont en fait les deux dernières colonnes du tableau. Donc à rajouter au dessus.
 - 3 récepteurs inotropes : NMDA, est le N méthyl D aspartate (à retenir). C'est un canal ionique comme le récepteur GABA1. Dans le tableau, les antagonistes dont il est question sont ceux directs. Bien savoir que c'est un canal Ca^{2+} , Na^{+} et K^{+} .
- Page 43 :** - Schéma montrant tous les sites allostériques de régulation.
 Cf schéma supplémentaire (3) pour voir la forme pentamérique du canal !
- Page 42 :** - **Correction** : il n'y a pas 5 sites de liaison mais 7.
 . **Site Mg^{2+}** : régulation de type négative, donc qui diminue la transmission. Ce sont donc des antagonistes glutamaergiques (important à retenir...)
 . **Site PCP** : site antagoniste comme tous les sites situés **dans** le canal.
 . **Site Zn^{2+}** : idem.
 . **Site Glycine** : on a augmentation de la transmission "Coagoniste" du glutamate.
 A rajouter après : Cf schéma page 43 :
 . site des polyamines,
 . site modulateur redox.
 Quand le pH diminue, diminution de l'activité GLU:
 Cf schéma supplémentaire (3) sur le récepteur.
 + signifie agoniste.
 - signifie antagoniste.
- Page 45 :** Les différents récepteurs et leur régulation sont schématisés page 46.
Schéma supplémentaire n° 4
 Exemple d'une réponse des différents récepteurs à une stimulation. Bien comprendre ce schéma.
- Page 45 :** **Récepteur AP 4**
 Il entraîne une hyperpolarisation, donc il a un effet inhibiteur.
Schéma supplémentaire n° 5
- Page 34 :** - Une fois que vous appris le métabolisme et les différents ^{recepteurs} revenez au niveau de la physiopathologie, ce sera plus facile à comprendre dans ce sens là !
 - Barrer les deux dernières lignes de la page, elles sont répétées page 36.

2) Métabolisme

Schema (1)

Box 1

Pathways for the storage, release and reuptake of transmitter glutamate



Under resting conditions the glutamate concentrations in the extracellular space, the presynaptic cytoplasm and the lumen of glutamatergic synaptic vesicles are of the order of 1 μM , 10 mM and 100 mM , respectively. These gradients are maintained by two distinct electrogenic carriers. The acidic amino acid carriers present in the presynaptic (a) and glial (b) plasma membranes are Na^+ -dependent, show a high (2–50 μM) affinity for L-glutamate, but also transport D- or L-aspartate¹. The vesicle transporter (c) is Na^+ -independent, and accumulates glutamate anions driven by the internal positive membrane potential that is generated by a vesicular ATPase that pumps protons into the vesicle² (d). This carrier has a low (mM) affinity for glutamate and

does not transport aspartate. There is still controversy concerning the precise stoichiometries of these carriers.

Glutamate is normally released by Ca^{2+} -dependent exocytosis; earlier ambiguities concerning vesicular versus cytoplasmic release were due to difficulties in detecting the very labile storage of the amino acid within synaptic vesicles³. However, the plasma membrane glutamate carriers may reverse their operation, releasing glutamate into the extracellular space, if the Na^+ and/or K^+ gradients are chronically decreased (see main text).

Glutamate may be reaccumulated directly into the nerve terminal or into adjacent glia. Glutamine synthetase (e) is predominantly glial and some glutamine (Gln) can be formed from accumulated glutamate in this compartment. Glutamine is present at about 0.5 mM in the extracellular space and can enter the

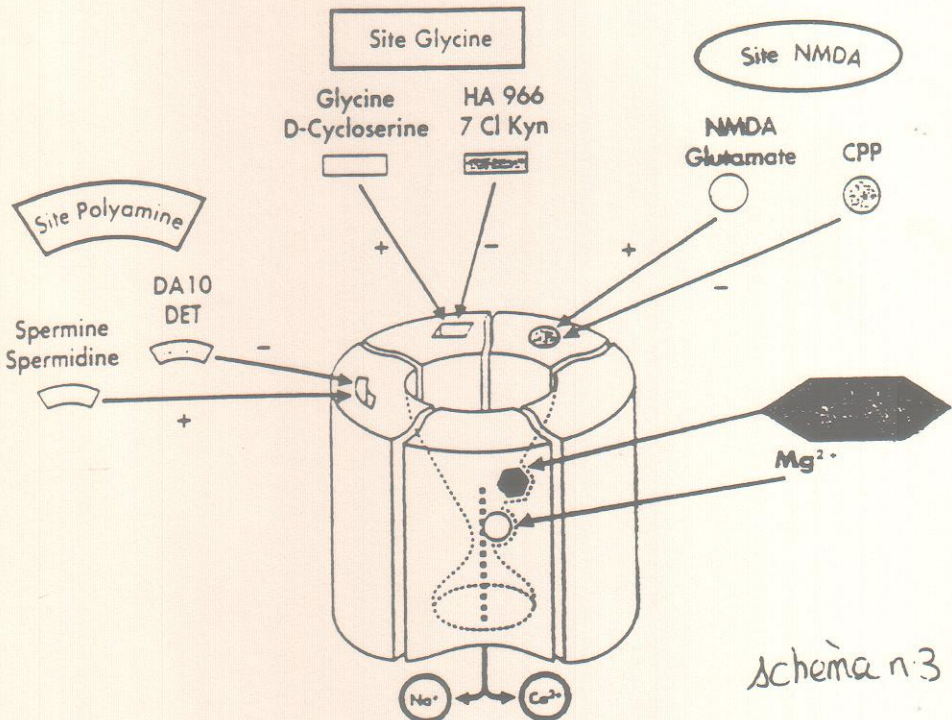
terminal by a low-affinity Na^+ -independent pathway (f). Glutamine may serve as a precursor for presynaptic cytoplasmic glutamate through the mitochondrial glutaminase (g). However, this enzyme is subject to potent product inhibition by glutamate itself and it is unclear what contribution this enzyme makes to the resynthesis of transmitter glutamate⁴.

