

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

PHARMACOLOGIE GENERALE

PHARMACOLOGIE DES
NEUROTRANSMISSIONS

TOME I

3^{ème} ANNEE

Bernadette ASTIER

1993-1994

Laboratoire de Neuropharmacologie
Professeurs B. Renaud et G. Chamba

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

PHARMACOLOGIE GENERALE

PHARMACOLOGIE DES NEUROTRANSMISSIONS

TOME I

3^{ème} ANNEE

Bernadette ASTIER

1993-1994

Laboratoire de Neuropharmacologie
Professeurs B. Renaud et G. Chamba

A.A.E.P.L.
Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8 avenue Rockefeller - 69373 LYON CEDEX 08
Tél. : 78-74-40-37

SOMMAIRE

	Pages
- GENERALITES SUR LA NEUROTRANSMISSION	1
- PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION CHOLINERGIQUE	17
- PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE	33
- PHARMACOLOGIE DES TRANSMISSIONS NORADRENERGIQUE ET ADRENERGIQUE	47
- PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE	68

GENERALITES SUR LA NEUROTRANSMISSION

Durant ces 10 dernières années, le nombre de molécules reconnues comme jouant un rôle ou ayant un rôle de neurotransmetteur (NT) a considérablement augmenté (neuropeptides en particulier). La découverte de plusieurs messagers coexistant dans un même neurone a abouti au concept nouveau de la co-transmission.

Ainsi, de plus en plus fréquemment, les mécanismes d'action des drogues font appel à une interférence avec un ou plusieurs NT.

Il faut cependant noter que certaines drogues exercent leur action pharmacologique par des mécanismes (physico-chimiques par exemple) n'interférant pas primitivement avec un NT.

I- RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

1) Anatomie

a- Les neurones (fig. 1) :

- cellules excitables et sécrétrices qui ont pour rôle d'assurer la transmission et l'intégration de messages.
- polymorphes, les neurones sont en général constitués de 3 parties :
 - un corps cellulaire ou soma
 - des dendrites
 - un axone et terminaisons axoniques
- impossibilité de renouvellement

b- La glie (fig. 1) :

- astrocytes, oligodendrocytes et cellules de Schwann
- maintenance et soutien des systèmes nerveux (SN) central et périphérique mais aussi rôle important dans le développement, le fonctionnement et la réponse aux agressions du SN.

2) La jonction synaptique

- Les jonctions synaptiques sont le lieu de transfert d'informations entre neurones ou entre neurones et cellules-cibles non neuronales. Il existe deux grands types de jonction synaptiques :
 - synapses "électriques" (cf. fig. 2)
 - synapses "chimiques" : les plus répandues dans le SN des mammifères.

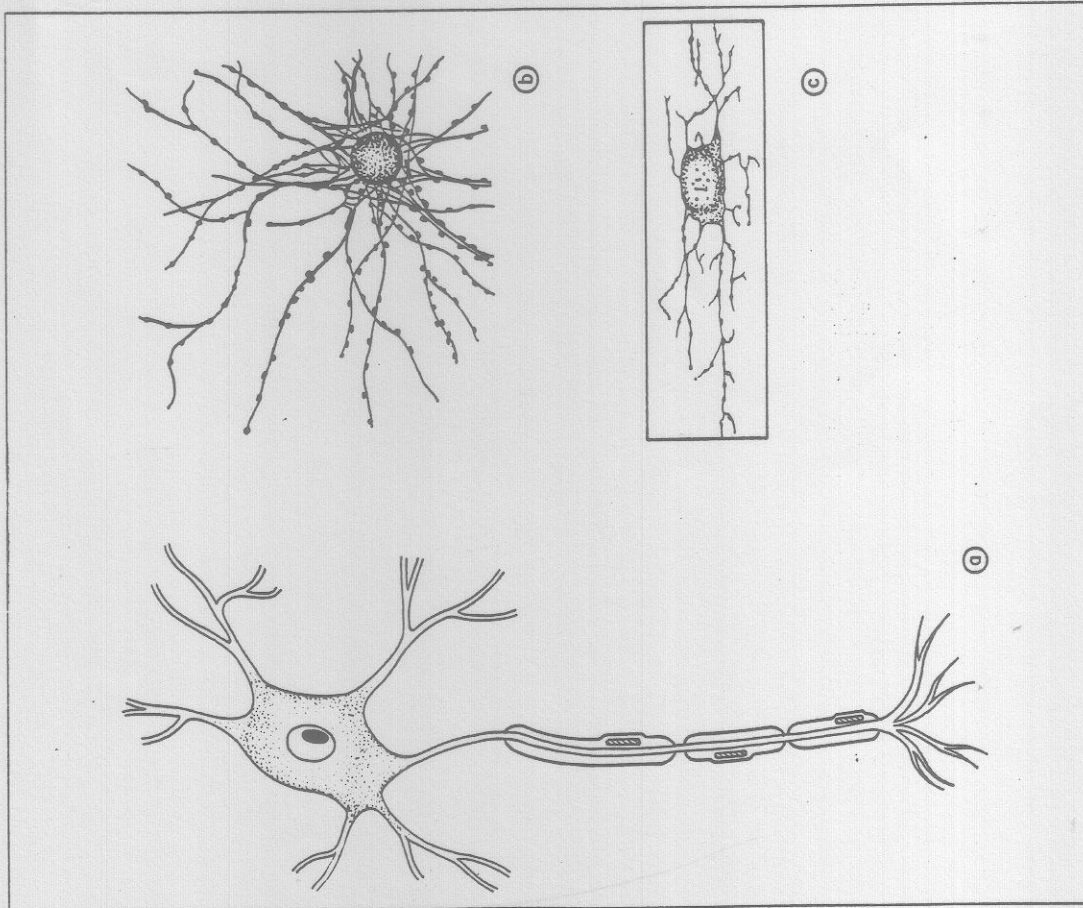


Figure 1. **Cellules composant le système nerveux central.** a : neurone ; le corps cellulaire contenant le noyau est entouré de dendrites et donne naissance à un axone. Cet axone est protégé par des oligodendrocytes qui, éventuellement, forment une gaine de myéline le long de son trajet. b : astrocyte ; c : oligodendrocyte.

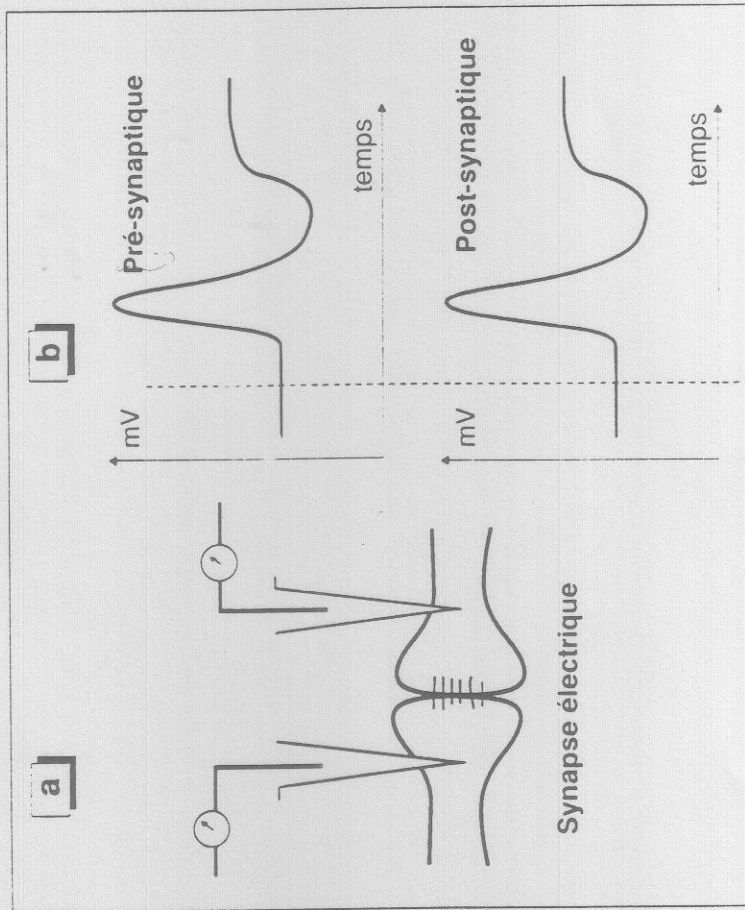


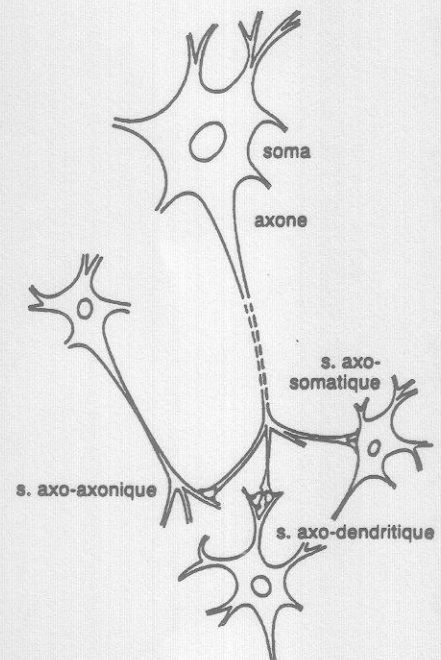
Figure 2. **Jonction synaptique électrique.** a. Dans ce cas, les éléments présynaptiques et postsynaptiques ne sont pas identifiables morphologiquement et il y a apparemment un transfert d'information direct. b. Le transfert d'information est caractérisé par l'absence de délai introduit par le passage d'un neurone à l'autre.

(d'après Peschanski et al., 1992).

a- Organisation anatomique :

- la synapse chimique est constituée de deux éléments non continus :
 - un élément "pré-synaptique" (extrémité axonale le plus souvent, dendritique parfois)
 - un élément "post-synaptique" : partie spécialisée de la membrane de la cellule cible où se trouvent concentrés les récepteurs post-synaptiques
 - une fente synaptique :
 - très étroite (quelques dizaines de nanomètres) contenant une architecture spécialisée (cytosquelette en "nids d'abeille" liant les membranes pré- et post-synaptiques) dans les synapses fermées;
 - plus conséquente et ne contenant aucune structure spécialisée dans les synapses ouvertes.
- il existe différents types d'articulations synaptiques :
 - axo-somatique (1)
 - axo-dendritique (2)
 - axo-axonique (3)

(d'après Meunier et Shvaloff, 1992).



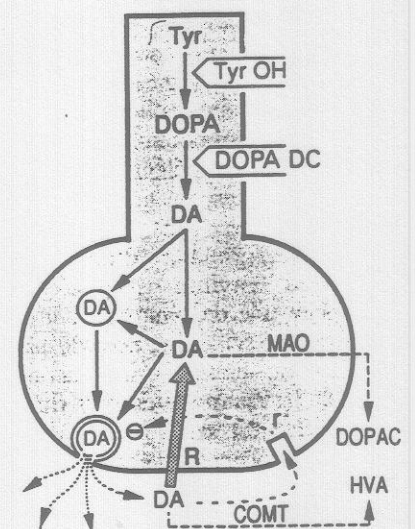
Principaux types de synapses neuro-neurales selon la nature des éléments qui entrent en contact.

b- Aspects fonctionnels :

b1- Cycle présynaptique d'un NT

(d'après Peschanski et al., 1992).

Exemple des étapes présynaptiques du cycle d'un neurotransmetteur comme la dopamine (DA). Tyr = tyrosine, acide aminé pré-curseur ; DOPA = dihydroxyphénylalanine ; Tyr OH = tyrosine hydroxylase ; DOPA DC = DOPA décarboxylase ; R = recapture ; r = récepteur présynaptique ; MAO = mono-amine oxydase (inactivation) ; DOPAC = acide dihydroxyphénylacétique (métabolite) (inactivation) ; COMT = catéchol-orthométhyltransférase (inactivation) ; HVA = acide homovanilique (métabolite) (inactivation).



• Synthèse

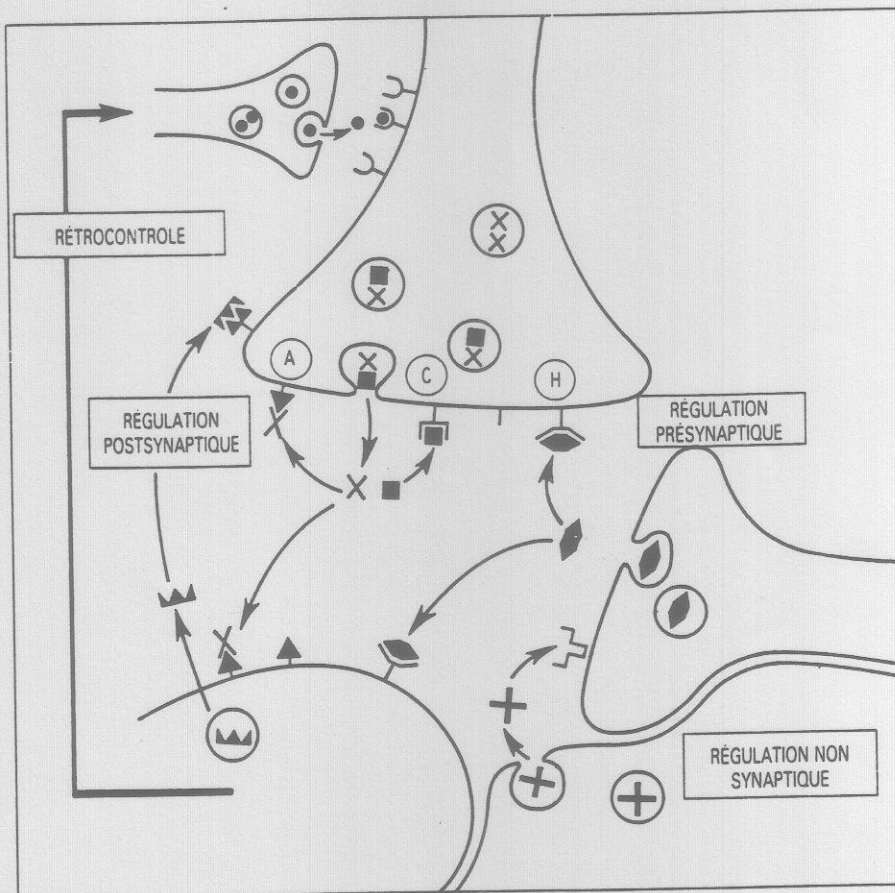
- biosynthèse locale à partir de précurseurs s'effectuant dans les terminaisons ou dans les corps cellulaires (dans ce cas : synthèse puis transport axonal jusqu'aux terminaisons).
- régulation : par l'activité intrinsèque du neurone présynaptique par rétrocontrôle (par autorécepteurs et recapture active du NT).

• Stockage

- après synthèse, les NT classiques sont répartis en deux ensembles, l'un stocké dans le cytoplasme, l'autre stocké dans les vésicules présynaptiques grâce à un dispositif membranaire de pompage par échange ionique (==> concentration vésiculaire \approx 100 ou 1000 fois celle du hyaloplasme).
- le compartiment vésiculaire constitue le stock libérable alors que le compartiment cytoplasmique représente un volant de réserve.

• Libération

- par exocytose de vésicules contenant le NT
 - > libération évoquée : mécanisme Ca^{++} dépendant induit par un potentiel d'action pré-synaptique,
 - > régulation



(d'après Bonnet, 1990).

Origines de la modulation de la libération évoquée d'un neurotransmetteur.

Origine présynaptique: le neurotransmetteur peut réprimer sa propre libération en stimulant des autorécepteurs (A). Un neurotransmetteur colocalisé avec le premier peut affecter également la libération par l'intermédiaire de corécepteur (C). Un neurotransmetteur différent, provenant d'une terminaison neuronale contiguë, peut encore stimuler des hétérorécepteurs (H) et moduler ainsi la libération.

Origine postsynaptique: boucle de rétrocontrôle ou libération d'un neurotransmetteur.

Origine non synaptique: le neurotransmetteur libéré par une varicosité diffuse au sein du tissu nerveux pour atteindre ses récepteurs spécifiques responsables de la modulation de la libération.

- on dispose actuellement d'un nombre important d'arguments en faveur d'une libération du NT cytoplasmique libre par l'intermédiaire de transporteurs membranaires (phénomène non quantique, Na^+ dépendant, non modulé par des récepteurs pré-synaptique).
- libération neuronale : synaptique mais aussi à partir du soma et des dendrites,
- libération non-neuronale : par les cellules gliales (astrocytes en particulier)
- libération de type endocrine.

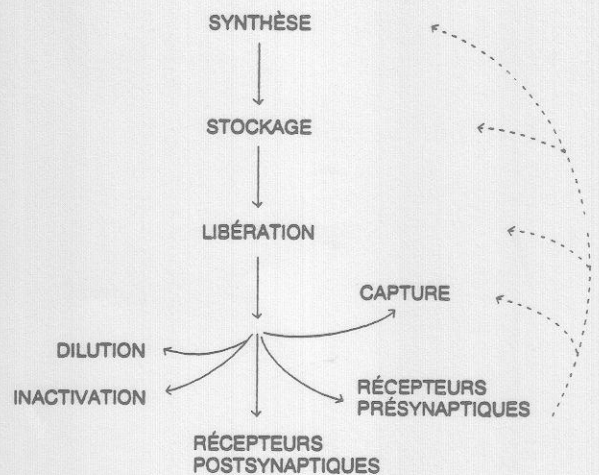
• Recapture

- assurée par les neurones mais aussi par certains éléments de la glie (astrocytes)
- assurée par des transporteurs membranaires (différents selon qu'ils sont neuronaux ou gliaux) fonctionnant par échange ionique
- mécanisme d'économie de synthèse mais aussi de "nettoyage" de la fente synaptique
- régulée par autorécepteurs

b2- Destinée du NT formé

(d'après Meunier et Shvaloff, 1992).

Principales destinées du transmetteur synaptique. Une faible fraction du neurotransmetteur libéré lors de l'activation présynaptique atteint des sites récepteurs. Les récepteurs postsynaptiques transmettent le message au neurone postsynaptique, alors que les récepteurs présynaptiques sont responsables d'une régulation par retour qui peut s'exercer à différents niveaux. La fraction restante subit une dilution dans le milieu extracellulaire par diffusion, une dégradation enzymatique et une recapture par le neurone d'où il vient ou par d'autres cellules (neurones, cellules gliales).



• Interaction du NT avec les récepteurs post-synaptiques

- après diffusion, le NT libéré se lie à un récepteur postsynaptique spécifique.(complexe macromoléculaire protéique)
- après cette fixation, il y a transduction de l'information par différents mécanismes (cf. cours de pharmacologie moléculaire).
- NB : Interaction éventuelle du NT avec des récepteurs pré-synaptiques (auto-récepteurs et hétéro-récepteurs) qui contrôlent la libération du NT.

3) Electrophysiologie de la neurotransmission

- Elle a surtout été étudiée pour l'acétylcholine (ACh) au niveau de la plaque motrice.
- La libération de quelques milliers de molécules d'ACh (un quantum) provoque de faibles dépolarisations appelées potentiels miniatures (amplitude de l'ordre du mV).
- La sommation de nombreux potentiels miniatures produit un potentiel d'action "vrai" (amplitude de l'ordre de 100 mV).
- Pour les autres NT aussi, une sommation de potentiels miniatures est vraisemblable.