References

- 1 Erecinska, H (1967) *Biochem Pharmacol* 36, 3547–3555
- 2 Maycox, P R, Hell, J W and Jahn, R (1990) *Trends Neurosci* 13, 83–87
- 3 Nicholls, D G (1989) *J Neurochem* 52, 331–341
- 4 McMahon, H T and Nicholls, D G (1990) *J Neurochem* 54, 373–380

Figure d'après Nicholls et Attwell, 1990.

	agonistes complets	agonistes partiels	antagonistes	agonistes
molécules actives	flunitrazépam (Rohypnol®) diazépam (Valium®) clonazépam (Rivotril®)	zolpidem (Stilnox®) alpidem (Anaxyl®) brentazénil	flumazenil (Anexate)	agonistes benzodiazépines RO 15-4513
effet sur la fonction GABA	facilitation	facilitation	pas de modification	dépression
effets physiologiques	anxiolytique anticonvulsivant sédatif myorelaxant amnésiant	anxiolytique ou anticonvulsivant ou sédatif	pas d'effet propre mais empêche la fixation des autres ligands	anxiogénique convulsivant excitant spasmogénique mnésiant
indications thérapeutiques	anxiété épilepsie insomnie anesthésie	anxiété ou insomnie	sevrage après traitement aux benzodiazépines coma par absorption de benzodiazépines	aucune à ce jour (maladie d'Alzheimer?)



Schema n 3

Fig. 31 (d'après Junien et al., 1991).

Récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et ses sites de régulation. Le site phencyclidine est localisé à l'intérieur du canal ionique. Le CPP (3-((+)-2-carboxypipérazine-4-yl)-propyl-1-phosphonate) est un antagoniste du site NMDA. Le HA 966 (3-amino-1-hydroxy-pyrrolidin-2-one) et le 7 chloro-kyrurénine sont des antagonistes du site glycine. Le DA10 (1-10 diammodécane) et le DET (diéthylène inamine) sont des antagonistes du site polyamine. La glycine, d'une part, et les polyamines, d'autre part, modulent positivement le complexe récepteur NMDA.

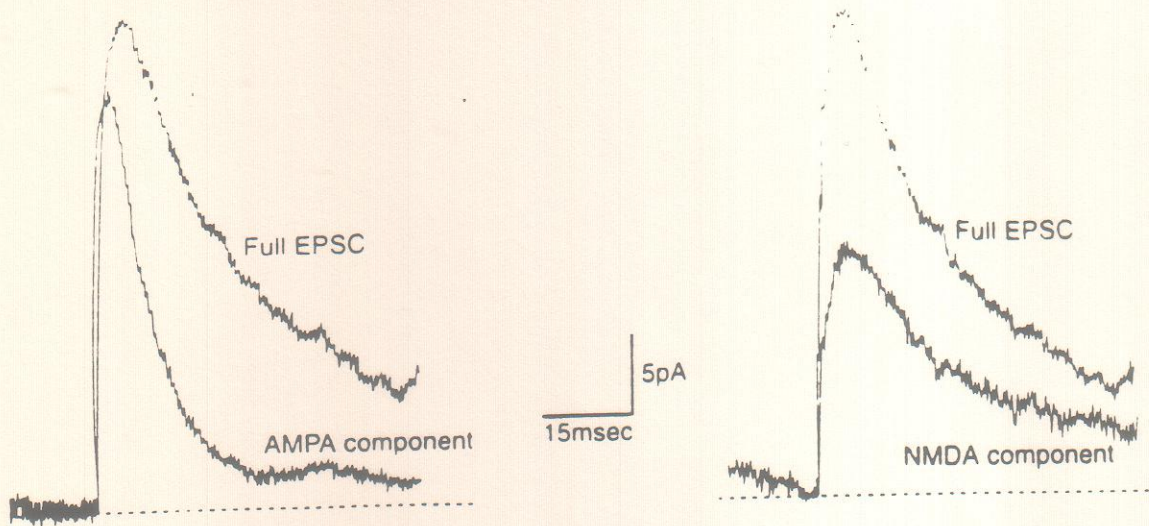
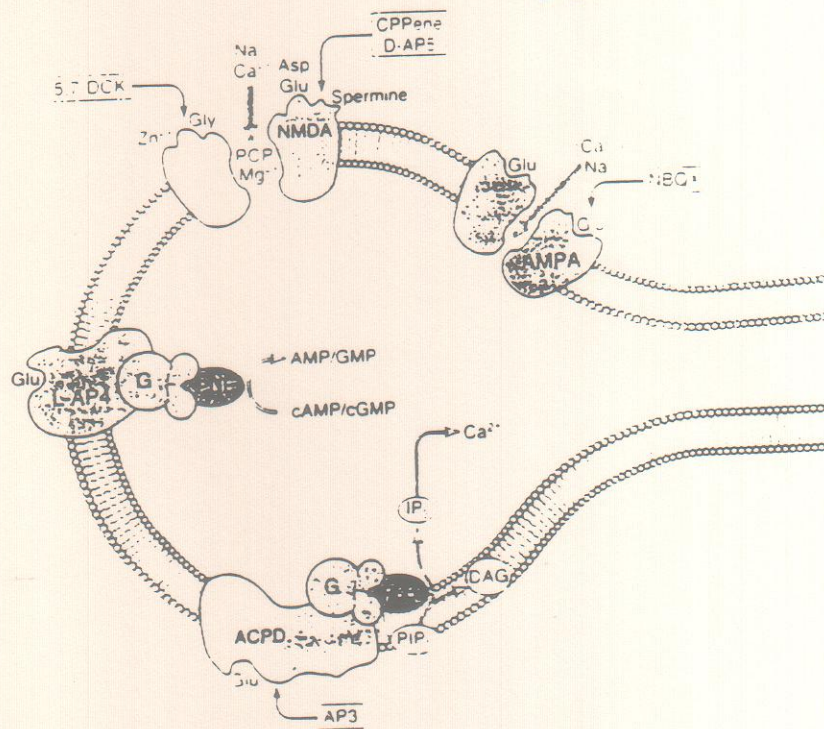


FIG. 4. Excitatory postsynaptic currents (EPSCs) of hippocampal neurons, which are comprised of both AMPA and NMDA receptor components. EPSCs recorded from a neuron in the rat hippocampal slice preparation were voltage-clamped by a patch pipette at a membrane potential of +50 mV. In the *left panel* the EPSC is shown before and after treatment with n-AP5, an NMDA receptor blocker that reveals the component of the EPSC mediated solely by AMPA receptors. Likewise, in the *right panel*, the EPSC is shown in the absence and presence of CNQX, which blocks the AMPA component to isolate the NMDA component. The AMPA component of the full EPSC rises rapidly and is of brief duration. In contrast, NMDA receptor-mediated components rise slowly and contribute to the prolongation of the synaptic event.

Schema n 4

BASIC Neurochemistry (1994)



Molecular views of four types of glutamate receptors. Two heteromeric ionotropic receptors are shown: the NMDA and AMPA receptors and two metabotropic receptors, the AP3 and ACPD receptors. Competitive antagonists of each receptor are boxed. The NMDA receptor channel is additionally blocked by Mg²⁺ and phenylsilyl diuretic (PCP). Zn²⁺ is a negative modulator and polyamines such as spermine are positive modulators of NMDA channel activation. Both AP3 and ACPD receptors are metabotropic in that they are coupled via G proteins to intracellular enzymes: phospholipase C-PLC for the ACPD receptor, and phosphodiesterase (PDE) for the AP3 receptor. Phospholipase C catalyzes the production of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) from phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂). The resulting increase in intracellular Ca²⁺ triggers release of Ca²⁺ from intracellular stores.

Schema n-5

Page 35 : Laisser tomber, sauf pour ceux que cela intéresse.
Au niveau de la légende en bas à gauche, se référer au **schéma supplémentaire n° 6**.

Page 36 : LTP est le renforcement de l'efficacité synaptique.
Cf schéma Page 38, le récepteur NMDA est celui qui est très noir, au centre des trois schémas. Dans le premier schéma (A), les ions Mg^{2+} bloquent le récepteur NMDA. Le récepteur KQ est l'ancien nom de AMPA. ~~kinase~~ ~~kinase~~

Page 39 : En haut : on mesure l'activité neuronique après stimulation des fibres C, impliquées dans l'influx sensoriel.

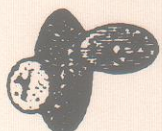
En bas : schéma se référant au texte page 36 sur la schizophrénie. Compléter le schéma en fonction de la légende :

- (+) sur les flèches.
- (-) sur traits.
- ↓ des voies glutamaergique, GABAergiques
- voie dopaminergique est normale
- ↑ des voies en noir.

Si diminution de la voie glutamaergique, diminution de stimulation des boies GABAergiques.