4) Notion de co-transmission

a- Définition :

Il a été démontré récemment qu'un neurone pouvait libérer plusieurs NT; ainsi le concept initial de Dale ("un neurone ne synthétise et ne libère qu'un seul NT") a fait place à celui de la co-transmission. Bien que ce phénomène n'ait encore été fonctionnellement prouvé que dans un nombre restreint de cas (dans le SN périphérique et le SNC), la coexistence de plusieurs NT observée dans la plupart des systèmes neuronaux suggère que la co-transmission est un mécanisme largement répandu dans le SN.

b- Mise en évidence :

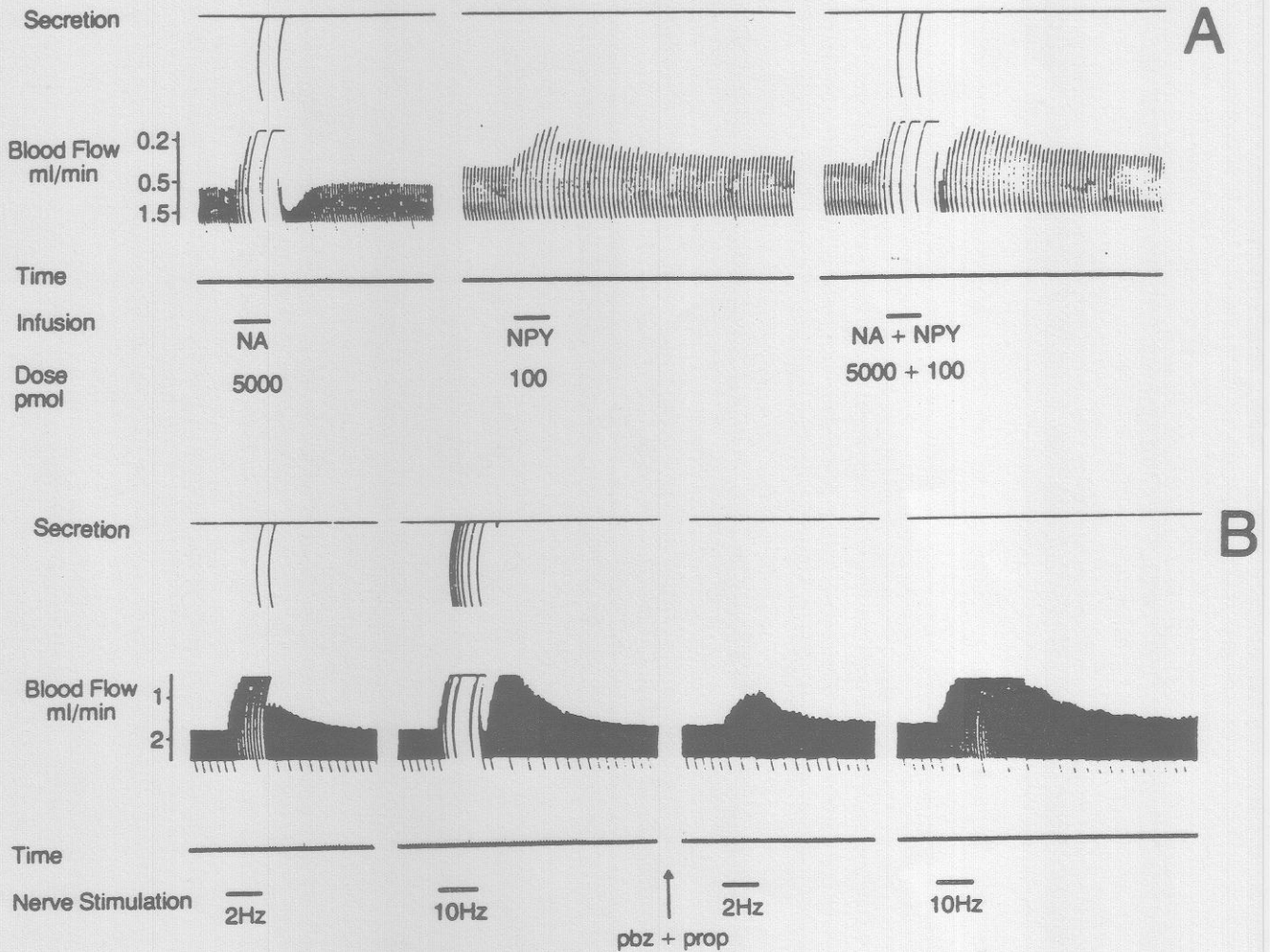
- par des techniques immunocytochimiques : on utilise des Ac spécifiques; le complexe Ag-Ac est ensuite révélé par fluorescence ou réaction colorée.
- en combinant plusieurs techniques biochimiques, on a pu mettre en évidence la libération de co-transmetteurs au niveau périphérique.
- la plupart des travaux (ex : fig. 3) a cependant été effectuée en utilisant des travaux physiologiques et/ou pharmacologiques.

c- Les différents types de coexistence :

- NT classique + neuropeptide(s)
- NT classique + NT classique
- Neuropeptide + neuropeptide
- NT classique + neuropeptide + ATP

d- Rôle des co-transmetteurs :

- Interaction avec les NT classiques. Il existe 3 types :
 - Interactions au niveau post-synaptique (cf. fig. 4) :
 - i/ d'une part, il a été démontré que certains d'entre eux exercent une action propre sur des récepteurs post-synaptiques : ainsi, le neuropeptide Y (NPY) coexiste et est co-libéré avec la NA dans la glande sub-maxillaire. La stimulation électrique de l'innervation S de cette glande se traduit par une vasoconstriction qui n'est que partiellement antagonisée par un alpha-bloquant. Le NPY serait responsable de l'action vasoconstrictrice résiduelle (cf. fig. 3).

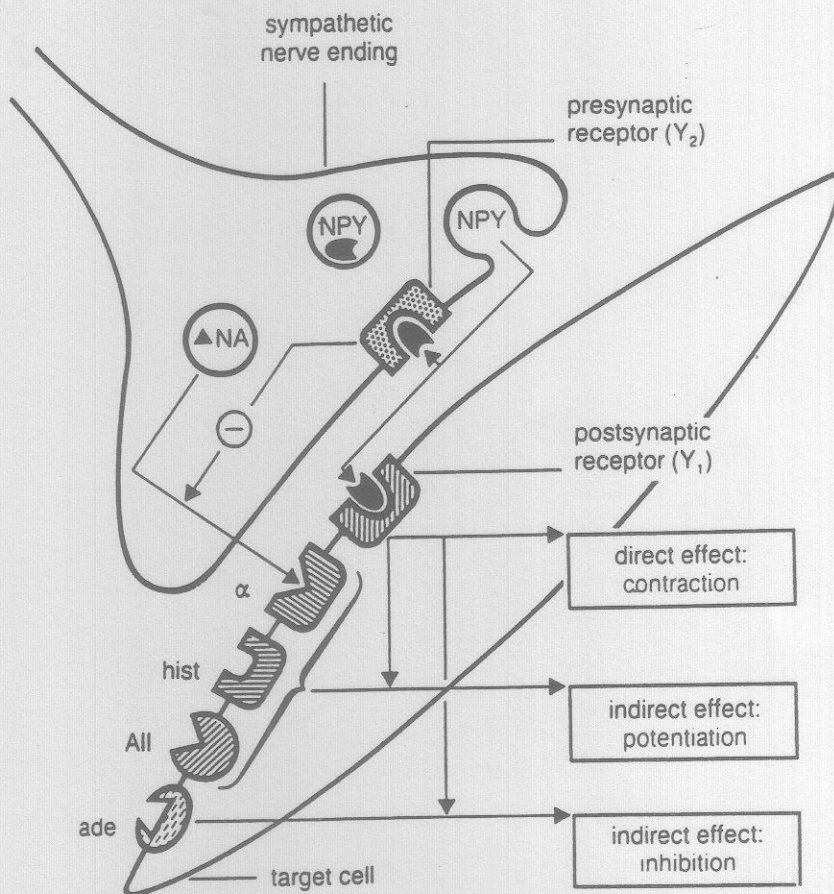


Effects of local arterial infusion of NA and NPY (A), and of low (2 Hz) and high (10 Hz) frequency stimulation of the cervical sympathetic trunk (B) secretion and blood flow in the cat submandibular gland. For details on recordings, see Fig. 3.

(A) Local infusion of NA induces both salivary secretion and a vasoconstriction which is followed by a rapid hyperemia. NPY infusion causes a slowly developing long-lasting reduction in blood flow but no salivation. Combined infusion of NA and NPY cause a functional response which has a very similar appearance to that caused by electrical nerve stimulation (cf. B).

(B) Sympathetic-nerve stimulation causes a frequency-dependent increase in secretion and decrease in blood flow. Combined blockade of α - and β -adrenoceptors by phenoxybenzamine (pbz) and propranolol (prop), respectively, abolishes the salivary response, while a slowly developing, long-lasting vasoconstrictory response is resistant to adrenoceptor blockade. The brief poststimulatory hyperemia seen during the control condition is abolished by adrenoceptor blockade.

Fig. 3 (d'après Lundberg et Hökfelt, 1983).



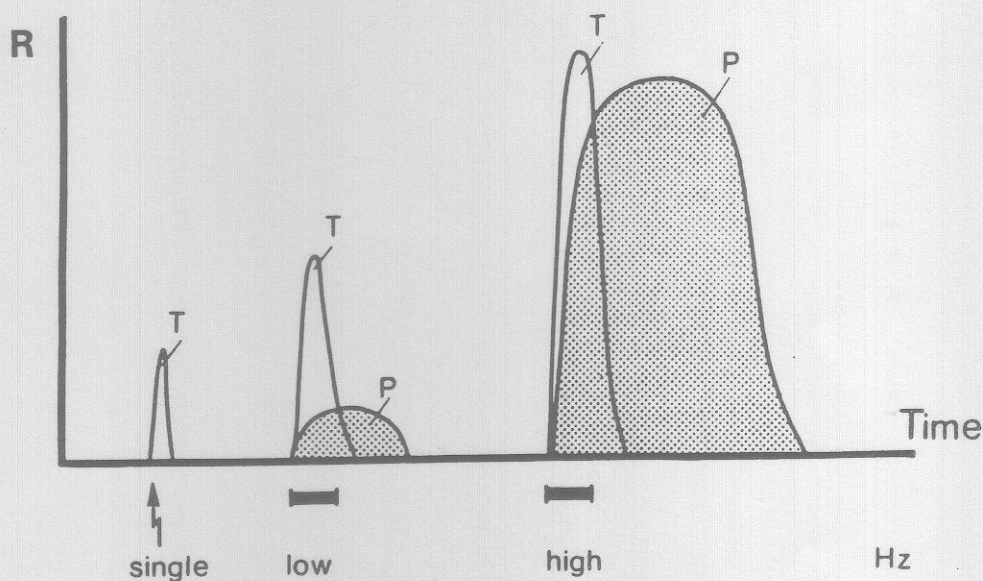
Schematic representation of different peripheral actions of NPY.
 ade, adenosine receptor; All, angiotensin II receptor; hist, histamine receptor;
 α, α-adrenoceptor; NA, noradrenaline; NPY, neuropeptide Y.

Fig. 4 (d'après Walker et al., 1991).

ii/ d'autre part, il existe une potentialisation et une complémentarité d'action entre le NT classique et le co-transmetteur qui présentent des caractéristiques physiologiques différentes (seuils de libération et des durées d'action différents, cf. fig. 4 et 5).

- Interaction au niveau pré-synaptique : ils exercent pour la plupart un contrôle de la libération des NT classiques, soit en diminuant, soit en augmentant celle-ci (cf. fig. 4).

- Interaction avec les récepteurs des NT classiques : il a été démontré que les peptides régulent les constantes de liaison des récepteurs monoaminergiques (ex : le NPY augmente significativement le nombre de récepteurs alpha 2-adrénergiques dans le bulbe).



Schematic illustration showing the contribution of the classical transmitter (T) and coexisting peptide (P) to the functional response (R) upon various degrees of neuronal activation induced by electrical stimulation (single impulse, low and high frequency, Hz). A single nerve impulse preferentially induces a response which is due to release of the classical transmitter. Upon stimulation with higher frequencies there is an increasing functional effect caused by the peptide. The peptide-induced response is slower in onset, develops gradually and has a longer duration. Studies on the role of ACh and VIP for vasodilation induced by parasympathetic-nerve stimulation of the cat submandibular gland have provided the basis for this drawing but similar principles may prevail in other patterns of coexistence.

Fig. 5 (d'après Lundberg et Hökfelt, 1983).

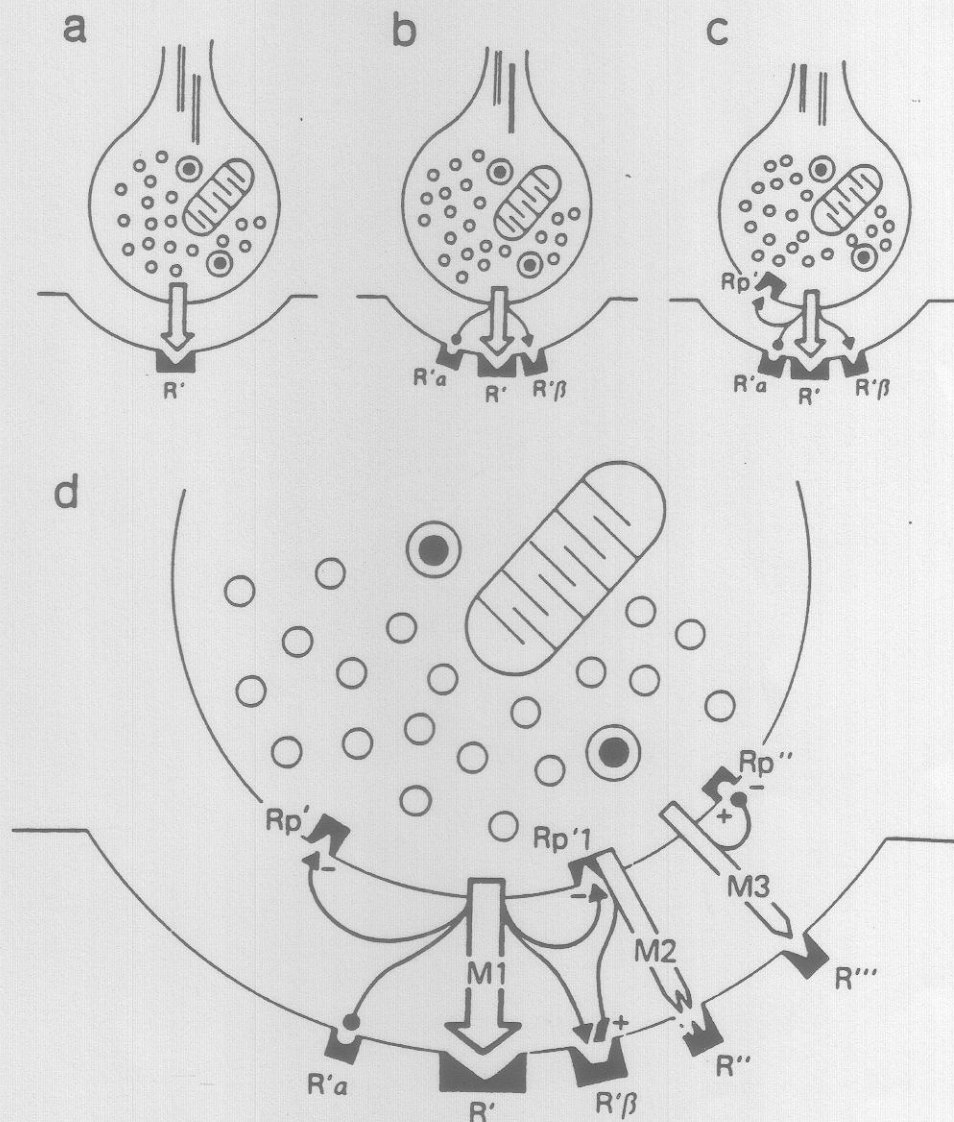
5) Notion de NT "excitateur" ou "inhibiteur"

• De façon schématique, on peut regrouper les NT en deux catégories:

- Les NT "excitateurs" : glutamate, aspartate, etc...
- Les NT "inhibiteurs" : dopamine, GABA, etc...

• En fait, un NT n'est pas excitateur ou inhibiteur en lui-même. C'est uniquement le récepteur impliqué qui provoque une excitation ou une inhibition du neurone post-synaptique.

6) Résumé : Evolution du concept de la NT (fig. 6 (d'après Lundberg et Hökfelt, 1983).



En a : un médiateur agit sur un récepteur postsynaptique (R').

En b : un médiateur agit sur plusieurs récepteurs postsynaptiques (R' , $R'\alpha$, $R'\beta$).

En c : le médiateur agit de surcroît sur un autorécepteur présynaptique pour contrôler sa propre libération (R_p').

En d : schéma plus complexe : plusieurs médiateurs $M1$, $M2$ et $M3$ sont libérés de la même terminaison. Ceux-ci sont stockés soit dans des vésicules de petite taille (médiateur classique), soit dans des vésicules de grande taille à noyau dense (médiateur classique + peptide).

Les principales actions possibles sont les suivantes :

- inhibition de la libération du second messager $M2$ (peptide) par le médiateur classique $M1$, ceci par une action présynaptique ($R_p'1$) ;
- interaction au niveau du récepteur postsynaptique $R'\beta$, entre $M1$ et $M2$;
- facilitation ou inhibition de la libération du médiateur classique par le peptide $M3$, par action présynaptique R_p'' ;
- excitation du neurone présynaptique par le peptide $M3$, par action sur un récepteur présynaptique R_p''' .

II- INTRODUCTION A LA NEUROPHARMACOLOGIE BIOCHIMIQUE

1) Caractéristiques d'un neurotransmetteur et niveaux d'action possibles des drogues.

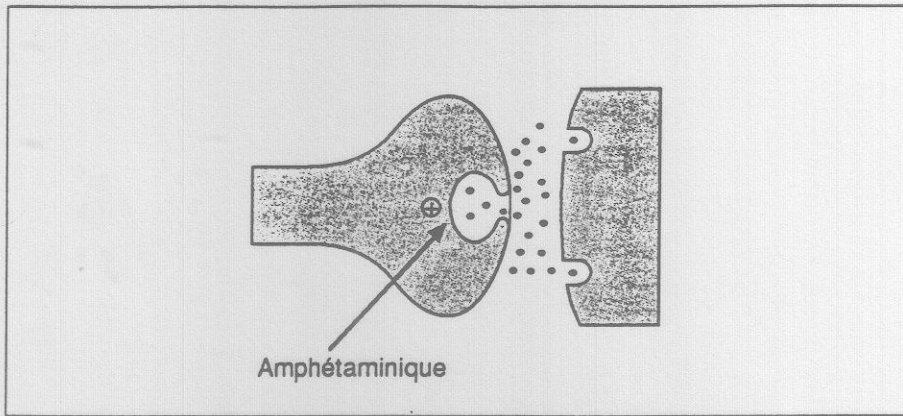
a- Caractéristiques d'un NT :

- Localisé uniquement dans les neurones qui l'utilisent comme neurotransmetteur, en raison d'un système enzymatique de synthèse spécifique de ces neurones.
- Stocké dans des vésicules intraneurales assurant la protection du NT vis-à-vis des enzymes de dégradation.
- Libéré par des terminaisons pré-synaptiques en réponse à une stimulation.
- Peut se lier spécifiquement à des macromolécules réceptrices. Le complexe NT-récepteur va induire un changement de perméabilité ionique, ou une modification enzymatique de la cellule portant ce récepteur.
- Inactivé
 - soit par recapture pré-synaptique
 - soit par dégradation enzymatique.