schéma 6

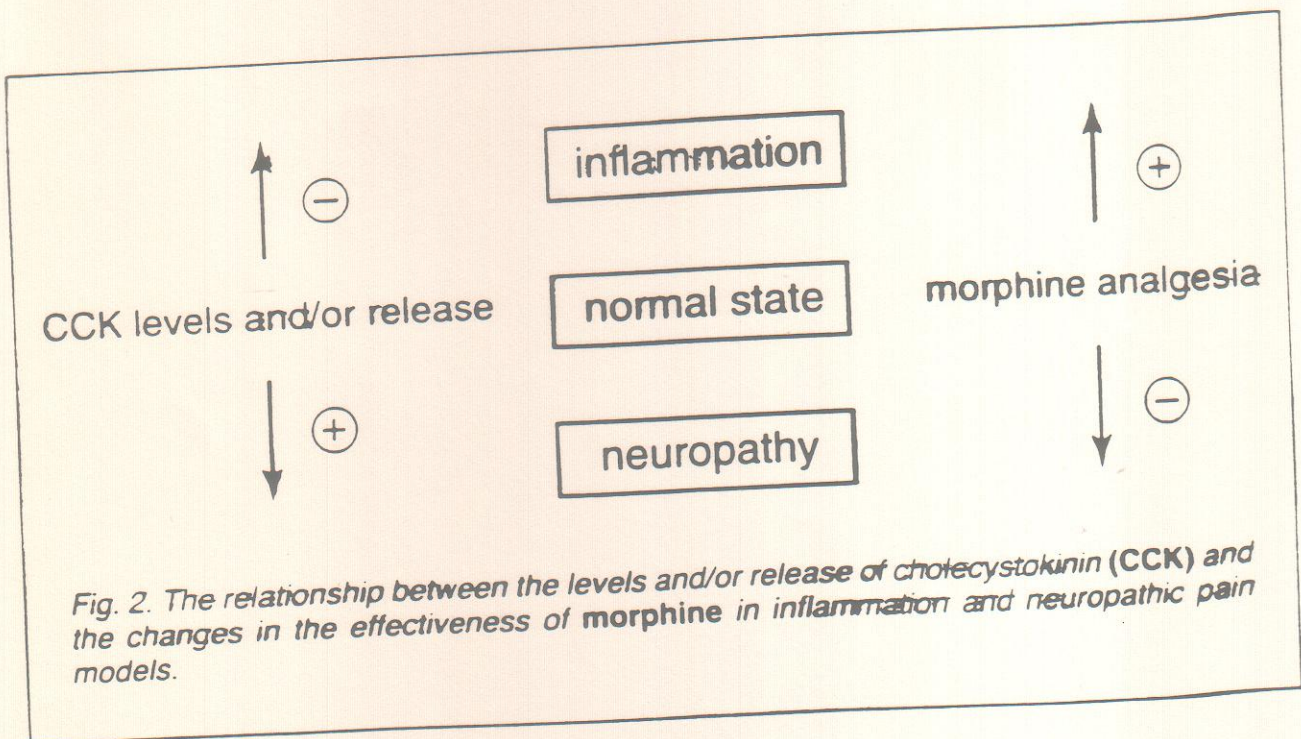
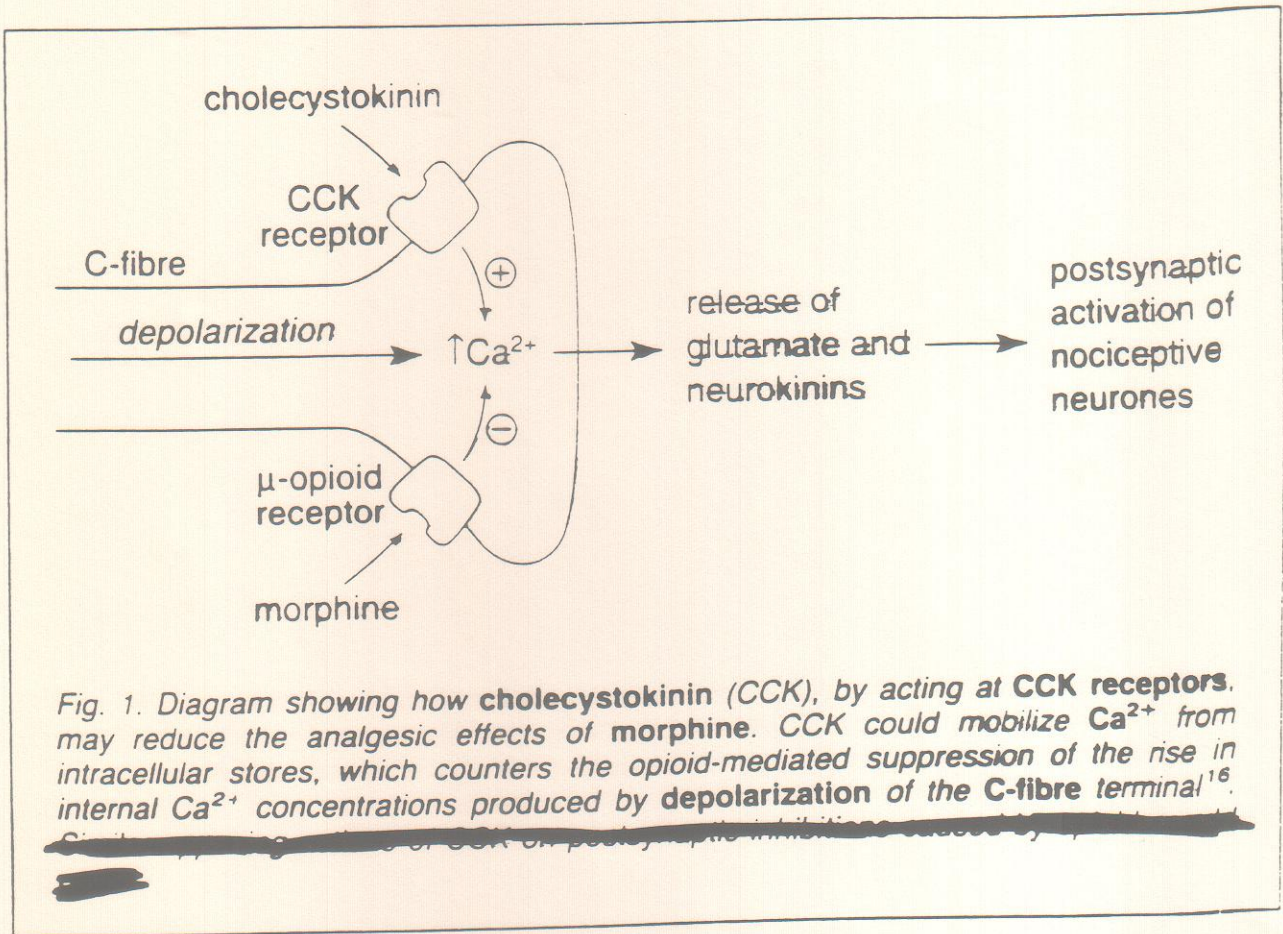
Key



G protein

DAG	diacylglycerol
IP_3	inositol (1,4,5)-trisphosphate
PKC	protein kinase C
PLA_2	phospholipase A_2
PLC	phospholipase C
NO	nitric oxide
$-O_2^{\cdot}$	superoxide
$ONOO^-$	peroxynitrite
L-Glu	L-glutamate

2



Page 45 : 1. Antagonistes MNDA ("antiglutanates")

Antagonistes non compétitifs: ils sont moins toxiques et ont moins d'effets II que les antagonistes compétitifs qui agissent sur un site allostérique (sur le site PCP).

Page 48 : Figure 25.

- . Les antagonistes se fixent sur le site PCP uniquement quand le récepteur est ouvert.
- . Site PCP : site des anesthésiques dissociatifs (comme la catalmine).
- . Les molécules qui ont une faible affinité pour le site PCP ont moins d'effets secondaires que celles qui ont une forte affinité.

Page 49 : Figure 26.

Drogues antagonistes ou agonistes partiels du site de la glycine diminuent la transmission glutamaergique.

Ce sont des drogues qui ont un effet cytoprotecteur et qui sont utilisées pour diminuer l'ischémie au niveau cérébral (ischémie locale ou focalisée).

Les antagonistes non compétitifs ne sont pas déplacés en cas d'excès d'acide glutamique: ils sont toujours actifs et on utilise des doses plus faibles (il y a donc moins d'effets secondaires).

Il y a des drogues qui favorisent la formation du pont disulfure; effet cytoprotecteur. Exemple : trinitrine ou trinitroglycérine pour le traitement de l'infarctus.

Les antiglutانات favorisent l'action des traitements dopaminergiques au niveau du Parkinson. Ce sont des antiglutانات antiparkinsoniens.

Effets secondaires de l'augmentation de la transmission dopaminergique --> effet schizophrénique.

Page 50 : 2. Antagonistes AMPA / Kainate

Ils ont un effet cytoprotecteur.

Ils agissent sur les ischémies localisées et globales.

Ils ont moins d'effets secondaires.

Ils ont un effet antiparkinsonien.

Page 51 : 1. Généralité sur épioides

- Il faut connaître le :
- met-enképhaline.
 - leu-enképhaline.
 - dymorphine A (1-17).
 - β endorphine.

2. Localisation

Les endorphines sont localisées dans :

- les voies impliquées dans la transmission de la douleur.
- les contrôles neuroendocriniens (hypothalamus).

Page 55 : 4. Récepteurs épioides

- μ --> analgésie supraspinale.
analgésie spinale.
euphorie.
sédation.
myosis.
dépression respiratoire.
diminution de la motricité intestinale.

K --> analgésie spinale,
dysphonie,
sédation,
myosis,
effet anorexigène.

--> analgésie spinale,
dépression respiratoire.

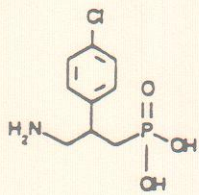
--> dysphonie,
allucinations,
stimulation vasomotrice.

Fiche 2.

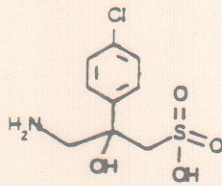
- La cholecystokinine est impliquée dans le phénomène douloureux.
- La morphine est plus analgésique en cas de réaction inflammatoire.

Page 59 : Figure 29.

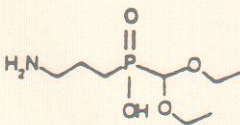
On trempe la patte d'une souris dans de l'eau chaude à 48° C et on mesure le temps que met la souris pour réagir et retirer sa patte de l'eau.
On ne prend que des souris qui réagissent entre 5 et 10 secondes (on ne prend pas de souris hypo ou hyper sensibles).