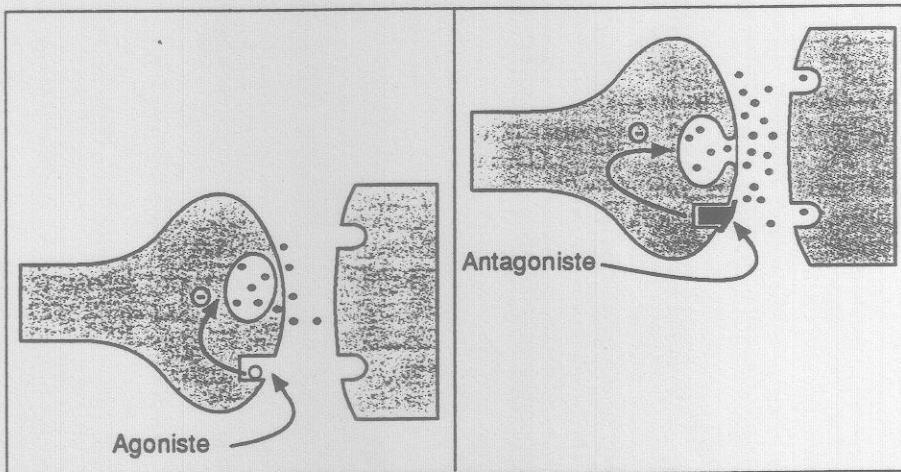
b- Niveaux d'action possibles des drogues interférant avec une neurotransmission :

A chacun des niveaux précédents, il existe des drogues pouvant augmenter ou diminuer la transmission concernée :

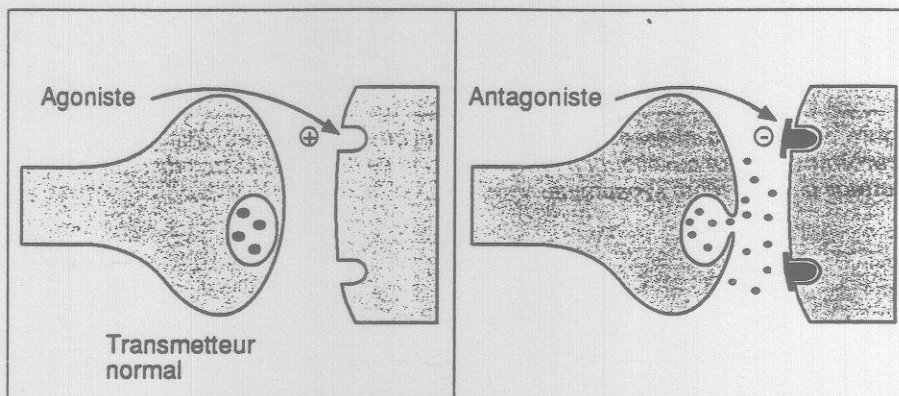
- drogues agissant sur la synthèse :
 - ex: L DOPA (traitement de la maladie de Parkinson)
- drogues agissant sur le stockage :
 - la réserpine
- drogues agissant sur la libération :
 - les amphétamines (cf. fig. 7a)
 - drogues agissant sur les récepteurs pré-synaptiques contrôlant la libération du NT (cf. fig. 7b)
- drogues agissant sur les récepteurs post-synaptiques (nombreux médicaments) (cf. fig. 7c) :
 - augmentant la transmission : agoniste des récepteurs concernés.
 - diminuant la transmission : antagonistes (= bloqueurs) des récepteurs concernés.
- drogues modifiant l'inactivation (cf. fig. 8) :
 - inhibition de la recapture.
 - inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).



a) Effet de chasse. Les amphétaminiques provoquent une « chasse » du neurotransmetteur qui aboutit à l'augmentation de la concentration de neurotransmetteur dans la fente synaptique.

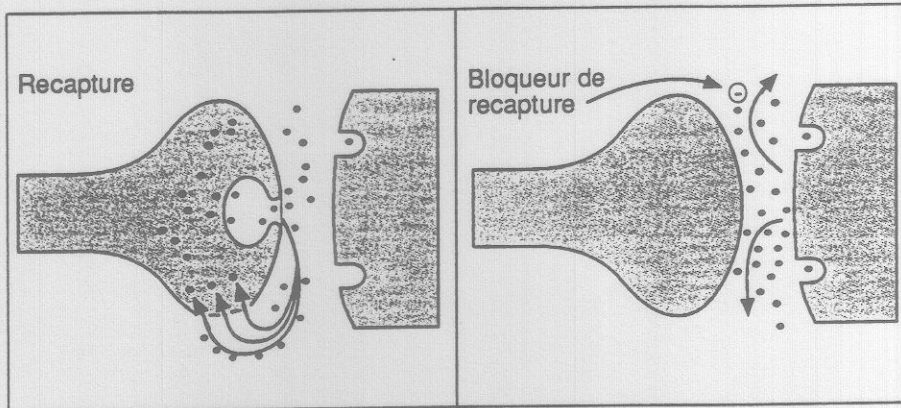


b) Autorécepteurs pré-synaptiques. Les autorécepteurs pré-synaptiques peuvent être stimulés par un agoniste. Ils exercent alors un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la terminaison, notamment sur la libération. Ce rétrocontrôle peut être inhibé par action pré-synaptique d'un antagoniste.

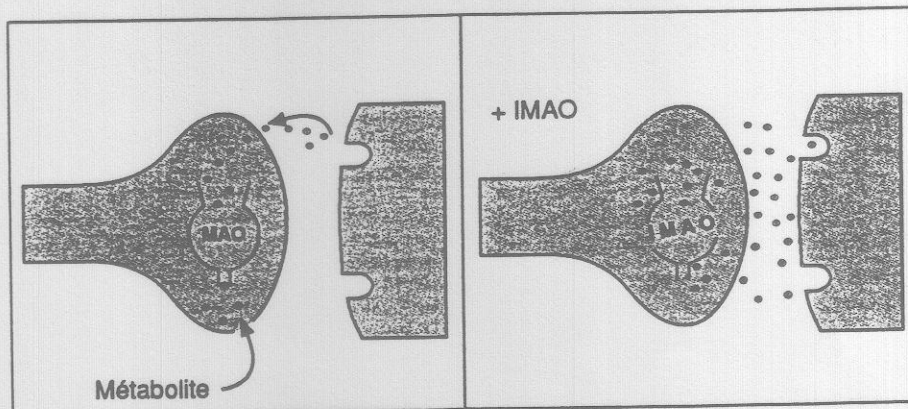


c) Récepteurs post-synaptiques. Un agoniste se fixe sur les récepteurs post-synaptiques et y provoque un effet similaire à celui du neurotransmetteur normal. Un antagoniste occupe les récepteurs mais ne déclenche pas d'effet post-synaptique : la synapse est pharmacologiquement bloquée.

Fig. 7, (d'après Peschanski et al., 1992).



Blocage de recapture. Si l'on bloque la recapture, la quantité de neurotransmetteur augmente dans la fente synaptique.



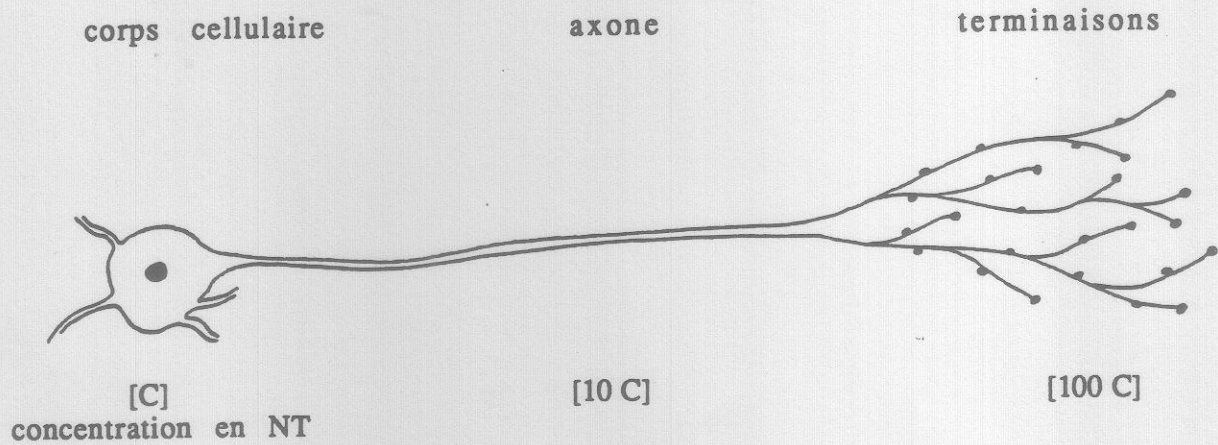
Inhibition de dégradation. En inhibant la monoamine oxydase (IMAO), on supprime la dégradation du neurotransmetteur et on augmente sa concentration dans la fente synaptique.

Fig. 8 (d'après Peschanski et al., 1992).

2) Localisation des NT

a- Localisation cellulaire :

Les NT ne sont synthétisés que dans les cellules neuronales. Ils y sont distribués de façon hétérogène. La plus forte concentration en NT se trouve au niveau des terminaisons axonales :



b- Localisation tissulaire :

- Au niveau central : répartition hétérogène en systèmes de neurotransmetteurs comprenant des amas de corps cellulaires (noyaux), des ensembles de fibres (faisceaux), et des zones de terminaisons axonales.
- Au niveau périphérique : répartition hétérogène également. Ex : systèmes Σ et para Σ .

3) Classification des NT (cf. tableau I)

4) Comparaison NT "classique" et neuropeptide :

	NT "classiques"	Neuropeptides
Concentration cérébrale au niveau des terminaisons	FORTE	FAIBLE
Stockage	PETITE ET GRANDE VESICULES	GRANDE VESICULE
Puissance d'action (activité biologique/ unité de concentration)	MOYENNE	TRES FORTE
Durée d'action	BREVE	LONGUE

Spécificité pour leurs
récepteurs

HAUTE

HAUTE

Vitesse de
renouvellement

RAPIDE

LENTE

PM

FAIBLE
quelques atomes
de C

FAIBLE A MOYEN
2 à 100 atomes
de C

GROUPE A : ACIDES AMINÉS	
glutamate (GLU) dérivés du glutamate : acide γ -aminobutyrique (GABA) dérivés de l'aspartate : n-méthyl-D-aspartate (NMDA) β -alanine glycine (GLY) taurine	
GROUPE B	
ACÉTYLCHOLINE (ACh) CATÉCHOLAMINES (CA), dérivés de la tyrosine (T) : dopamine (DA), noradrénaline (NA), adrénaline (A), octopamine (O) (invertébrés) INDOLAMINES, dérivés du tryptophane : sérotonine 5-HT DÉRIVÉ DE L'HISTIDINE : histamine (HA)	
GROUPE C : NEUROPEPTIDES	
1. Opioides : β -endorphine (β -END) Met-enképhaline (Met-ENK) Leu-enképhaline (Leu-ENK) dynorphine (DYN)	thyrotrophine (TSH) melanocyte stimulating hormone (α -MSH)
2. Hypothalamiques : somatostatine, <i>somatotropin release inhibiting factor</i> (SRIF ou ST) lulibérine (LHRH ou GnRH, <i>gonadotropin releasing hormone</i>) thyroliolibérine (TRH) corticolibérine (CRH) somatocrocinine, <i>growth hormone releasing factor</i> (GHRH ou GRF)	5. Gastro-intestinaux* : somatostatine (ST) neurotensine (NT) substance P (SP) <i>vasoactive intestinal peptide</i> (VIP) insuline cholécystokinine (CCK) bombésine (BO) motiline (MO) gastrine
3. Neurohypophysaires : arginine-vasopressine (ADH ou AVP) ocytocine (OCY) Met-ENK dynorphine 1-8	6. Circulation : angiotensine II (A II) bradykinine (BK)
4. Adénohypophysaires : corticotrophine (ACTH) prolactine (PRL) lutéotrophine (LH) hormone de croissance (STH)	7. Cœur : atriopeptine, <i>natriuretic atrial factor</i> (NAF)
	8. Divers : neuropeptide Y (NPY) ou <i>avian pancreatic peptide</i> (APP) <i>calcitonine gene related peptide</i> (CGRP)
	9. Invertébrés : FRMF-amide
GROUPE D : PURINES	
adénosine ATP	

* Site initial de mise en évidence, étant entendu que les peptides gastrointestinaux ont progressivement tous été caractérisés au niveau du système nerveux central.

Tableau I (d'après Buser et Imbert, 1993).

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION CHOLINERGIQUE

I- NEUROBIOLOGIE DE L'ACÉTYLCHOLINE (ACh)

1) Localisation

a- Système nerveux autonome

L'acétylcholine est le NT :

- des neurones préganglionnaires des systèmes ortho et parasympathique (Σ et para Σ ; cf. fig. 9)
- des neurones postganglionnaires du système para Σ (cf. fig. 9)
- des neurones des nerfs moteurs commandant les muscles squelettiques (jonction neuro-musculaire) JN^{M}
- des neurones du nerf splanchnique innervant la médullo-surrénale (MSR).

b- Rappel sur la localisation des systèmes Σ et para Σ (fig. 10)

- système para Σ : corps cellulaires des neurones préganglionnaires : dans le bulbe (para Σ bulbaire) et dans le sacrum (para Σ sacré).
- système Σ : corps cellulaires des neurones préganglionnaires au niveau de la moelle dorso-lombaire.

NB : - la MSR peut être considérée comme un ensemble de neurones postganglionnaires Σ .

- double innervation pour la plupart des organes, exception : muscle lisse vasculaire, en général sans innervation cholinergique.

c- Système nerveux central

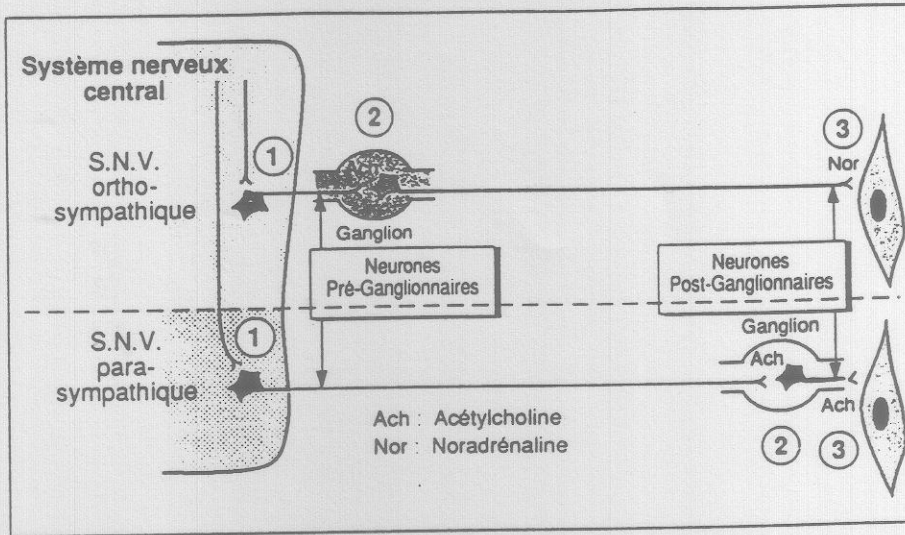
• C'est grâce au développement des techniques immunocytochimiques (utilisant des anticorps anti-choline-acétyltransférase ou anti-acétylcholinestérase) et des techniques autoradiographiques (utilisant des antagonistes marqués des récepteurs cholinergiques) que les neurones cholinergiques (présents en grand nombre dans le SNC) et les voies cholinergiques ont pu être mis en évidence (cf. fig. 11).

• Les voies septo-hippocampique et basalo-corticale sont lésées dans la maladie d'Alzheimer.

• Il faut aussi noter qu'il existe des interneurones cholinergiques dans de très nombreuses structures cérébrales en particulier dans le striatum et dans le cortex.

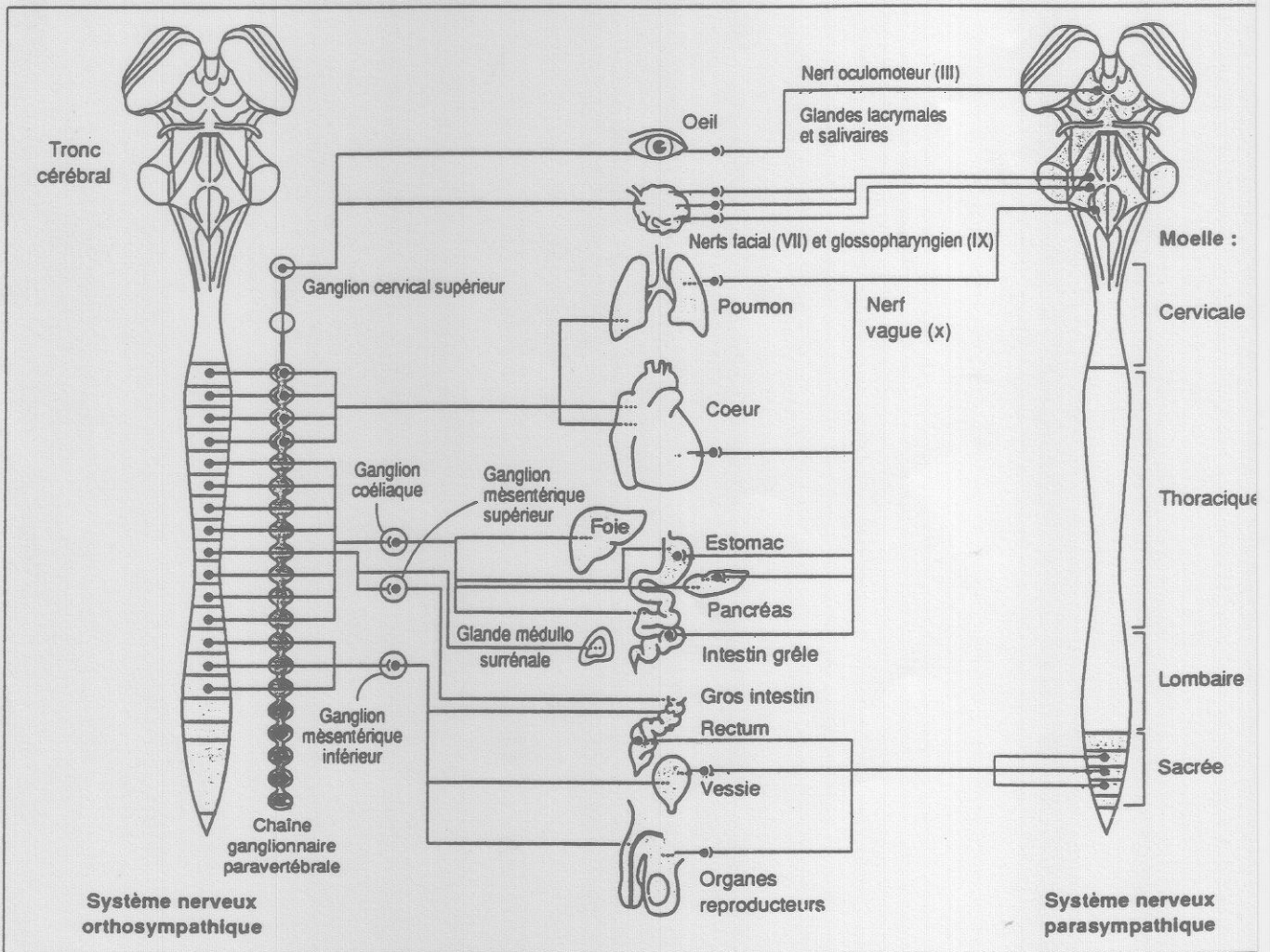
• Coexistence avec la gallanine dans les voies septo-hippocampique et basalo-corticale.

• Coexistence avec le VIP dans la voie septo-hippocampique et dans les interneurones du cortex.



Représentation schématique de la disposition anatomique des neurones pré- et post-ganglionnaires et des neurotransmetteurs des synapses des systèmes ortho- et parasymphiques.

Fig. 9 (d'après Calvino et al., 1990).



Organisation générale de l'innervation végétative ortho- (ombrée) et parasymphique des principaux organes chez l'homme.

Fig. 10 (d'après Calvino et al., 1990).

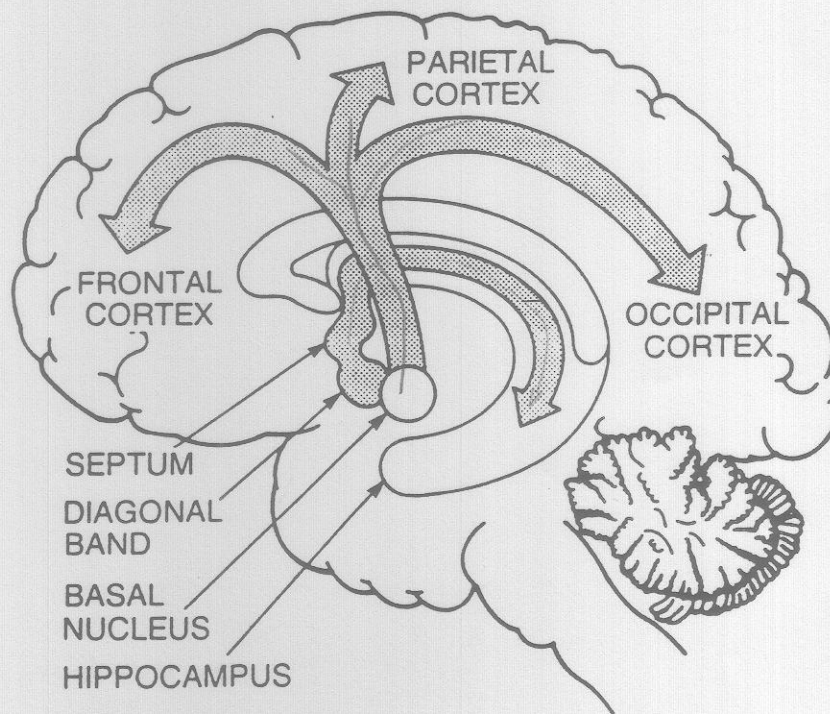
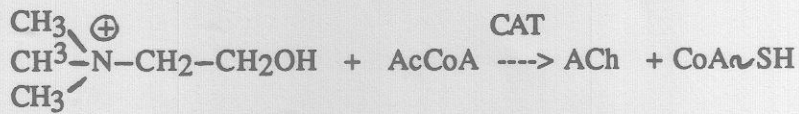


Fig. 11 : Voies cholinergiques centrales chez l'homme, (d'après Crawley et Wenk, 1989).

2) Biochimie

a- Synthèse



• Elle s'effectue dans le cytoplasme des terminaisons à partir d'un précurseur : la choline et de l'acétylcoenzyme A (AcCoA) sous l'action de la choline-acétyltransférase (CAT), enzyme spécifiquement synthétisée dans les neurones cholinergiques.

• Elle nécessite de l'ATP.

• Origine de la choline : i/ dégradation de la phosphatidylcholine circulante ==> choline libre dans le sang; ii/ dégradation de l'ACh. La choline est transportée par deux mécanismes spécifiques de capture ("uptake") à partir du milieu extérieur :

- un mécanisme lent (Km= 60 à 80 nM)

- un mécanisme actif à haute affinité (Km= 1 à 5 nM) pour la choline (high affinity choline uptake = HACU) par échange avec le sodium extracellulaire. La recapture de la choline est corrélée positivement à la synthèse de l'ACh.

• Dans les conditions physiologiques la CAT n'est pas saturée par son substrat.

• Les mécanismes de régulation ne sont pas encore totalement élucidés, on sait cependant qu'il existe un feed-back négatif exercé par l'ACh.

b- Stockage

• L'ACh vésiculaire : formée dans le cytoplasme, l'ACh est stockée au niveau de vésicules synaptiques. Il existe trois compartiments vésiculaires : les vésicules de réserve dont l'ACh est libérable en cas de sollicitations intenses, celles de recyclage: recaptant plus spécifiquement l'ACh néosynthétisée pour la libération (= compartiment dit "fonctionnel") et un dernier type de vésicules contient de l'ACh non libérable.

• L'ACh cytoplasmique : compartiment non vésiculaire, libérable.

c- Libération

• Elle s'effectue par deux mécanismes :

* par libération de l'ACh vésiculaire s'effectuant :

- plus spécialement à partir des vésicules de recyclage

- par exocytose Ca⁺⁺ dépendante

- sous forme de quanta

- sous l'influence d'une stimulation

* par libération directe de l'ACh cytoplasmique s'effectuant :

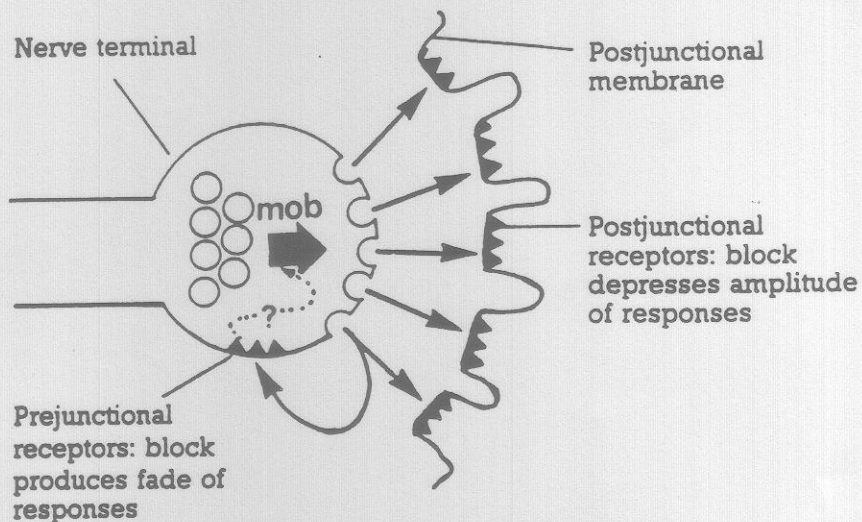
- par petites quantités et indépendamment d'une stimulation.

- ce mécanisme est propre à la JNM, dans le SNC, la libération paraît principalement être vésiculaire

• A l'exception de la JNM, où le largage du NT dépend uniquement de l'activité électriques des fibres motrices, la libération est régulée par des hétérorécepteurs pré-synaptiques :

- l'activation des récepteurs alpha-adrénergiques entraîne une diminution de celle-ci,
- l'activation des récepteurs sérotoninergiques, histaminergiques et de divers récepteurs peptidergiques entraîne une augmentation de celle-ci.

• La régulation de la libération de l'ACh par des auto-récepteurs est encore aujourd'hui discutée : il semble cependant que la stimulation des récepteurs nicotiques pré-synaptiques facilite la mobilisation de l'ACh à partir des vésicules synaptiques (cf. fig. ci-dessous) alors que celle des récepteurs muscariniques pré-synaptiques inhiberait la libération de l'ACh.



(d'après Bowman et al., 1983).

d- Interaction avec les récepteurs (cf. plus loin).

e- Mécanisme d'inactivation de l'ACh

• Elle est dégradée par voie enzymatique : elle est hydrolysée très rapidement dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase (AChE). La choline ainsi formée est recaptée par la terminaison cholinergique et réutilisée pour la synthèse de nouvelles molécules d'ACh.

• Il n'y a pas d'inactivation par recapture.

3) Les récepteurs de l'ACh

a- Définition

• Deux types de récepteurs sont classiquement reconnus :

***Les récepteurs nicotiques (R.N.)** : stimulés par la nicotine, ils miment une stimulation de la synapse ganglionnaire (augmentation de la pression artérielle notamment). Blocage par les ganglioplégiques.

On les trouve :

- au niveau des ganglions para Σ et Σ ("vrais" récepteurs nicotiques)

- au niveau de la jonction neuromusculaire (plaque motrice)
- au niveau des cellules chromaffines de la MSR.

NB: La nicotine a une action biphasique : excitoganglionnaire dans un premier temps (cf ci-dessus), ganglioplégique dans un deuxième temps.

**Les récepteurs muscariniques (R.M.)* : stimulés par la muscarine, ils miment une stimulation para Σ classique : hyper-sécrétion digestive, bradycardie (= mêmes effets que lorsqu'on stimule le nerf vague). Récepteurs bloqués par l'atropine.

b- Les récepteurs nicotiques (nAChR)

- Structure : le nAChR de l'organe électrique de la torpille (cf. cours de Pharmacologie Moléculaire, 3ème année)
- Ils appartiennent à la superfamille des canaux ioniques dont l'ouverture est activée par des NT.

* Types de récepteurs : (cf. tableau II)

- type musculaire (appelé aussi N2) :
 - localisation : jonction neuromusculaire (cf. fig. 12).
- type neuronal (appelé aussi N1) :
 - localisation : ganglion (cf. fig. 12).
- type neuronal central :
 - il existe différents types de pentamère le SNC.
 - non bloqués, dans la plupart des cas, par les α -toxines,
 - localisation : cf. fig. 12.

c- Localisation et rôle physiologique des récepteurs nicotiques au niveau du SNA et de la JNM (jonction neuromusculaire)

- Récepteurs nicotiques ganglionnaires :
Responsables de la transmission cholinergique pour les systèmes Σ et para Σ .
Un N+ administré dans les ganglions Σ ----> tachycardie, vasoconstriction
Un N+ administré dans les ganglions para Σ ---> bradycardie

En pratique, on fait seulement une administration par voie générale d'antagonistes (N-) : ce sont les ganglioplégiques, bloqueurs de la synapse ganglionnaire para Σ ou Σ (drogues peu spécifiques). L'effet obtenu dépendra des organes considérés, c'est-à-dire de l'importance relative de l'innervation para Σ ou Σ sur cet organe. Par exemple: un N- entraînera une hypotension par suite d'une vasodilatation due au blocage du Σ , dominant au niveau du muscle lisse artériel.

- Récepteurs nicotiques de la MSR
Leur stimulation =====> sécrétion d'adrénaline.

- Récepteurs nicotiques de la JNM :

Responsables de la transmission neuromusculaire (donc de la contraction des muscles striés). Les curares sont des bloqueurs spécifiques de ces récepteurs.

Nicotinic acetylcholine receptors

	muscle-type*	neuronal-type
Nomenclature		
Previous names	-	ganglionic
Selective agonists	-	-
Selective antagonists	α -bungarotoxin (<i>pseudoirreversible</i>)	neuronal bungarotoxin (<i>κ-bungarotoxin</i>) (5 nM)
Channel blockers	most positively charged organic molecules <i>e.g.</i> gallamine, decamethonium [†]	most positively charged organic molecules <i>e.g.</i> hexamethonium, mecamylamine [†]
Radioligands	[³ H]- or [¹²⁵ I] α -bungarotoxin	[³ H]- or [¹²⁵ I]neuronal bungarotoxin [³ H]nicotine [³ H]methylcarbamylocholine
Effector pathways	int. Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ (conductance 50 pS) [§]	int. Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ (conductance 15–40 pS)
Structural information[¶]	multisubunit pentamer: (α 1) ₂ β 1 ϵ δ (<i>adult muscle</i>); (α 1) ₂ β 1 γ δ (<i>electric organ/embryonic muscle</i>) each subunit has 4TM	multisubunit probably composed of α and β subunits pentamer: α ₃ β ₂ each subunit has 4TM

*muscle-type includes data from adult and embryonic/denervated muscle, and *Torpedo* electric organ

[†]examples shown are commonly used but are not selective

[§]conductance 35 pS in embryonic or denervated muscle

[¶] α subunits are characterized by Cys192 and Cys193 (which are associated with agonist binding); in muscle α is α 1 and two distinct types (α 1_a and α 1_b) have been cloned; β subunits are designated 'non- α ' in avian species; *Torpedo* and mammalian γ subunits are not functionally identical; additional neuronal α subunits (α 4, α 5, α 7) and β subunits (β 2, β 3, β 4) have been cloned from chick and rat autonomic and central nervous systems (they are not all pharmacologically identical).

Other receptors/binding sites: An α -bungarotoxin binding protein in the brain has been cloned (α 7). It is a member of the ligand-gated channel gene superfamily and forms a homooligomeric acetylcholine gated ion channel in oocytes: methyllycaconitine is an antagonist. Its endogenous ligand and function are unknown.

A locust α subunit has been cloned which forms a homooligomeric nicotine-gated ion channel that is blocked by both α -bungarotoxin and bungarotoxin.

Tableau II (d'après Watson et Abbott, 1991).

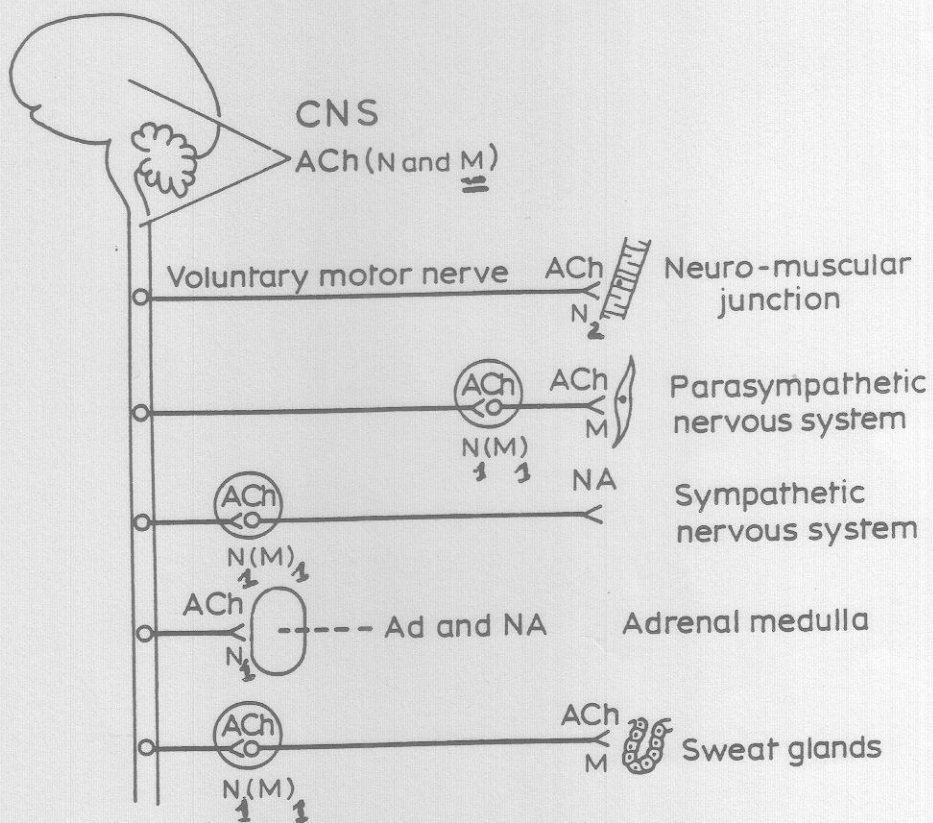


Fig. 12 : Répartition schématique des récepteurs muscariniques (M) et nicotiques (N) dans l'organisme (modifié d'après Kruh et Pycoc, 1991).

ganglionnaire para Σ ou Σ (drogues peu spécifiques). L'effet obtenu dépendra des organes considérés, c'est-à-dire de l'importance relative de l'innervation para Σ ou Σ sur cet organe. Par exemple: un N- entraînera une hypotension par suite d'une vasodilatation due au blocage du Σ , dominant au niveau du muscle lisse artériel.

- Récepteurs nicotiniques de la MSR
Leur stimulation =====> sécrétion d'adrénaline.

- Récepteurs nicotiniques de la JNM :

Responsables de la transmission neuromusculaire (donc de la contraction des muscles striés). Les curares sont des bloqueurs spécifiques de ces récepteurs.

d- Les récepteurs muscariniques (cf. tableau ci-dessous)

- Il font partie de la famille des récepteurs métabotropiques à 7 hélices membranaires liés aux protéines G.

- Trois sous-types de récepteurs (M1, M2 et M3) sont actuellement pharmacologiquement définis. Il semblerait cependant, d'après les études de génétique moléculaire, qu'il existerait 5 sous-types de récepteurs muscariniques (m1, m2, m3, m4 et m5).

*Sous-type M1

*Sous-type M2 : - fonction : autorécepteur : leur stimulation provoque une diminution de la libération de l'acétylcholine (poumons, intestins)

*Sous-type M3 : - fonction : responsable de la contraction des muscles lisses

Sous-type de récepteur	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	?
Récepteur cloné	oui m ₁	oui m ₂	oui m ₃	oui m ₄	oui m ₅
Localisation	cortex (hippocampe) ganglions autonomes	tronc cérébral cœur	tronc cérébral muscle lisse glandes exocrines	striatum surrénale poumon	?
2 ^e messenger	activation de la phospholipase C	inhibition de l'adénylate cyclase	activation de la phospholipase C	inhibition de l'adénylate cyclase	activation de la phospholipase C
Agonistes	McN-A-343 AF-102-B (?)	arécaïdine NEN-APE pilocarpine	acétoxy-N-méthyl- pipéridine	?	?
Antagonistes	pirenzépine* telenzépine trihexyphénidyle**	AF-DX-116 AF-DX-384 AQ-RA-741 méthoctramine gallamine*** pancuronium****	hexahydro-difénidol hexbutinol	?	?

*pirenzépine : Gastrozépine® antiulcéreux; **trihexyphénidyle : Artane® antiparkinsonien; ***gallamine : Flaxedil® et ****pancuronium : Pavu ces deux derniers médicaments sont des curares qui s'avèrent en fait aussi des agents antinicotiniques.