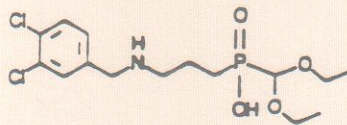
PHACLOFEN



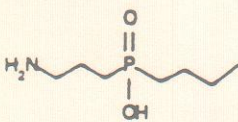
2-HYDROXY-SACLOFEN



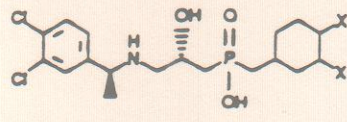
CGP35348



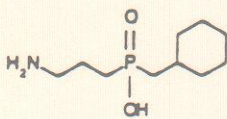
CGP52432



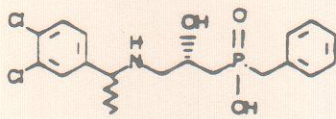
CGP36742



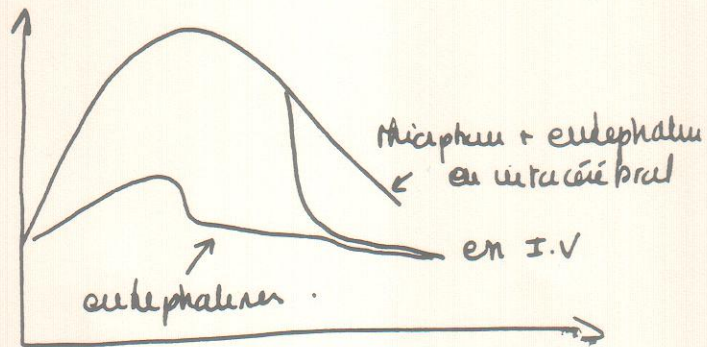
X = H CGP54626
X = ³H [³H]CGP54626



CGP46381



(R,S),(S) CGP54062
(S), (S) CGP55845



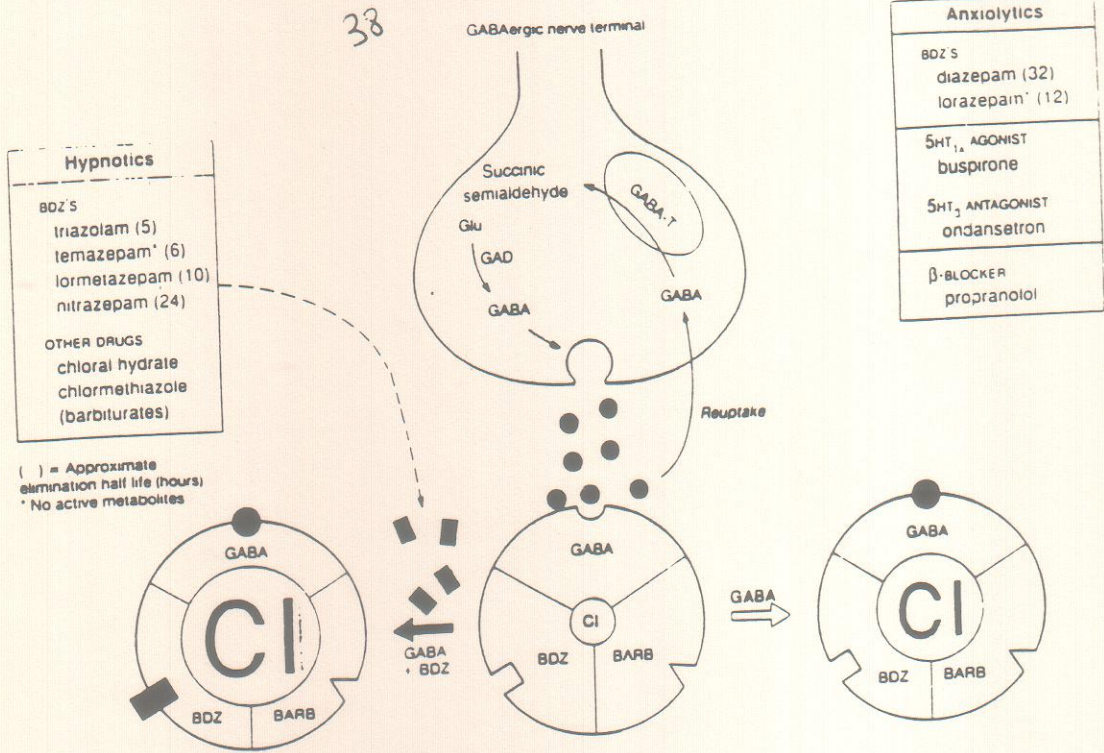
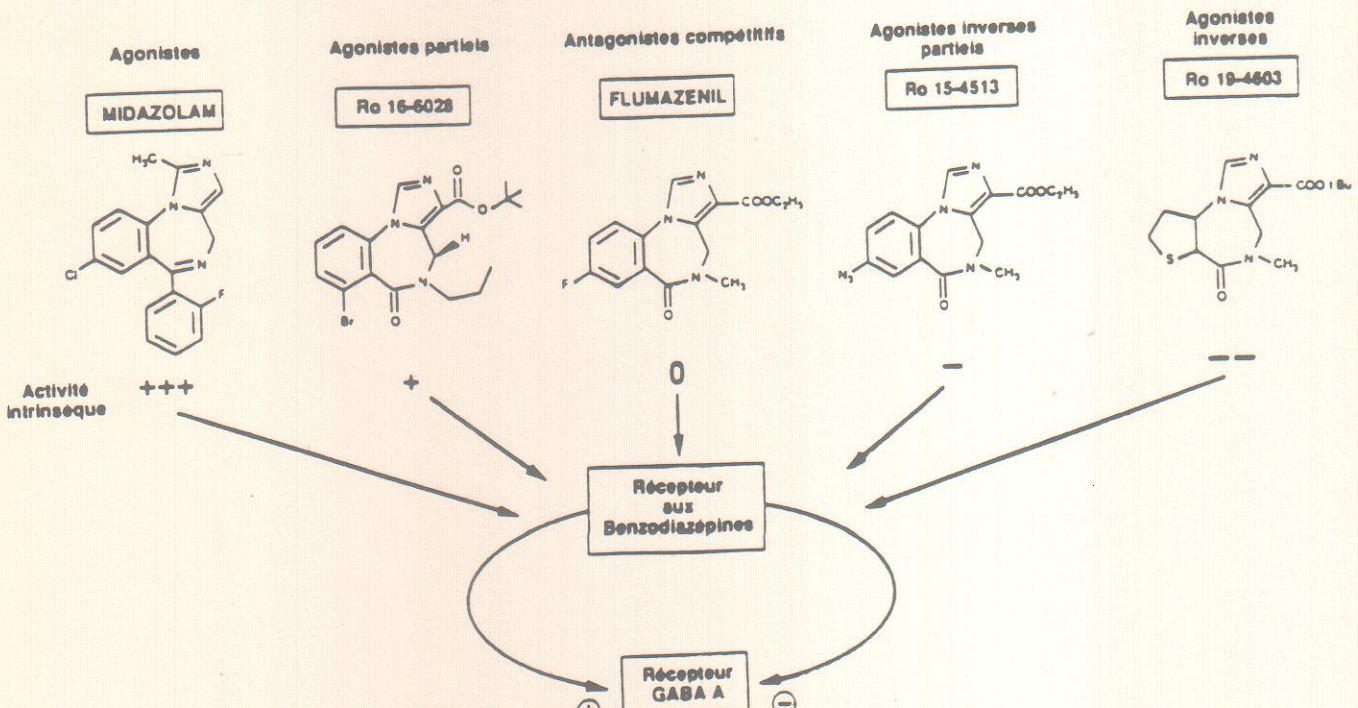


TABLEAU I — Benzodiazépines commercialisées en France comme hypnotiques.

DCI	Nom commercial	Temps de résorption (h)	Demi-vie (h)
Estazolam	Nuctalon [®]	1 à 1,5	18 à 24
Flunitrazépam	Rohypnol [®] Noriel [®]	1 à 1,5	20 à 30
Loprazolam	Havlane [®]	2 à 3	8 à 10
Lormetazepam	Noctamide [®]	1 à 1,5	10 à 12
Nitrazepam	Mogadon [®]	1,5 à 2	18 à 25
Témazépam	Normison [®]	0,8 à 1	8 à 14
Triazolam	Halcion [®]	0,5 à 1	3 à 4



perspectives on disease

facilitate the effects of GABA. Other ligands for this benzodiazepine receptor reduce the effects of GABA, so that benzodiazepine receptor ligands can be used to either enhance or reduce GABAergic transmission. This bidirectionality at the receptor level is reflected in the behavioral pharmacology of the different types of benzodiazepine receptor ligands.

Whereas benzodiazepines and β -carbolines with agonist or partial agonist properties at the benzodiazepine receptor induce amnesic effects in a passive avoidance task⁴³, the antagonist β -carboline ZK 93 426 as well as the partial inverse agonist β -carboline FG 7142 and the inverse agonist DMCM were able to attenuate the disruptive effects of scopolamine in such a task⁴³. However, using a spontaneous alternation test in mice, only the

antagonist ZK 93 426 and not the partial inverse agonists ZK 90 886 and FG 7142 and the inverse agonists DMCM and β -CCM antagonized the scopolamine-induced impairment of the alternation performance⁴⁴.

The antagonist β -carboline ZK 93426⁴⁵ has also been demonstrated to improve performance of aged rats in a spatial delayed alternation task at a delay of 20 seconds, whereas in young animals the compound showed rather negative effects on performance⁴⁶. In a visual discrimination task analysed in accordance with signal-detection theory, ZK 93 426 not only antagonized the scopolamine-induced impairment of signal detectability, but also induced a subtle but distinct improvement of performance in senescent animals⁴⁷. Recently, we tested basal forebrain-lesioned rats in an automated