Classification simplifiée schématique des récepteurs muscariniques, (d'après Montastruc, 1990).

e- Rôle physiologique des R.M. au niveau du SNC

- Les R.M. sont beaucoup plus abondants que les R.N. dans le SNC.
- Leur stimulation exacerbe le tremblement Parkinsonien. Inversement, le trihexyphénidyle (ARTANE), bloqueur des récepteurs muscariniques, est utilisé comme anti-parkinsonien.
- Certains antagonistes des R.M. (= M-), entraînent des troubles de la mémoire chez le vieillard. De plus, on note un déficit cholinergique dans la démence sénile (diminution de la CAT cérébrale en post-mortem). De ce fait, essais thérapeutiques de la choline ou d'inhibiteurs des cholinestérases dans les états démentiels (résultats controversés obtenus avec le THA, par exemple).
- La plupart des M- sont des anti-émétiques.

f- Localisation et rôle des R.M. au niveau du SNA

- La stimulation de ces récepteurs mime la stimulation du para Σ :
 - coeur : stimulation des R.M. ---> bradycardie. Arrêt cardiaque à forte dose.
 - vaisseaux sanguins : R.M. sur la plupart des cellules musculaires lisses vasculaires, mais en général, pas d'innervation p Σ classique. Par administration de M+, vasodilatation pouvant diminuer la PA.
 - oeil : 3 actions induites par les M+ (cf. fig. 13)
 - > myosis
 - > troubles de l'accomodation
 - > diminution de la pression intra-oculaire chez le glaucomateux.
 - glandes exocrines : stimulation M+ : augmentation des sécrétions lacrymales, salivaires, digestives. On cherche en général à diminuer les sécrétions digestives : certains anti-ulcéreux sont des M-.
 - muscle lisse digestif : les M+ entraînent l'augmentation du tonus et du péristaltisme.
 - muscle lisse bronchique (cf. fig. 14) : les M3 entraînent une bronchostriction, ainsi qu'une hypersécrétion bronchique. Les M2 contrôlent la libération de l'acétylcholine.
 - urètre et vessie : M+ ---> relâchement du sphincter vésical avec contraction du muscle vésical : miction involontaire. Inversement, les M- risquent d'entraîner une rétention urinaire par atonie vésicale. Ils sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique.
 - ganglions : les récepteurs M1 sont responsables de certains effets ganglionnaires de l'ACh (bloqués par l'atropine).

II - EXEMPLES DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DE L'ACh

1) Drogues modifiant la synthèse et le stockage

Elles sont surtout intéressantes en pharmacologie expérimentale.

- L'hémicholinium-3 et ~~l'éthylcholine aziridinium chlorure~~ (ECA) diminuent la synthèse de l'ACh en bloquant la capture de la choline par les neurones cholinergiques;

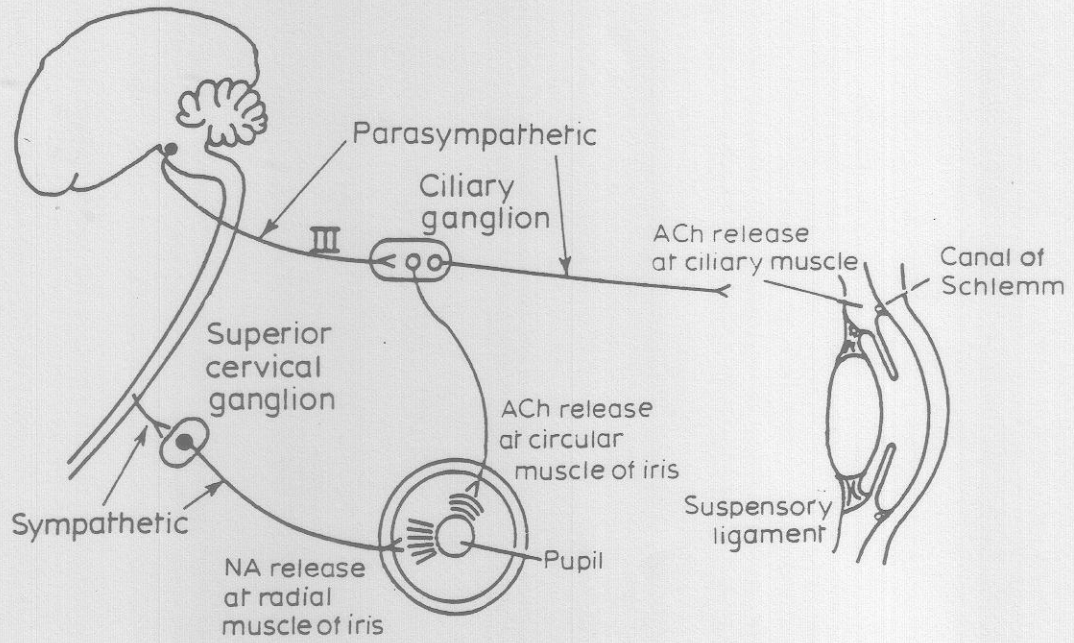


Fig. 13 : Représentation schématique de l'innervation de l'œil par le SNA (d'après Kruk et Pycoc, 1991).

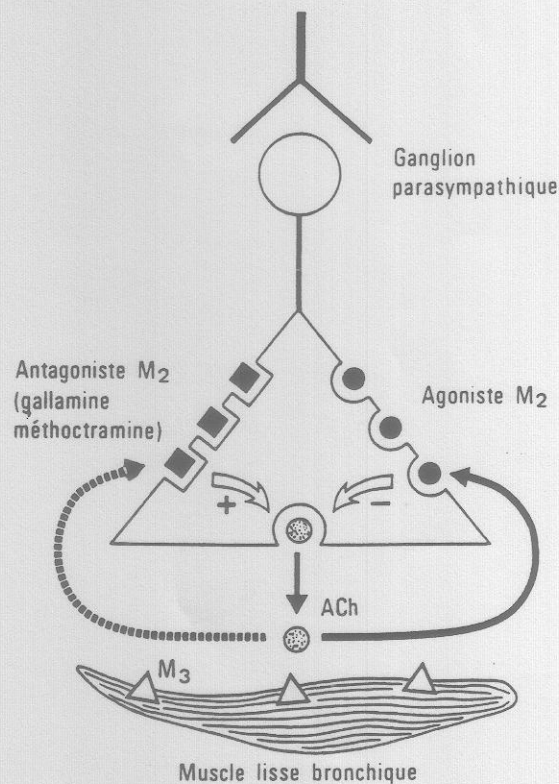


Fig. 14 : Récepteurs muscariniques pulmonaires, (d'après Macquin-Mavier, 1990).

- ~~l' α -cyanocinnamate et l'hydroxycitrate~~ diminuent la synthèse de l'AcétylCoA.
- ~~La choline~~ augmente la synthèse de l'ACh (la CAT n'est pas saturée par son substrat). Administration à fortes doses proposée dans la maladie d'Alzheimer (passe mal la barrière hémato-encéphalique, BHE).
- ~~(Le pramiracétam)~~ augmente la synthèse de l'ACh en augmentant la capture de la choline Effets peu convaincants dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- ~~La dihydroergotamine et la carnitine~~ augmentent l'activité de la CAT.
- ~~L'AF 64 A~~ neurotoxine spécifique des neurones cholinergiques (diminue le transport de la choline et l'activité de la CAT) ---> Lésion sélective chez l'animal (modèle de la maladie d'Alzheimer).
- Le vésicamol inhibe le stockage vésiculaire de l'ACh.
- Les faux transmetteurs analogues structuraux de l'ACh, ils sont stockés et libérés par les terminaisons mais sont incapables de stimuler les récepteurs cholinergiques : ex : triéthylcholine ---> acétyltriéthylcholine.

2) Drogues modifiant la libération

- ~~Diaminopyridine, piracétam et cisapride~~ (Prepulsid, utilisé en gastrologie) augmentent la libération de l'ACh.
- La neurotoxine naturelle du venin de l'araignée veuve noire provoque une libération massive d'ACh ---> mort par arrêt cardiaque.
- ~~La notexine~~ (toxine de venin de serpent) inhibe la libération d'ACh.
- La toxine botulinique diminue la libération d'ACh ---> mort par paralysie des muscles respiratoires.
NB: des microinjections peuvent être faites chez l'homme pour réduire certains spasmes des muscles oculaires.

3) Drogues modifiant l'inactivation : les inhibiteurs de l'AChE

- Esérine (PHYSOSTIGMINE) : passe la BHE. Action irréversible. Largement utilisée dans le traitement des troubles de la mémoire chez les personnes âgées et dans la maladie d'Alzheimer.
- ~~(Tétrahydroaminoacridine (THA))~~ : qui passe mieux la BHE que l'esérine, entraînerait une amélioration de la symptomatologie dans la maladie d'Alzheimer (mais les essais thérapeutiques ont été interrompus, en raison d'effets indésirables hépatiques observés chez environ 20% des sujets sous traitement). Action réversible.
- ~~(Les sulfonyle fluorures)~~ : action prolongée, sélectivité au niveau du SNC---> essais dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

• **Huperzines A et B** : alcaloïdes végétaux ---> essais dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

• **Galanthamine** (action réversible) passe la BHE ---> essais dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, aussi utilisée dans les myasthénies graves.

• **Néostigmine (PROSTIGMINE)** : action irréversible, passe mal la BHE. Utilisée dans la myasthénie et atonie intestinale.

• **Pyridostigmine (MESTINON), édrophonium (TENSILON) et ambénonium (MYTELASE)** : mêmes indications que la néostigmine.

• **Organo-phosphorés** (insecticides, toxiques de guerre) : inhibiteurs irréversibles. Le DFP (diisopropylfluorophosphate) est le seul utilisé en thérapeutique (collyre myotique).

• Autres utilisations cliniques des IACHÉ :

- ophtalmologie : de moins en moins utilisés comme antiglaucomateux.
- anesthésiologie : en cas de surdosage par un curare acétylcholinique compétitif. L'augmentation de la concentration en ACh va déplacer le curare par compétition.
- réanimation : utilisation si intoxication par les M- (antiparkinsoniens par exemple).

III - EXEMPLE DE DROGUES AGISSANT SUR LES RM

1) Agonistes muscariniques : M+

• ~~Acétylcholine et muscarine~~ sont peu utilisées car rapidement hydrolysées dans le tractus digestif.

• **Acétyl- β -méthylcholine (METHACHOLINE)** : affections cardiaques (arythmies), troubles circulatoires périphériques et rétention urinaire. **Carbamate de β -méthylcholine (BETHANECOL) et carbamoylcholine (CARBACHOL)** : mêmes indications.

• **Pilocarpine**, alcaloïde fréquemment employé : myotique et antiglaucomateux (**ISOPTOPILOCARPINE** : collyre pour traiter le glaucome à angle ouvert. Mais inconvénient: production d'un myosis gênant pour le malade).

• **Acéclidine** : collyre (glaucomes chronique et subaigu à angle fermé).

• **Arécoline** alcaloïde de la noix d'Arec, (aussi N+) peu utilisé. Essai dans la maladie d'Alzheimer.

• **RS 86** passe la BHE, essai dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

• **Oxotrémorine** (utilisée uniquement chez l'animal) passe très bien la BHE, permet de créer une maladie de Parkinson expérimentale (l'animal présente un tremblement important, une difficulté de locomotion et une hypersalivation).

2) Antagonistes muscariniques : M-

a- Propriétés pharmacologiques

- Ce sont des antagonistes compétitifs de l'ACh : **atropine** et **scopolamine**. Ils provoquent : mydriase, tarissement des sécrétions, tachycardie, relâchement de la musculature lisse.

b- Exemples et utilisations thérapeutiques

• Anesthésiologie :

- en pré-médication : souvent association d'atropine et d'une benzodiazépine.
- en per-opératoire pour diminuer les sécrétions bronchiques et salivaires et prévenir un éventuel choc vagal.

→ • Gastro-entérologie :

- comme anti-sécrétoires dans le traitement de l'ulcère : au niveau des ganglions intraviscéraux de l'estomac (GASTROZEDYL)
- comme antispasmodiques dans le traitement des diarrhées et des coliques hépatiques et néphrétiques (GENATROPINE).
- comme antivomitifs dans le traitement du mal des transports (SCOPODERME TTS).

→ • Pneumo-allergologie :

- bromure d'oxitropium (TERSIGAT) : traitement de l'asthme sous forme d'aérosol. Il a remplacé les cigarettes de belladone,
- bromure d'ipratropium : traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites vasomotrices non allergiques (ATROVENT), antiasthmatic (association avec un β_2 stimulant : BRONCHODUAL).

• Ophtalmologie :

- comme mydriatiques pour effectuer certains examens (fond d'oeil). Dans ce cas, utilisation du tropicamide (MYDRIATICUM) d'action très courte.

→ • Neurologie :

- comme antiparkinsoniens pour corriger le tremblement : **benzatropine** (COGENTINE), trihexyphénidyle (ARTANE = PARKINANE retard).

• Psychiatrie :

- pour corriger le syndrome pseudo-parkinsonien dû aux neuroleptiques : **tropatépine** (LEPTICUR).

• Médecine générale :

- comme adjuvant du traitement analgésique dans les douleurs dues à des spasmes musculaires lisses : **dihexyvérine** (SPAMODEX), **butylhyoscine** (BUSCOPAN).

c- Effets indésirables

- Effets confusio-gènes
- Sécheresse de la bouche
- Constipation
- Tachycardie

- Cycloplégie
- Rétention urinaire

↳ sécheresse de la bouche
↳ paralysie musculature cat + cat oeil. + mydriase.

d- Contre-indications

- Glaucome à angle fermé en raison de la mydriase qu'ils produisent.
- Adénome prostatique en raison de l'induction d'une atonie vésicale.

↳ rétention urinaire.

IV- EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS NICOTINIQUES

1) Agonistes nicotiques ganglionnaires

• La nicotine : substance excito-ganglionnaire. Aucune utilisation thérapeutique à cause de son effet biphasique. Autres N⁺ : lobéline, cicutine, spartéine.

2) Antagonistes nicotiques ganglionnaires (ganglioplégiques)

a- Propriétés pharmacologiques

• Interrompent la transmission ganglionnaire dans les systèmes Σ et $p\Sigma$ (la résultante globale est fonction de la prédominance de l'un ou l'autre système dans l'organe considéré).

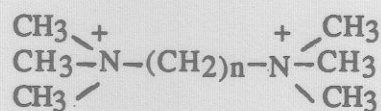
b- Utilisation clinique

• Elle est délicate car ils manquent de spécificité et possèdent de nombreux effets indésirables. Les ganglioplégiques sont éventuellement utilisés :

- comme antihypertenseurs : trimétaphan (ARFONAD) dans le cas d'encéphalopathies hypertensives,
- en anesthésiologie : hypotension contrôlée sous trimétaphan en perfusion intraveineuse),
- dans certaines indications (colites, ulcères, spasmes vasculaires).

NB : dans la série des "méthoniums", les dérivés en C 5 et C 6 (penta et hexaméthonium) sont ganglioplégiques alors que le décamméthonium (en C 10) est un curare.

Formule générale des "méthoniums" :



3) Antagonistes nicotiques inhibiteurs de la JNM (curares)

a- Classification pharmacologique

• Curares acétylcholino-compétitifs : pachycurares ou curares vrais

e d-tubocurarine

- pancuronium (PAVULON)
- gallamine (FLAXEDIL)
- atracurium (TRACRIUM)
- vécuronium (NORCURON)

- antagonisent compétitivement l'ACh sur son récepteur de la JNM.
- possèdent 2 caractéristiques :
 - sont curarisants d'emblée

pour dégrader l'Ach → ACh
↳ a déplacé l'Eq. compétitive.

- sont antagonisés par les inhibiteurs des cholinestérases

• Curares acétylcholino-mimétiques : leptocurares ou pseudocurares = curares dépolarisants

- succinylcholine ou suxaméthonium (CELOCURINE)
- décaméthonium (SYNCURINE)

- se fixent sur le récepteur et le bloquent après avoir exercé une stimulation initiale. → petites fasciculations, pas de contraction musculaire franche.

- possèdent 3 caractéristiques :

- ne sont pas curarisants d'emblée
- action non antagonisée par les inhibiteurs des cholinestérases
- sont hydrolysés rapidement par l'AChE ou par les cholinestérases non spécifiques (butyryl cholinestérases = BUCHE). *me ne fixent pas sur m ACh*

b- Utilisation clinique (cf. cours de 4ème année)

- Utilisation uniquement en milieu spécialisé en anesthésiologie (sous respiration assistée).
- Ils permettent d'obtenir la résolution musculaire nécessaire en per-opératoire.

V - CONCLUSION

• Les médicaments interférant avec la transmission cholinergique appartiennent à de nombreuses classes, d'utilisation souvent très spécialisées (ganglioplégiques, curares, inhibiteurs des cholinestérases), ou à des classes pharmacologiques annexes : antiparkinsoniens anticholinergiques, anti-ulcéreux anticholinergiques.

• Importance néanmoins des effets indésirables cholinergiques que possèdent de nombreuses autres drogues. Ex : les psychotropes possèdent souvent des propriétés M-.

- Actuellement recherche de molécules plus spécifiques :
 - * molécules à action centrale éventuellement intéressantes dans le traitement de la démence sénile de type Alzheimer.
 - * antagonistes spécifiques : cf. tableau ci-dessous d'après Montastruc, 1990).

Implications thérapeutiques potentielles des agonistes et antagonistes muscariniques

Substances	Intérêt potentiel dans
Agonistes M ₁ Antagonistes M ₁	Maladie d'Alzheimer → BHE+ Maladie de Parkinson → BHE+ Ulcère peptique, asthme → synergique
Agonistes M ₂ Antagonistes M ₂	Tachycardies, tachyarythmies, asthme Bradyarythmies ou bloc AV
Agonistes M ₃ Antagonistes M ₃	Atonies gastro-intestinales et vésicales (ex. : œsophagites de reflux, stase gastrique, hypotonies postopératoires) Antispasmodiques digestifs ou urinaires, hypersécrétions exocrines, asthme

effet pour avoir effets spécifiques
↳ drogues spécifiques.

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

I - NEUROBIOLOGIE DE LA DOPAMINE (DA)

1) Localisation

a- Au niveau du système nerveux périphérique

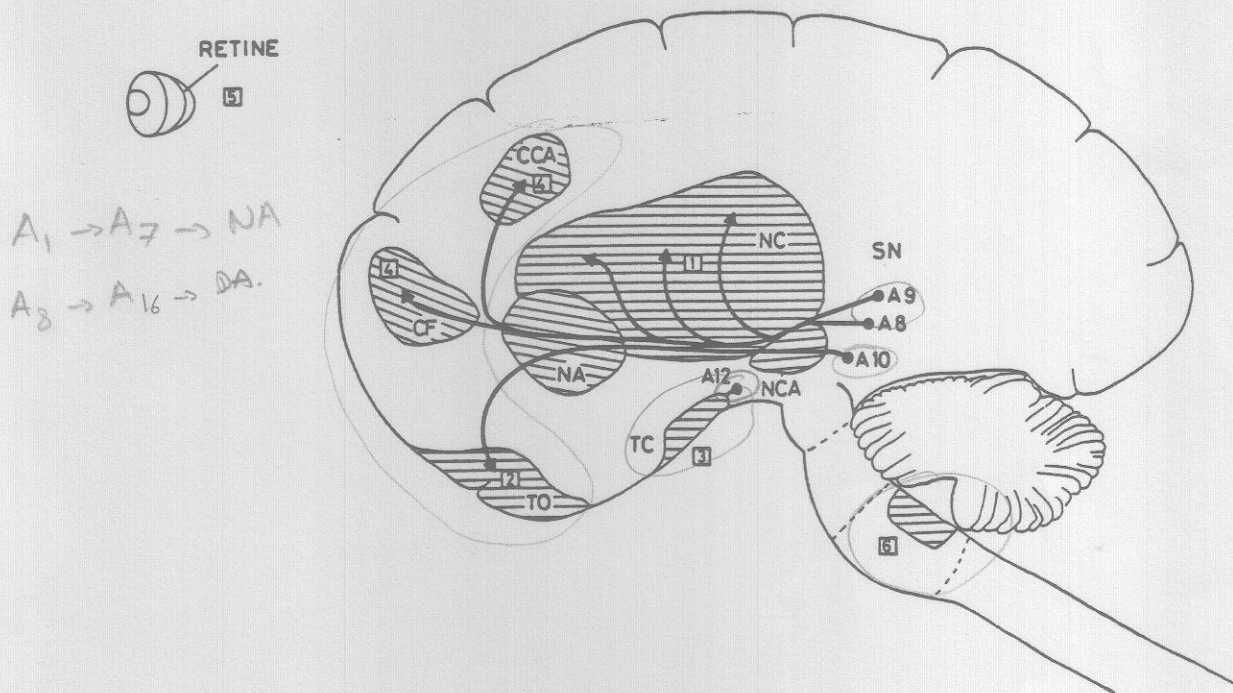
- Certains tissus contiennent des neurones synthétisant et libérant de la DA. La fonction de ces neurones n'est pas connue actuellement. Les tissus qui en contiennent sont : les ganglions Σ , les corps carotidiens, le tractus digestif, les reins, la rétine etc...

b- Au niveau du système nerveux central (tableau III, fig. 15) (line neuron)

- Mise en évidence expérimentale : ce sont les techniques d'histofluorescence qui ont permis la découverte des neurones catécholaminergiques (CA-ergiques), dans le cerveau du rat en 1964. Les groupes de corps cellulaires CA-ergiques ont été numérotés en fonction de leur localisation rostro-caudale de A1 à A16. Les groupes DA-ergiques correspondent aux groupes A8 à A16. La connaissance des voies DA-ergiques a progressé avec le développement des techniques d'immunohistochimie.
- Le système nigro-striatal : le principal système DA-ergique central, puisqu'il contient 80 % de la DA cérébrale.
 - corps cellulaires : cellules pyramidales du groupe (A9) situé dans la substantia nigra (locus niger).
 - terminaisons : dans le striatum dorsal (noyau caudé + putamen).
 - fonction : contrôle la motricité automatique. Sa dégénérescence chez l'homme provoque la maladie de Parkinson.
- Système méso- limbique :
 - corps cellulaires : groupe (A10).
 - terminaisons : localisées dans les structures limbiques ainsi que dans le noyau accumbens.
 - fonction : impliqué dans la régulation des comportements émotionnels.
- Système méso-cortical :
 - corps cellulaires : groupes (A9 et A10).
 - terminaisons : localisations corticales très précises (cortex frontal, cortex limbique, cortex entorhinal).
 - impliqué : i) dans les réactions de stress et d'aversion, ii) dans la fonction cognitive et l'élaboration des idées, iii) dans les effets antipsychotiques des neuroleptiques (tout comme le système méso-limbique).
- Systèmes tubéro-infundibulaire et tubéro-hypophysaire :
 - corps cellulaires : groupe (A12) situé dans l'hypothalamus.
 - terminaisons : dans l'éminence médiane, la tige pituitaire et l'hypophyse.

Sites neuroanatomiques	Fonction(s)	Perturbation(s): implications cliniques pathologiques
Faisceau nigro-striatal (A8-A9-pallidum-corpora striatum)	Neurologique (s. extrapyramidal)	Hypoactivité dopaminergique (dégénérescence): Parkinson Hyperactivité dopaminergique (déficience GABAergique): Huntington , autres maladies de type anagou (<i>chorée</i>)
Faisceau mésolimbique A10-n. accumbens-tubercule olfactif	Affectives, émotionnelles	Hyperactivité dopaminergique Schizophrénie (symptômes positifs)?
Faisceau tubéro-infundibulaire (hypothalamus-hypophyse) A12	Endocrine: modulation de la sécrétion de prolactine (dopamine = PIF, <i>prolactine inhibitory factor</i>)	Hypoactivité dopaminergique: hypoprolactinémie, troubles menstruels, stérilité
Faisceau méso-cortical (A9-A10-cortex cingulaire antérieur, cortex frontal)	Affectives, intégratives, émotionnelles	Idem <i>schizophrénie</i>
Couche nucléaire interne rétinienne	Adaptative (lumière-obscurité)	Pas apparente
Zones chémoceptives (<i>area postrema</i>) <i>→ olivus BHE.</i>	Emétique	Hyperexcitabilité: <i>→ effets II</i> nausées, vomissements

Tableau III : Voies dopaminergiques centrales : physiopathologie, (d'après Schorderet, 1988).



Légendes

- 1 Faisceau nigrostriatal
- 2 Faisceau mésolimbique
- 3 Faisceau tubéro-infundibulaire
- 4 Faisceau méso-cortical *→ méso-céphal*
- 5 Rétine (couche nucléaire interne)
- 6 Area postrema (zones chémoceptives)

Abréviations

- A8-A9 Pars compacta de la substance noire (corps cellulaires)
- A10 Noyau interpedonculaire (corps cellulaires)
- A12 Noyau arqué (corps cellulaires)
- CCA Cortex cingulaire intérieur
- NCA Noyau central de l'amygdale
- NC Noyau caudé (NB corps strié = putamen plus noyau caudé)
- CF Cortex frontal
- TC Tuber cinereum (éminence médiane)
- NA Nucleus accumbens
- TO Tubercule olfactif
- SN Substance noire

Fig. 15 : Localisation des voies dopaminergiques centrales, (d'après Schorderet, 1988).

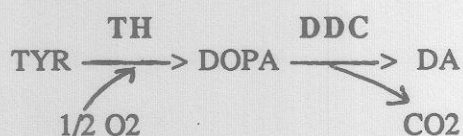
- fonction : régulent plusieurs sécrétions neuroendocrines : ils inhibent en particulier la sécrétion de prolactine (DA = prolactine inhibiting factor).

• NB : Coexistence avec la neurotensine et la cholécystokinine (CCK) surtout dans A10. La CCK semble moduler les fonctions DA-ergiques.

2) Métabolisme de la DA

a- Synthèse

• Elle est assurée à partir de la phénylalanine et la tyrosine, (véhiculées dans le flux sanguin et captées par les neurones DA-ergiques) par la tyrosine hydroxylase (TH), seule enzyme spécifique des neurones DA-ergiques. En effet, la DOPA décarboxylase (DDC) n'est autre que la L-amino acide décarboxylase présente dans toutes les cellules.



• Elle nécessite de l'oxygène moléculaire, un donneur d'hydrogène la la tétrahydrobioptérine (BH4) et du fer ferreux.

• Elle existe sous deux formes : phosphorylée ou non, la forme phosphorylée, à haute affinité pour le BH4, étant la seule active.

• La TH est l'enzyme limitante de la synthèse de la DA : in vivo, la TH est en effet saturée par son substrat, la L-Tyrosine.

• La TH est l'enzyme régulatrice de cette synthèse : il existe 4 systèmes régulateurs de l'activité TH :

- inhibition rétro-active (par la DA et ses catabolites)
- débit des influx nerveux
- affinité pour le BH4
- auto-récepteurs pré-synaptiques DA-ergiques (fig. 16).

b- Stockage

• Il est effectué dans des vésicules grâce à un mécanisme de transport actif commun à toutes les catécholamines (CA) et la sérotonine. Il existe aussi une fraction libre cytoplasmique.

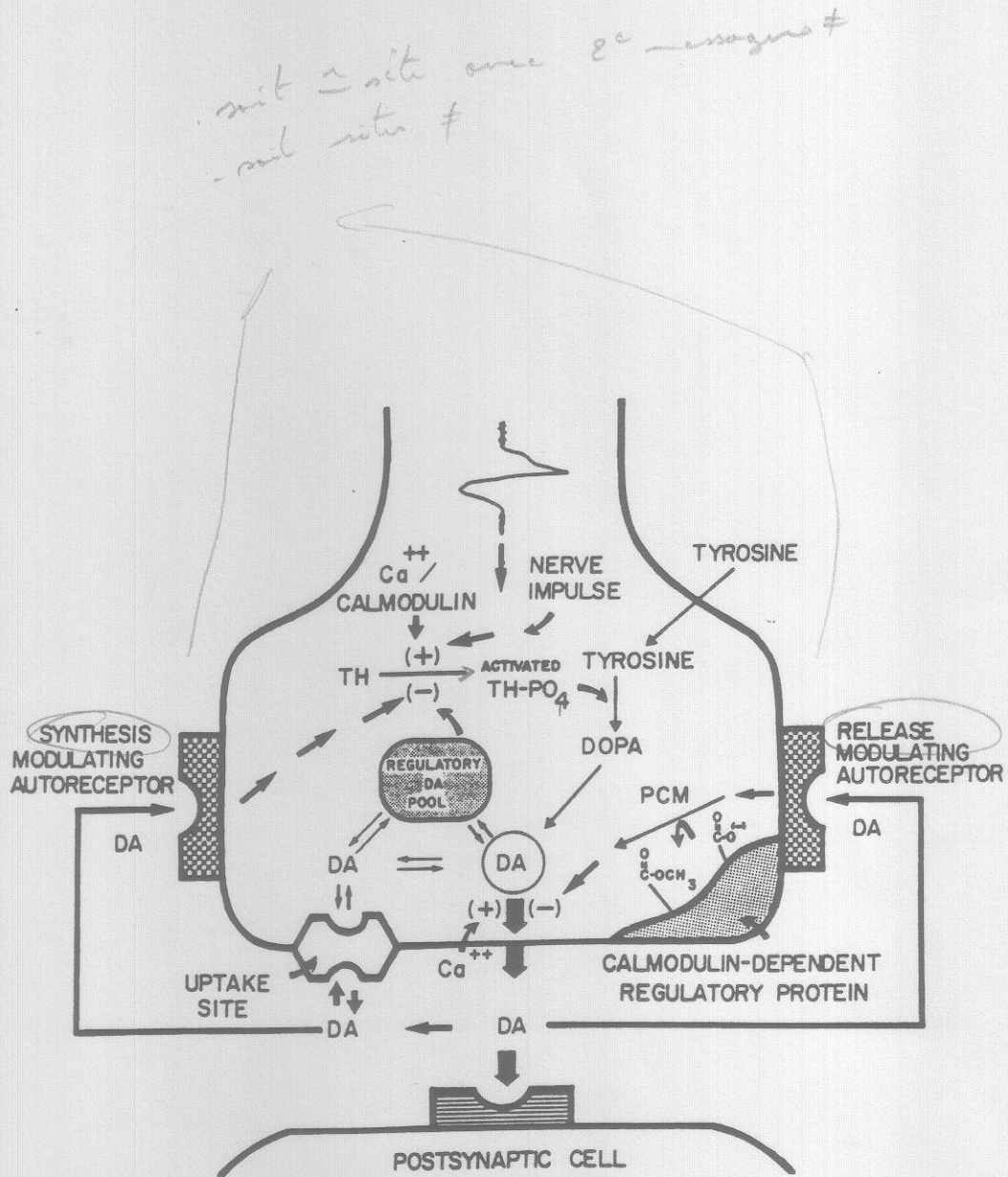
c- Libération

• Elle s'effectue par exocytose calcium-dépendante. Cette libération est modulée par la fréquence et la modalité des influx et par les auto- et hétéro-récepteurs pré-synaptiques (cf. fig. 16).

d- Inactivation

• Par recapture : 80% de la DA libérée sont recaptés par les terminaisons DA-ergiques pré-synaptiques.

*elle est métabolisé
→ forme de signal rapide.*



Schematic model for the modulation of striatal DA synthesis and release by nerve terminal autoreceptors. Invasion of the nerve terminal by an action potential results in Ca^{2+} -dependent release of DA. DA release is attenuated by release-modulating autoreceptors via a coupling mechanism that may involve protein carboxymethylation; the relevant substrate may be calmodulin or a calmodulin-dependent enzyme. Impulse flow also increases the rate of tyrosine hydroxylation. This may involve the Ca^{2+} -dependent phosphorylation of TH, resulting in conversion to an activated form that exhibits greater

affinity for tetrahydrobiopterin cofactor. TH activity is attenuated by end-product inhibition by intraneuronal DA, and by activation of synthesis-modulating autoreceptors. Autoreceptor-mediated inhibition of DA synthesis does not appear to involve a methylation-dependent step and may involve kinetic changes in TH. Release- and synthesis-modulating autoreceptors may represent distinct receptive sites. Alternatively, one site may regulate both functions through distinct transduction mechanisms.

Fig. 16 (d'après Psychopharmacology, The Third Generation of Progress, 1987).

- Par des mécanismes enzymatiques :
 - désamination oxydative par la monoamine oxydase (MAO) mitochondriale (préférentiellement par la MAO de type B). Le métabolite produit est le DOPAC.
 - méthylation par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) à localisation extraneuronale. Le DOPAC peut ainsi être transformé en HVA (acide homovanillique), métabolite terminal de l'inactivation de la DA.

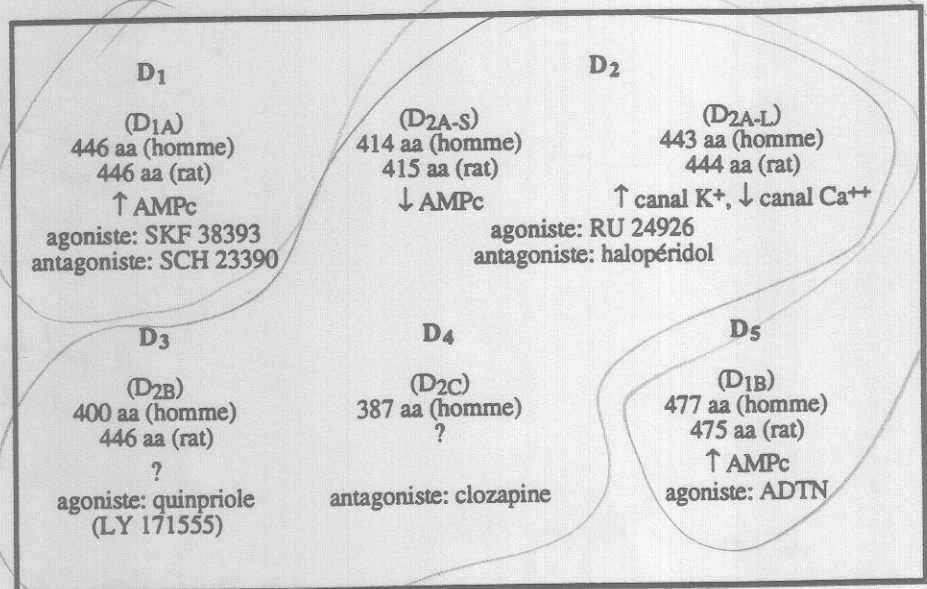
• Le DOPAC et l'HVA sont des marqueurs de l'activité neuronale DA-ergique puisque leur concentration cérébrale augmente lorsque les neurones DA-ergiques sont activés (ex : sous traitement aigu aux neuroleptiques).

3) Les récepteurs DA-ergiques (cf. cours de pharmacologie moléculaire)

• Pluralité des récepteurs : actuellement cinq types de récepteurs DA-ergiques ont été clonés. Ils appartiennent à la famille des récepteurs liés aux protéines G et possèdent 7 fragments transmembranaires.

- Les récepteurs D1 et D5 constituerait la famille D1 (A et B), les D2, D3 et D4 la famille D2 (A, B et C).

(d'après Costentin et Landry., 1993).



SYNOPSIS DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Séquence codante (acides aminés)*	446	D _{2A} : 443 D _{2B} : 414	400	387	477
Localisation chromosomique	5q31-34	11q22-23	3q13.3	11p	4p16.3
Plus fortes densités cérébrales	caudé-putamen	caudé-putamen	lots de Calleja n: accumbens	cortex frontal	hippocamp
Hypophyse	absence	présence	absence	présence	absence
Affinité pour la dopamine	micromolaire	micromolaire	nanomolaire	submicromolaire	submicromol
Agoniste caractéristique	SKF-82526	bromocriptine	7-OH-DPAT	?	SKF-8252
Antagoniste caractéristique	SCH-23390	halopéridol	UH 232	Clozapine	SCH-2339
Adénylyl cyclase	stimule	inhibe	?	inhibe	stimule

(d'après Sokoloff et al., 1993).

4) Implications physiopathologiques des neurones DA-ergiques

a- Maladie de Parkinson

• Maladie dégénérative du système nigro-striatal (cf. fig. 17) et éventuellement de certains autres systèmes DA-ergiques évoluant vers un état grabataire.

• Clinique : maladie se caractérisant par l'association de 3 symptômes : ^{syndrome} tremblement, ^{akinesie} akinésie ou ^{hypokinésie} hypokinésie, rigidité. Ce syndrome extra-pyramidal parkinsonien se traduit par une très grande difficulté à réaliser les gestes automatiques de la vie quotidienne.

• Biochimie : effondrement des concentrations cérébrales en [DA et HVA] associé à une très forte diminution de l'activité TH (données obtenues sur des cerveaux de malades parkinsoniens décédés). Bien que le métabolisme de l'ACh ne soit pas perturbé, il existe des signes d'une hyperactivité cholinergique (hypersialie).

• Histologie : dépopulation neuronale au niveau du locus niger (= substantia nigra).

• Modèles animaux : obtenus par l'administration de 6OH-DA ou de MPTP chez les rongeurs et le singe.

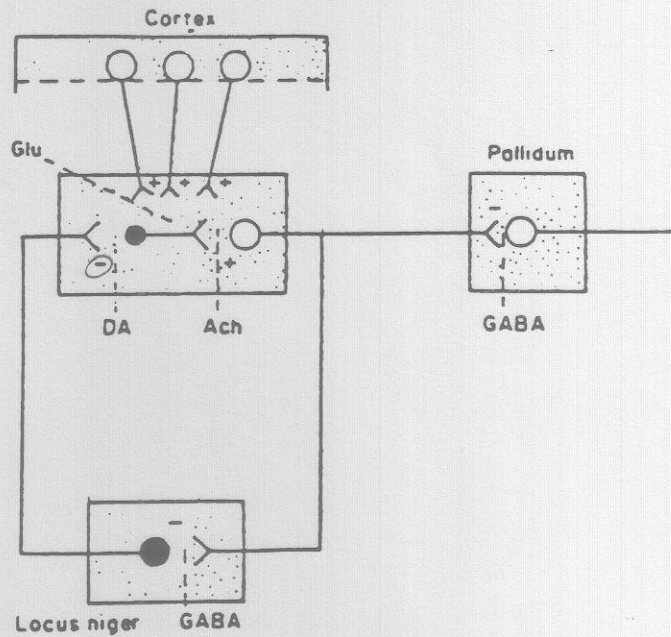
- 6OH-DA : ^{type oxydative -> radical libre} (neurotoxine qui détruit spécifiquement les neurones CA-^{catéchol}ergiques). Par micro-injection unilatérale dans la substance noire ==> modèle du "rat tourneur", (très utilisé en recherche pharmacologique). *(ne pour pas BHE)*

- MPTP (N-méthylphényltétrahydropyridine) : neurotoxine spécifique des neurones DA-ergiques par injection systémique (cf. fig. 18). *inj = périphérique*

b- Schizophrénie

• Etiologie et symptomatologie : cf. tableau ci-dessous (d'après Schorderet, 1988).