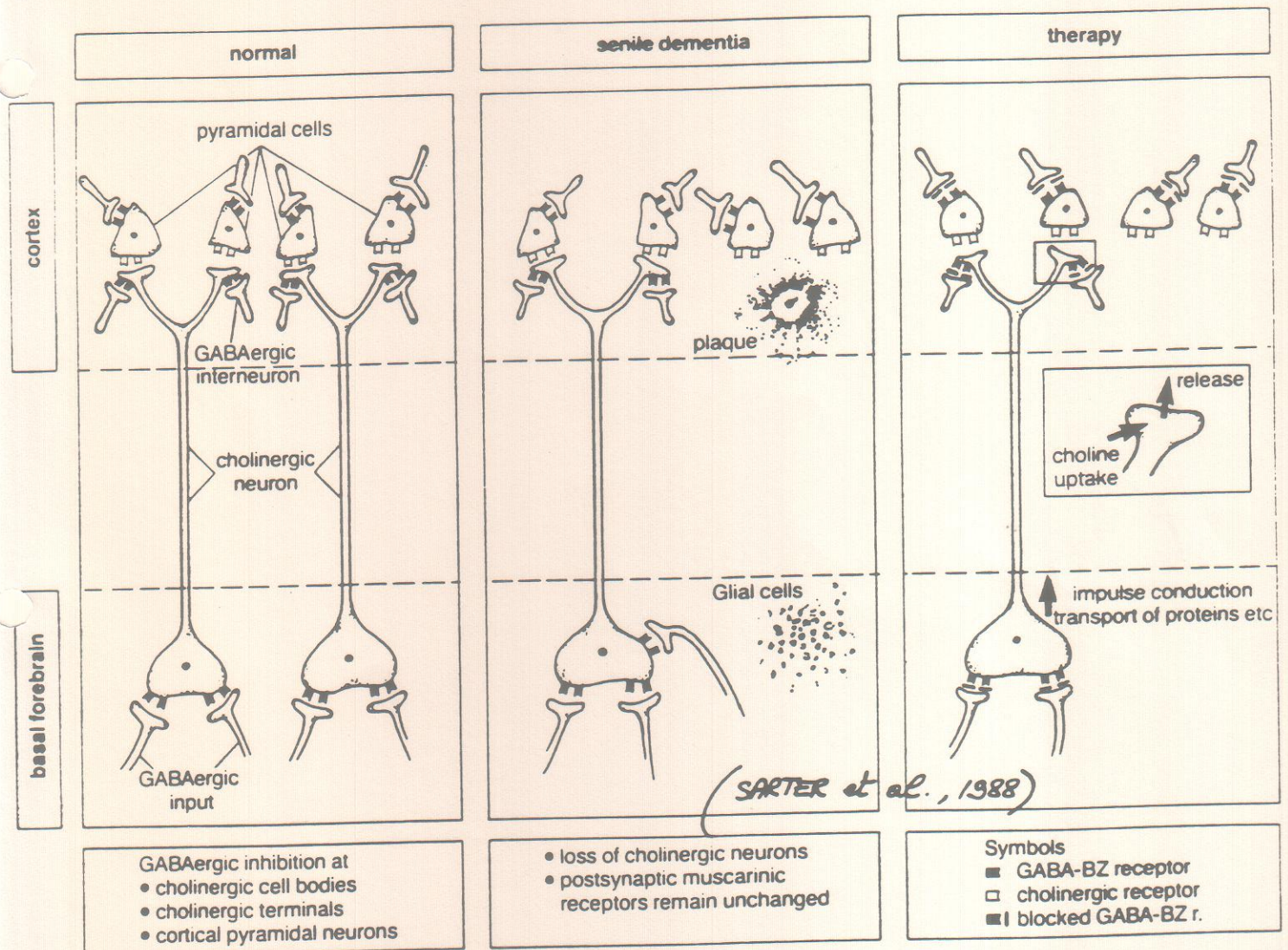


Fig. 2. Schematic summary of the hypothesis presented. In the left-hand section, the GABAergic input to the cholinergic cell bodies of the basal forebrain is indicated. These cholinergic neurons may innervate predominantly cortical pyramidal cells, which receive GABAergic inhibition by cortical interneurons, or which are GABAergic themselves⁵⁴ (not indicated in the figure). In senile dementia (middle), 30–70% of these cholinergic neurons degenerate without a major consequence for the postsynaptic muscarinic receptors. (There is, as yet, no evidence for an increased GABAergic innervation of the remaining cholinergic neurons as suggested in the figure.) In the right-hand section, the possible action of the antagonist β -carboline ZK 93 426 is illustrated. All benzodiazepine receptors are blocked and, as the primary consequence, ACh release and high-affinity choline uptake are enhanced (see insert). Such a disinhibitory effect at the cholinergic cell body enhances impulse conduction, and also possibly the transport of proteins and phospholipids, etc. It may be speculated that the disinhibition at the cholinergic cell bodies and at the cortical pyramidal target cells of the cholinergic projection act synergistically, resulting in cortical excitation.

Représentation schématique des connexions du caudo-putamen (CP) mentionnées dans cet article. Les neurones principalement affectés dans la chorée de Huntington sont les neurones efférents du striatum (neurones roses). Ils se projettent vers le pallidum (segments interne et externe) et vers la substance noire (partie compacte : SNc, et réticulaire : SNr). Ces neurones sont GABA-ergiques. De plus, certains des neurones striataux se projettent vers le pallidum externe et vers la substance noire contiennent de l'enképhaline, et certains des neurones se projetant vers le pallidum interne et la substance noire contiennent les tachykinines (substance P et K), et la dynorphine. Des résultats récents suggèrent que les neurones se projetant vers le pallidum externe et la partie réticulaire de la substance noire sont affectés les premiers au cours de la chorée de Huntington. Le striatum contient plusieurs types d'interneurones (neurones blancs à raies noires). Parmi eux, les neurones somatostatinergergiques et cholinergiques semblent préservés dans la chorée de Huntington, mais le niveau de choline-acétyltransférase, l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine est souvent diminué. Le caudo-putamen reçoit une projection glutamatergique excitatrice du cortex cérébral (neurones rouges). Par analogie avec l'action neurotoxique du glutamate et d'agonistes de ses récepteurs comme l'acide kainique et l'acide quino-linique, il a été postulé que cette voie cortico-striatale pourrait jouer un rôle dans la lésion des neurones du striatum. Comme les autres systèmes afférents au striatum, la voie dopaminergique nigro-striatale (neurones noirs) est préservée dans la chorée de Huntington. Les afférences striatales originaires de l'amygdale et du thalamus ne sont pas représentées pour faciliter la lecture du schéma. (Diagramme exécuté par L.T. Weiss).