Etymologie	σχιζειν φρην couper esprit Cassure du psychisme
Définition	Psychose caractérisée par des troubles importants de la pensée et du comportement.
Symptômes psychiques positifs (type I)	Hallucinations (visuelles et auditives); incohérences (verbales et intellectuelles); illusions, idées délirantes.
Symptômes psychiques négatifs (type II)	Autisme, mutisme, apathie, retrait affectif.
Symptômes moteurs	Catatonie (rigidité musculaire, maintien des gestes imposés, position fœtale).
Population à risque	Adolescents (hébéphrénie) ♀ ♂; adultes (jusqu'à quarante ans) (paranoïa).
Mode d'installation	Progressif, insidieux ou brutal.
Fréquence	1% de la population concernée (cf. pop. à risque); 50% des patients hospitalisés dans des institutions psychiatriques.
Facteurs de risques	Héréditaires, caractériels (tempérament schizoïde), constitutionnels (biotype leptosome: maigre, longiligne), familiaux, sociaux (environnement affectif), infectieux (cytomégalovirus ¹ ?).
Médicaments	Neuroleptiques.
Pronostic	Phase aiguë: relativement favorable. Phase chronique: relativement défavorable.
Etudes étiologiques	Hyperactivité des voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales (symptômes positifs) ² . Atrophie du cerveau (élargissement des ventricules cérébraux) (symptômes négatifs?). <i>hypo. p. et ... pour syndrome déficitaire.</i>



Principaux neurotransmetteurs des voies nigrostriées : DA : dopamine ; Ac : acetylcholine ; Gaba : acide aminobutyrique ; Glu : glutamate. Les signes - signalent fonction inhibitrice du neurotransmetteur, les signes + sa fonction excitatrice

Fig. 17 (d'après Dehen et Dordane, 1989).

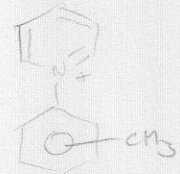
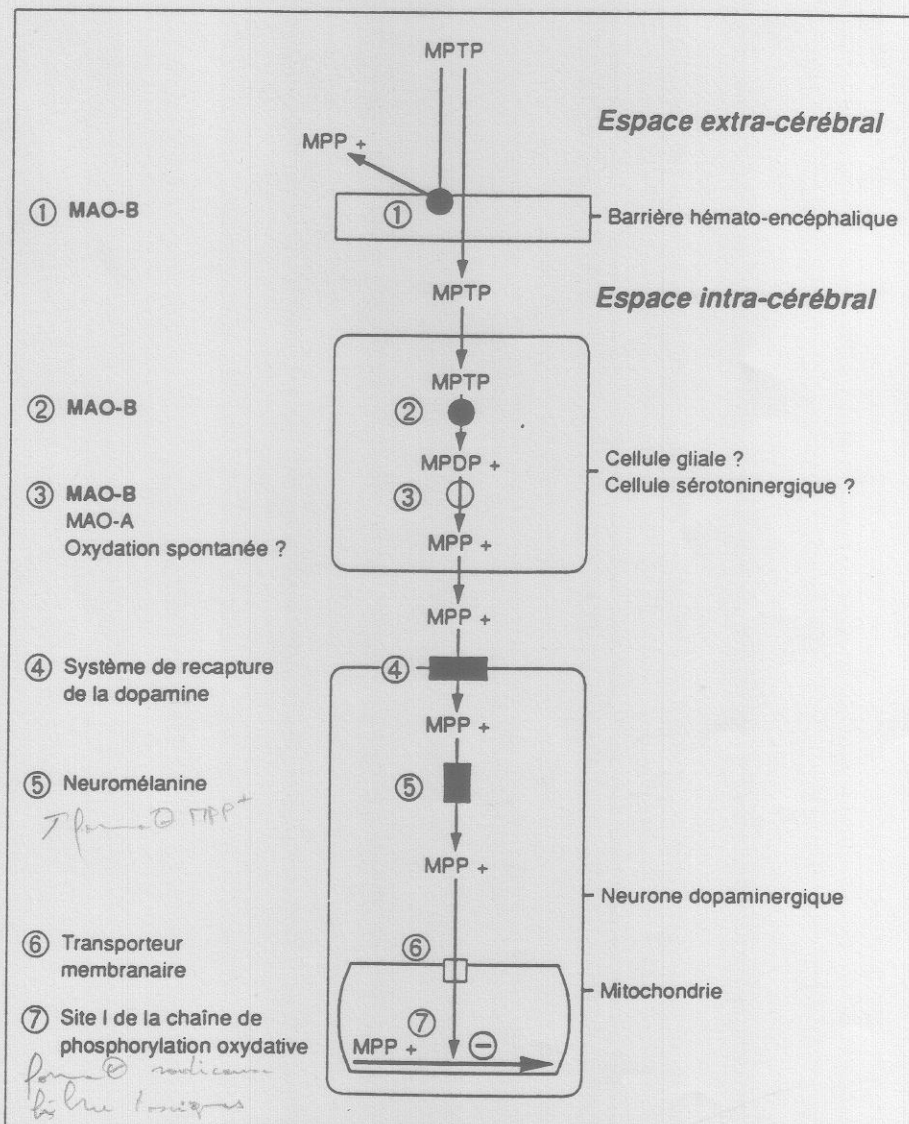


Fig. 18 (d'après Hantraye et Peschanski, 1989).

Schéma des principales étapes que l'on suppose impliquées dans la biotransformation du MPTP en MPP+.

II- EXEMPLES DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DE LA DOPAMINE

1) Drogues inhibant la synthèse de la DA

a- Inhibiteurs de la TH (*enzymatique*).

• L'**alpha-méthyl-paratyrosine (alpha MPT)** est un inhibiteur compétitif de la TH utilisable uniquement chez l'animal :

- pour montrer l'implication de neurones CA-ergiques dans un mécanisme physiologique ou pharmacologique.

- pour mesurer la vitesse d'utilisation ("turn over") de la DA et des autres CA dans les structures périphériques ou centrales : plus la décroissance est rapide, plus le "turn over" est élevé.

b- Inhibiteurs de la DDC (DOPA décarboxylase)

• Le **bensérazide (Ro 4-4602)** et la **carbidopa (MK 486)** sont des inhibiteurs de la DDC passant mal la BHE. Ils sont utilisés chez l'homme au cours d'un traitement par la L DOPA de façon :

- à diminuer la production périphérique de DA (responsable d'effets indésirables).

- à augmenter la biodisponibilité cérébrale en DOPA.

• D'autres inhibiteurs de la DDC (ex : **NSD 1015**) passent très bien la BHE et sont utilisés uniquement chez l'animal pour mesurer l'activité TH in vivo reflétée par l'accumulation de DOPA cérébrale.

2) Drogue augmentant la synthèse de la DA

• La L DOPA (lévodopa) :

- prodrogue : active par le biais de son métabolite la DA,

- administrée en association avec des inhibiteurs de la DOPA décarboxylase périphérique (cf. § 1b),

- exige l'intégrité des neurones DA-ergiques.

• La cocaïne : activation de la TH

*soit forme phosphorylée, mais pas métabolisable
soit par d'effet.*

• La **sélégiline (DEPRENYL)** : ce qui pourrait expliquer en partie la potentialisation par ce produit des effets de la L-DOPA dans le parkinson (cf. § 6).

à noter : MAO type B + ↑ synthèse DA + ↓ recapture...

3) Drogues modifiant le stockage de la DA

• La **réserpine** inhibe le mécanisme de stockage de toutes les CA et de la sérotonine (cf. cours correspondant). Son action sur les neurones DA-ergiques est responsable d'un syndrome akinétique et de certaines propriétés neuroleptiques.

La réserpine, sous forme de SERPASIL injectable, a précédé l'emploi des neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie.

- La tétrabénazine inhibe elle aussi le stockage de la DA.

4) Drogues modifiant la libération de la DA

- Les amphétamines déplacent la DA de ses sites de stockage. Cette action est en partie responsable des effets psychomoteurs (hyperactivité) caractéristiques des amphétamines. Leur action éveillante serait plutôt due à un effet sur la transmission noradrénergique (cf. cours correspondant).

- L'amantadine (MANTADIX, TRIVALINE) augmente elle aussi la libération de DA. Elle est utilisée comme antiparkinsonien. *DAccroisse indirect*

- La sélégiline (DEPRENYL) : l'augmentation de la libération de DA pourrait induire une diminution concomitante de la libération d'ACh.

- La cocaïne : augmente le largage de la DA.

- Les neuroleptiques, par un mécanisme indirect décrit plus loin, peuvent augmenter la libération de DA. Cette action n'est pas responsable de leur activité antipsychotique.

5) Drogues inhibant la recapture de la DA

- Les amphétamines, l'amantadine ainsi que les anticholinergiques d'action centrale sont capables d'inhiber (faiblement) la recapture de la DA.

- L'amineptine (dérivé tricyclique antidépresseur, AD).

- Diclofensine (AD atypique).

- La cocaïne : qui possède une propriété de renforcement inégalée parmi les drogues toxicomanogènes (cf. fig 19). *↑ ... de la ...*

- La sélégiline (DEPRENYL).

- GBR-12935 : hautement sélectif du système de recapture de la DA. *amphétamines et cocaïne
↳ action anticholinergique
par les animaux jusqu'à la mort*

6) Drogues inhibant la dégradation enzymatique de la DA

- Inhibiteurs de la COMT : - la tropolone (toxique, aucune utilisation clinique) - le Ro407592 : son adjonction à l'administration de L-DOPA dans le traitement du Parkinson présente trois avantages (cf. fig. 20) :

↑ de la biodisponibilité de la DOPA

↑ de la demie vie de la DOPA

inhibition de la formation du 3-O-méthylDOPA (métabolite indésirable)

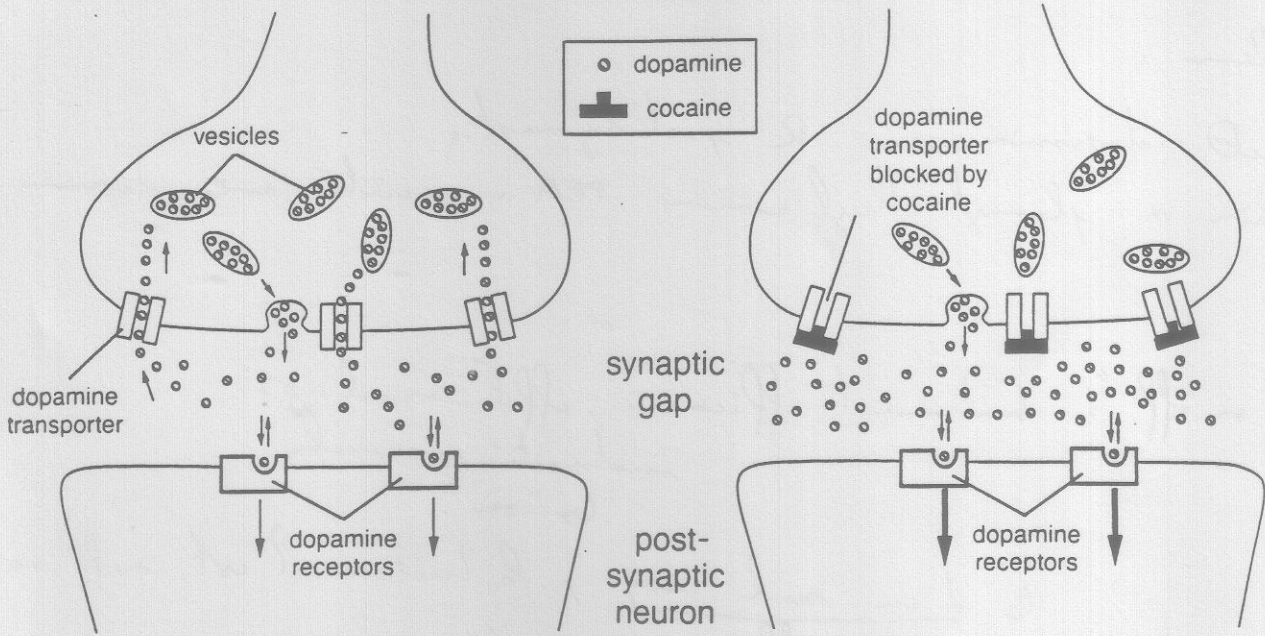
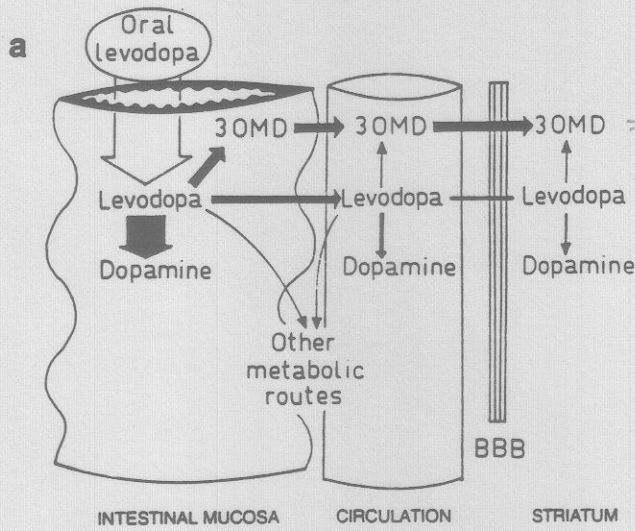


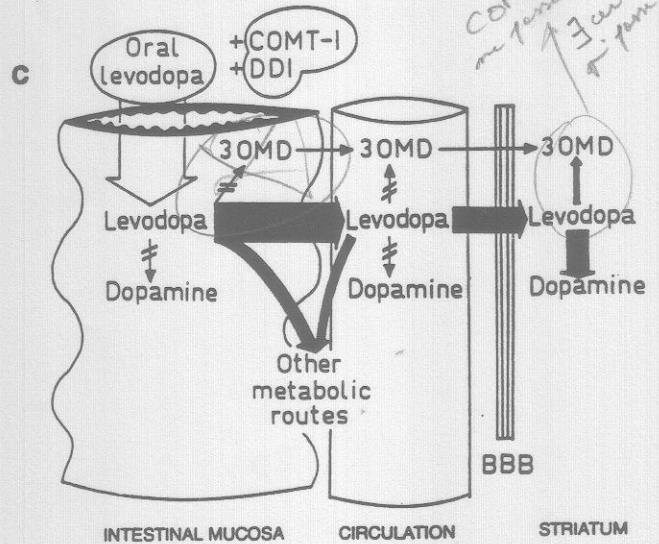
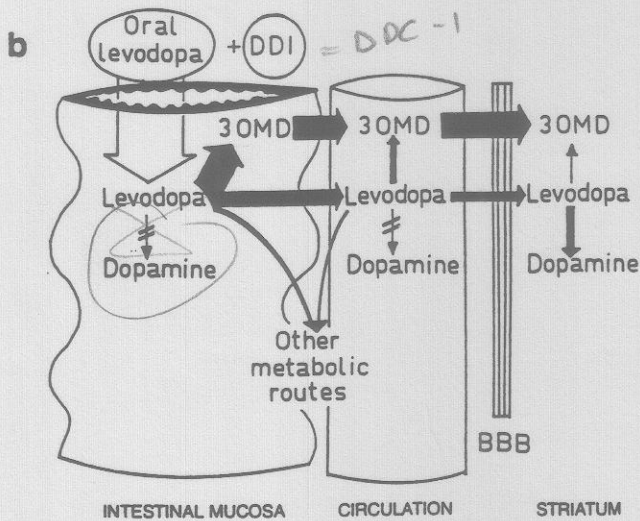
Fig. 19 (d'après Kuhar et al., 1991).

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.



30MD = 30% dopa = tonique

Fig. 20 (d'après Männistö et Kaakkola, 1989).



*COMT - 1
on passe pas BBE
E. carboxyle
- pour*

The absorption, main metabolic routes and brain penetration of levodopa given orally alone (a), together with a peripheral dopa decarboxylase inhibitor (DDI, b) or with both a DDI and a COMT inhibitor (COMT-I, c). BBB, the blood-brain barrier.

• Inhibiteurs de la MAO (IMAO) : tous les IMAO inhibent la dégradation de la DA. Les IMAO de type B (sélégiline, DEPRENYL) possèdent une activité antiparkinsonienne (administration conjointe avec la lévodopa) :

NB : la sélégiline agirait :

- d'une part en favorisant la transmission DA-ergique par :

i/ modification du métabolisme de la DA (cf. § précédents),

ii/ augmentation de la synthèse (induction de l'AADC) et diminution de la dégradation (par action IMAO B) de la phényléthylamine qui potentialise l'action postsynaptique de la DA (cf. ~~§ 10~~),

- d'autre part, en ralentissant l'évolution de la dégénérescence des neurones

DA-ergiques par :

i/ action neuroprotectrice (en bloquant la MAO-B engagée dans la toxicité du MPTP)

ii/ action neurotrophique.

III - EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

*↳ effet par ST R post S → direct
si le neurone pr S est détruit.*

1) Agonistes des récepteurs DA-ergiques

antiparkinsonien

• **L'apomorphine** (APOKINON) est un puissant agoniste des récepteurs DA-ergiques. Malgré ses propriétés émétiques, elle est utilisée en thérapeutique pour le traitement des "effets off" (par voie sous cutanée). Certains de ces effets secondaires (vomissements) peuvent être réduits par l'administration simultanée d'un antagoniste périphérique des récepteurs DA-ergiques (dompéridone : MOTILIUM).

• **Le piribédil** (TRIVASTAL) est un autre agoniste des récepteurs DA-ergiques centraux et périphériques. Il est utilisé comme vasodilatateur cérébral mais aussi comme antiparkinsonien dans les formes débutantes de la maladie.

• **La bromocriptine** (PARLODEL) est le plus utilisé des agonistes des récepteurs DA-ergiques. Elle a tout d'abord été utilisée comme inhibiteur de la sécrétion lactée (action antiprolactine des agonistes DA-ergiques). A plus fortes doses, elle est maintenant largement utilisée comme antiparkinsonien de première ou seconde intention. Certains de ses effets secondaires (vomissements) peuvent être réduits par l'administration simultanée d'un antagoniste périphérique des récepteurs DA-ergiques (dompéridone : MOTILIUM).

• La dopergine (LISURIDE MALEATE ACIDE) : puissant agoniste DA. Indications : Parkinson en association avec L-DOPA et utilisations en gynécologie et endocrinologie.

• **PHNO** : 4 propyl-9-hydroxynaphtoxazine en association avec la L-DOPA dans le traitement du Parkinson pour diminuer les effets on-off.

• Essais thérapeutiques : traitement des dépressions dopamino-dépendantes par le piribédil.