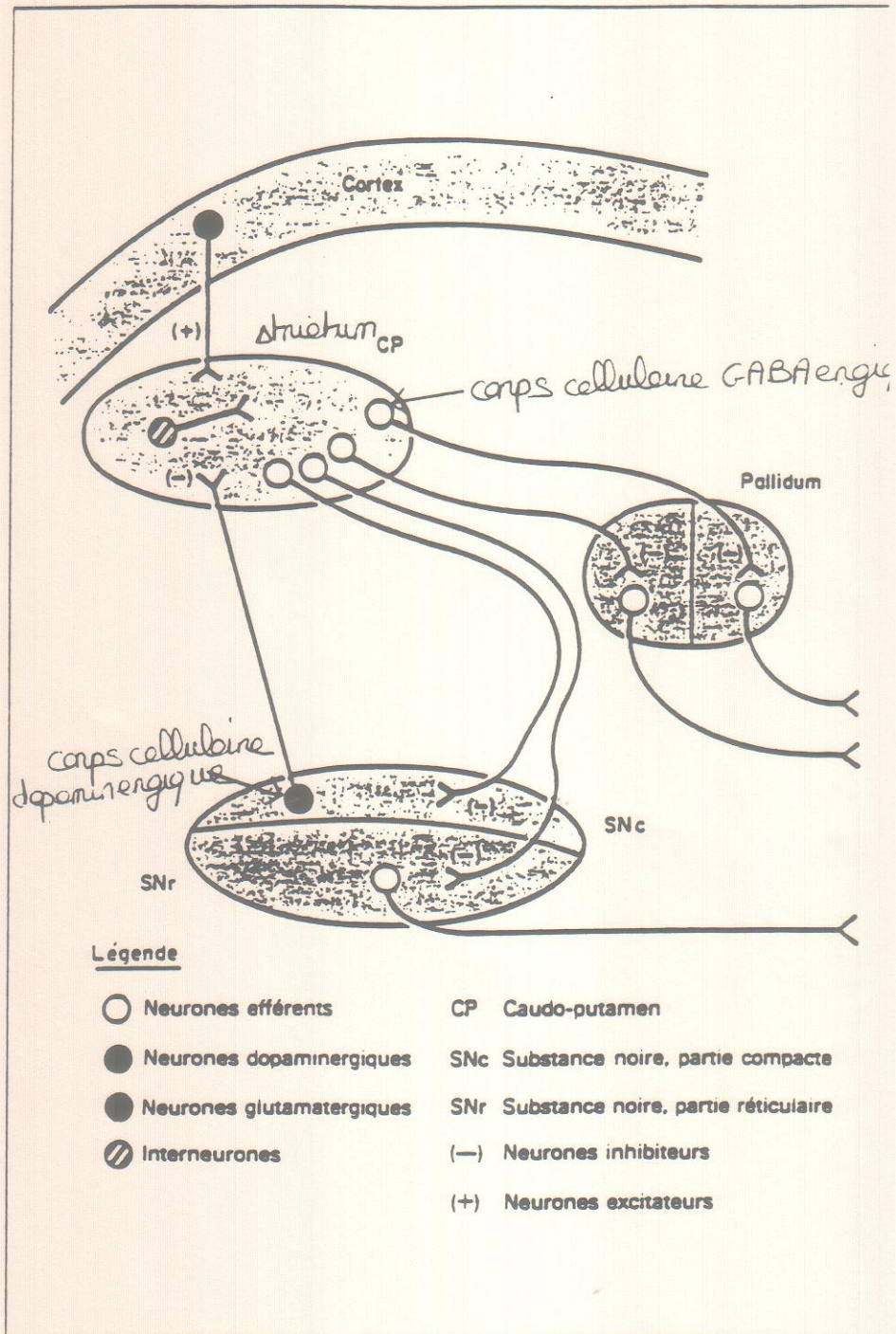


Fig. 15, (d'après Chesselet, 1988).

n'apprendre que ce qui est souligné

GABA receptors

Nomenclature	GABA _A	GABA _B
Selective agonists	competitive site isoguvacine <u>muscimol</u>	benzodiazepine modulatory site flunitrazepam <u>zolpidem</u> abecarnil (partial agonist)
Inverse agonists		
Selective antagonists	<u>bicuculline (6.0)</u> SR95531	<u>DMCM</u> Ro194603 <u>flumazenil</u> ZK93426
Radioligands	³ H]muscimol ³ H]SR95531	saclofen (5.3) CGP35348 (5.0) CGP558451.2 ³ H]L-baclofen ³ H]3-aminopropylphosphinic acid
Predominant effectors	<u>int. Cl⁻</u>	cAMP↓ K ⁺ channel↑ (G) Ca ²⁺ channel↓ (G)
Gene	multisubunit*: <i>gabral - gabrag; gabrb1 - gabrb3; gabrg1 - gabrg3; gabrd</i>	-
Structural information	located on β-subunit (n _H = 2) 423-517 aa rat	-

Other receptors/binding sites: A bicuculline- and baclofen-insensitive site has been located in cerebellum using *cis*-4-aminocrotic acid. Retinal GABA receptor (activated by *trans*-4-aminocrotic acid) is similar to bicuculline-sensitive GABA_A sites and gates fast Cl⁻ channels. Both have been termed GABA_C receptors.

Comment: The GABA_A receptor Cl⁻ channel and the glycine receptor Cl⁻ channel can be discriminated by strychnine. pA₂ values against muscimol and glycine are 5.3 and 7.0 (neonatal) or 8.0 (adult), respectively.

Tableau IV, (modifié d'après Watson et Girdlestone, 1994).

14

**Tableau 5: Types de récepteurs aux opiacés:
actions pharmacologiques¹**

Types de récepteurs	Actions
Mu (μ)	analgésie supraspinale analgésie spinale euphorie sédation myosis dépression respiratoire baisse de la motilité intestinale
Kappa (κ)	analgésie spinale dysphorie sédation myosis effet anorexigène
Delta (δ)	analgésie spinale dépression respiratoire
Sigma (σ) ²	dysphorie hallucinations stimulation vasomotrice

¹ Tous les opiacés connus à ce jour induisent une tolérance et une dépendance.

² Récepteurs impliqués également dans l'action pharmacologique d'autres agents psychotropes, par exemple la *phencyclidine* ou PCP (*Angel Dust*).