*↳ plus +
utilisé
comme
drogue
directe*

2) Antagonistes des récepteurs DA-ergiques : neuroleptiques (NL)

• Définition expérimentale des neuroleptiques : psycholeptiques qui diminuent l'activité psychomotrice, qui antagonisent les effets des amphétamines (stéréotypies) et qui, à forte dose, produisent une catalepsie.

• Définition clinique des neuroleptiques : médicaments qui contrôlent les états d'excitation extrême (états maniaques) ainsi que les troubles rencontrés dans certaines psychoses chroniques (schizophrénie). Les neuroleptiques sont des antipsychotiques.

• Mécanisme d'action général des neuroleptiques :

- Le blocage des récepteurs DA-ergiques post-synaptiques est responsable d'une part de l'action antipsychotique (blocage des récepteurs corticaux et limbiques) et d'autre part des effets indésirables (syndrome pseudo-parkinsonien par blocage des récepteurs striataux et galactorrhée par blocage des récepteurs hypothalamiques). Les conséquences biochimiques de cette action (après administration aiguë) sont les suivantes : activation de la TH et augmentation des concentrations cérébrales en DOPAC et HVA. Cette activation du métabolisme de la dopamine sous neuroleptiques est due à l'annulation du rétrocontrôle négatif (cf. fig. 21).

- Il semble que le blocage D2 et/ou D3 soit le mécanisme d'action antipsychotique commun des NL (exception : la clozapine qui est un antagoniste des récepteurs D4 tout en possédant une forte activité anticholinergique et antisérotoninergique).

La plupart des NL ont plus d'affinité pour les D2 que pour les D3. Cependant, il faut noter que les NL atypiques (présentant moins d'effets secondaires moteurs que les NL classiques) ont une plus haute affinité pour les récepteurs D3 que les NL classiques).

- Le blocage préférentiel des récepteurs DA-ergiques pré-synaptiques peut être réalisé par l'utilisation de faibles doses de neuroleptiques. Il a pour résultante une augmentation de la transmission DA-ergique post-synaptique (cf. fig. 21).

• Régulation des récepteurs DA-ergiques sous neuroleptiques (cf. fig. 22).

• Exemple de médicaments utilisés :

- Dérivés phénothiaziniques : chlorpromazine (LARGACTIL)
- Dérivés de la butyrophénone : halopéridol (HALDOL)
- Dérivés des ortho-anisamides ou benzamides : sulpiride (DOGMATIL)

• Cas particuliers : certains anti-émétiques couramment utilisés sont en fait des antagonistes des récepteurs dopaminergiques : le métoclopramide (PRIMPERAN) et la métopimazine (VOGALENE). *NOTI LUD*

• NB :

- La cholécystokinine, co-transmetteur, présent dans certains neurones DA-ergiques, est capable d'augmenter la libération de DA via des récepteurs pré-synaptiques. Des analogues de la CCK, bloqueurs de ces récepteurs, auraient donc avoir un intérêt anti-psychotique potentiel.

- La neurotensine, qui module l'activité des neurones DA-ergiques dans les systèmes nigro-strié et méso-corticolimbique, pourrait être impliquée dans l'étiologie de la maladie de Parkinson et de la schizophrénie.

étude des courants

- Le glutamate augmentant la libération de la DA dans le striatum, il semble que l'on puisse un jour moduler la transmission DA-ergique avec des agonistes ou antagonistes glutamatergiques.

- La synthèse d'antagonistes spécifiques des récepteurs D3 devraient permettre de disposer de neuroleptiques sans effets secondaires neuroendocrinien ou moteur.

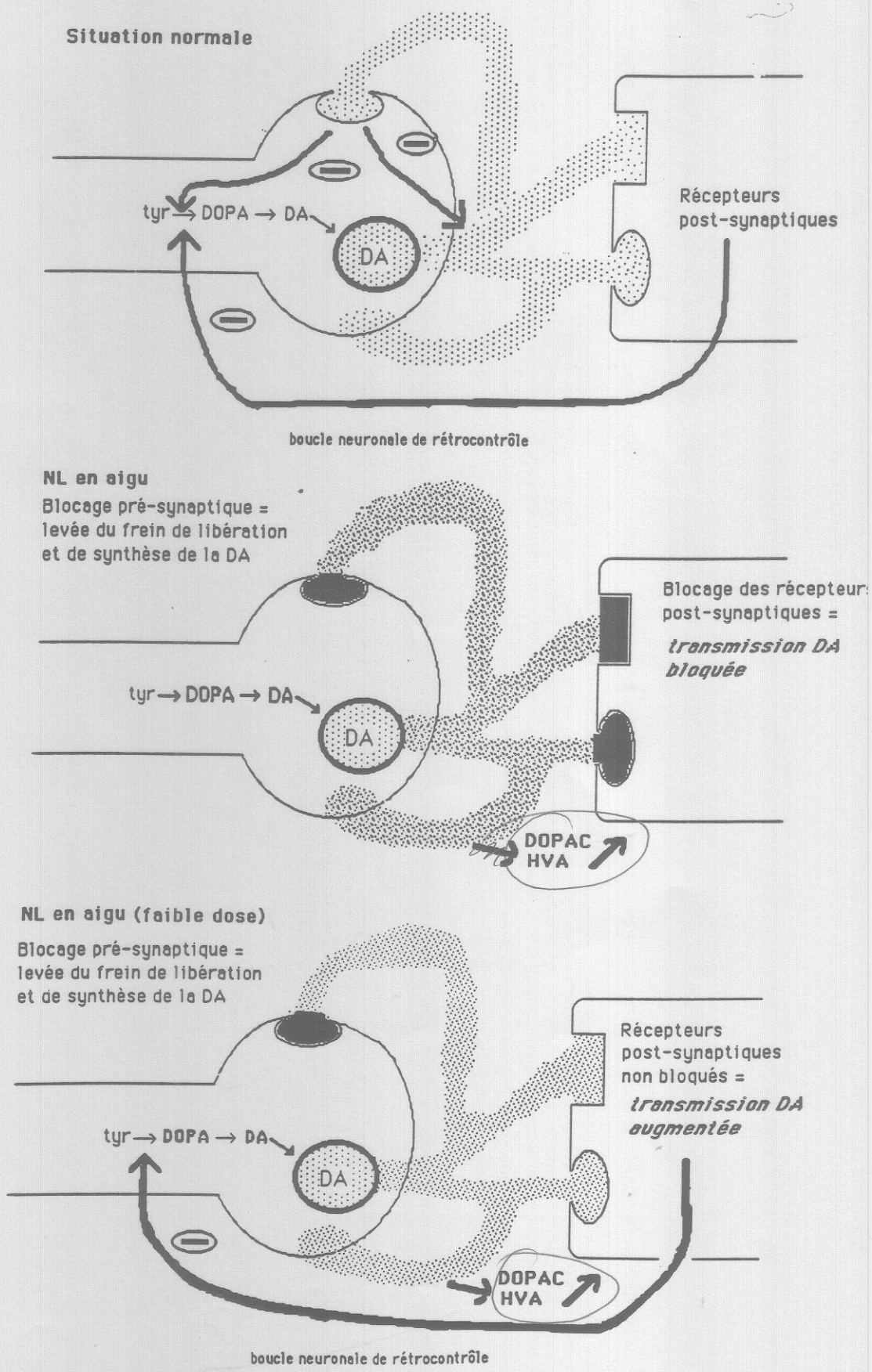
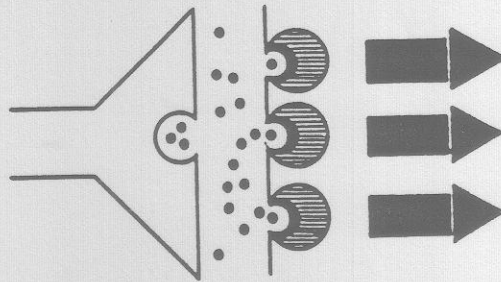


Fig. 21 :

AVANT



$$D_2 = D_3 + D_1$$

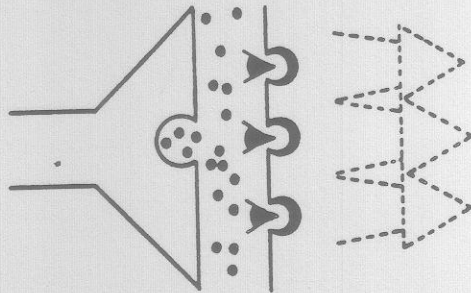
Hypothèses plausibles:

Récepteur D_2 hypersensitifs:
voies mésolimbiques et mésocorticales:
schizophrénie (symptômes positifs?).

Evidences cliniques ou expérimentales:

Symptômes aggravés par la L-dopa et d'autres sympathomimétiques indirects;
Densité des récepteurs D_2 augmentée dans les structures à dopamine de cerveaux de schizophrènes (études *post-mortem*).

APRÈS: court et moyen terme

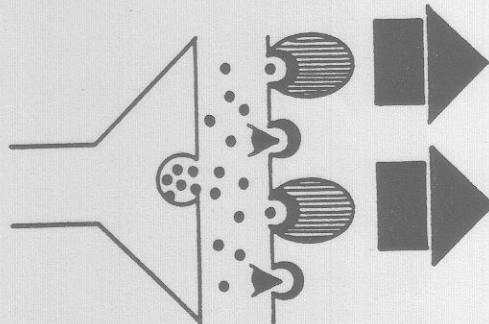


Antagonisme par les neuroleptiques:
diminution, éventuellement abolition de l'activité dopaminergique couplée aux récepteurs $D_1 + D_2 + D_3$

Effets antipsychotiques.

Effets neurologiques (Parkinson, acathisie, réactions dystoniques): diminuent ou disparaissent avec antiparkinsoniens anticholinergiques

APRÈS: moyen et long terme



Changement progressif de la sensibilité des récepteurs, bloqués par les neuroleptiques: état d'hypersensitivité, vraisemblablement plus marquée sur les récepteurs D_1 (nigrostriataux) que sur les récepteurs D_2 (limbiques).

On cite néanmoins des rechutes de type schizophrénique qui peuvent être connectées à une hypersensitivité des récepteurs D_2 .

Dyskinésies tardives aggravées par la L-dopa ou antiparkinsoniens anticholinergiques; améliorées par des neuroleptiques plus puissants, mais qui risquent de provoquer ultérieurement les mêmes symptômes.

Fig. 22 : Les récepteurs DA-ergiques avant et après un traitement aux neuroleptiques (d'après Schorderet, 1988).

PHARMACOLOGIE DES NEUROTRANSMISSIONS NORADRENERGIQUE ET ADRENERGIQUE

Neurotransmission noradrénergique (NA-ergique) : quand le NT libéré est la noradrénaline (NA).

Neurotransmission adrénérgique (A-ergique) : quand le NT libéré est l'adrénaline (A).

I- NEUROBIOLOGIE DE LA NORADRENALINE ET DE L'ADRENALINE

1) Localisation des neurones NA-ergiques et A-ergiques

a- Au niveau du système nerveux périphérique :

- Neurones NA-ergiques : tous les neurones post-ganglionnaires du système ortho Σ (co-transmetteurs : NPY et ATP).
- Cellules chromaffines de la médullo-surrénale :
 - sécrétion d'adrénaline surtout: 90 % environ
 - sécrétion de noradrénaline : 10 % environ.

b- Au niveau du système nerveux central :

- *Les neurones NA-ergiques :*
 - mis en évidence par la même technique d'histofluorescence que celle utilisée pour les neurones DA-ergiques.
 - groupes bilatéraux, numérotés de A1 à A7 (fig. 23) : le groupe A6 est le plus important quantitativement (correspondant en partie au locus coeruleus) = 1500 neurones NA-ergiques qui projettent dans tout le cerveau.
 - Physiopathologie : la NA centrale est impliquée :
 - dans la neuromodulation
 - dans la régulation de la vigilance et du cycle éveil-sommeil, dans le maintien de l'attention, dans la mémoire et l'apprentissage et dans les phénomènes de plasticité cérébrale,
 - dans la neurophysiologie et la clinique du vieillessement cérébral et dans les pathologies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, certaines dépressions).
- *Les neurones A-ergiques :*
 - mis en évidence, plus récemment, par immunohistochimie (anticorps anti-PNMT).
 - sont beaucoup moins nombreux et se répartissent en groupes de corps cellulaires nommés C1 et C2/C3 (fig. 24) qui projettent rostralement et caudalement.
 - impliqués dans la régulation de la pression artérielle, des sécrétions endocriniennes, la réponse au stress.
↳ contrôle PA neuroendocrin
- Co-localisation avec le NPY dans certains neurones A- et NA-ergiques (locus coeruleus).

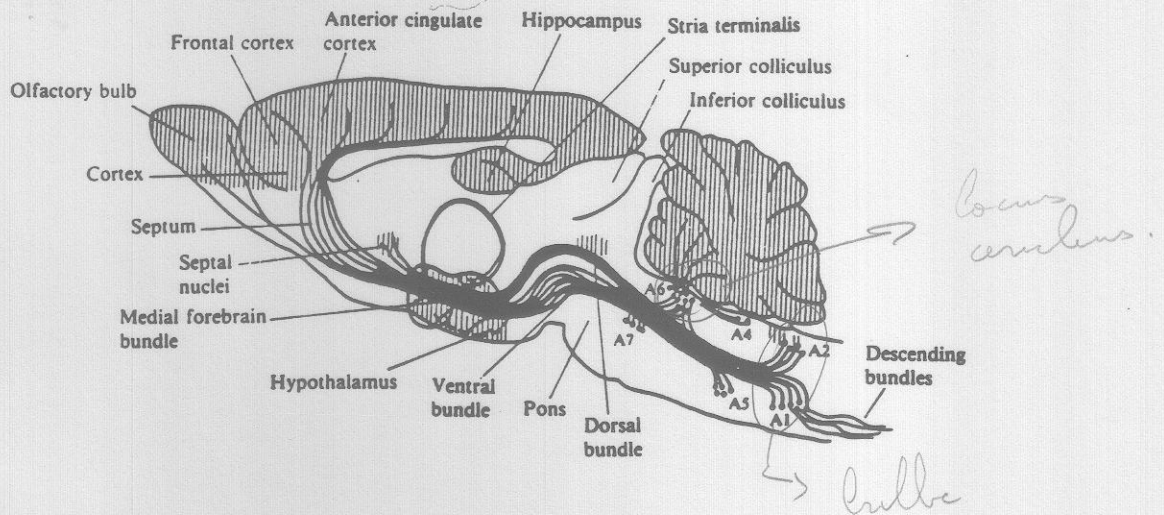


Fig. 23 : Représentation schématique de la localisation des systèmes de neurones NA-ergiques centraux chez le rat (d'après Ungerstedt, 1971).

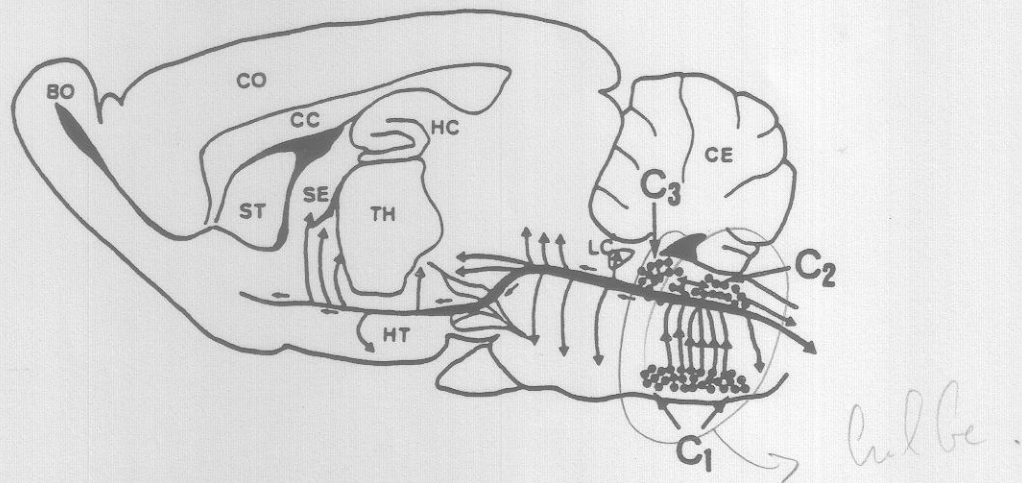


Fig. 24 : Représentation schématique de la localisation des corps cellulaire A-ergiques centraux et de leurs projections chez le rat (d'après Hökfelt et al., 1988).
 Abréviations : BO : bulbe olfactif; CC : corps calleux; CE : cervelet; CO : cortex; HC : hippocampe; HT: hypothalamus; LC : locus coeruleus; SE : septum; ST : striatum; TH : thalamus.

2) Métabolisme de la NA et de l'A

a- Synthèse

• Comme les neurones DA-ergiques, les neurones NA-ergiques contiennent de la tyrosine hydroxylase et de la DOPA décarboxylase (DDC). De plus, ils contiennent de la dopamine-bêta-hydroxylase (DBH) qui permet la synthèse de la NA à partir de la DA (fig. 25).

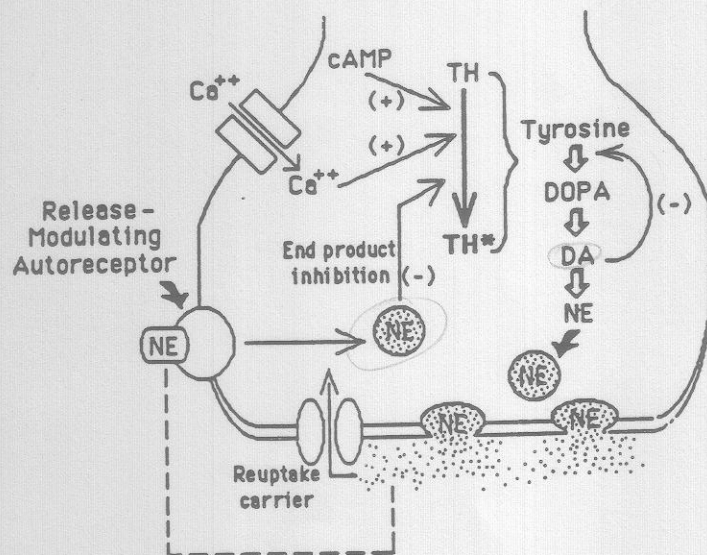
• Les neurones A-ergiques contiennent, en plus des enzymes précédentes, de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT, fig. 25), plus rarement appelée noradrénaline-N-méthyl transférase (NMT).

• Dans les neurones NA- et A-ergiques la tyrosine hydroxylase est vraisemblablement l'enzyme clef de la synthèse en raison de :

- son caractère limitant (enzyme saturée par son substrat)
- son caractère régulateur (rétro-contrôle négatif par la DA).

• Régulation :

d'après Cooper et al., (1991).



b- Stockage

Il se fait dans les vésicules après transport actif. Il existe cependant une fraction de NA extra-vésiculaire libre : c'est elle qui influence l'activité de la tyrosine hydroxylase.

c- Libération par exocytose

• Comme vu précédemment (cf. Chap. 1), il faut une entrée de Ca⁺⁺ dans la terminaison.

• Elle est régulée par des auto- (cf. §3e) et hétéro-récepteurs pré-synaptiques (contrôle négatif par récepteurs muscariniques, opioïdes et dopaminergiques, contrôle positif par récepteurs nicotiniques et récepteurs à l'angiotensine II).

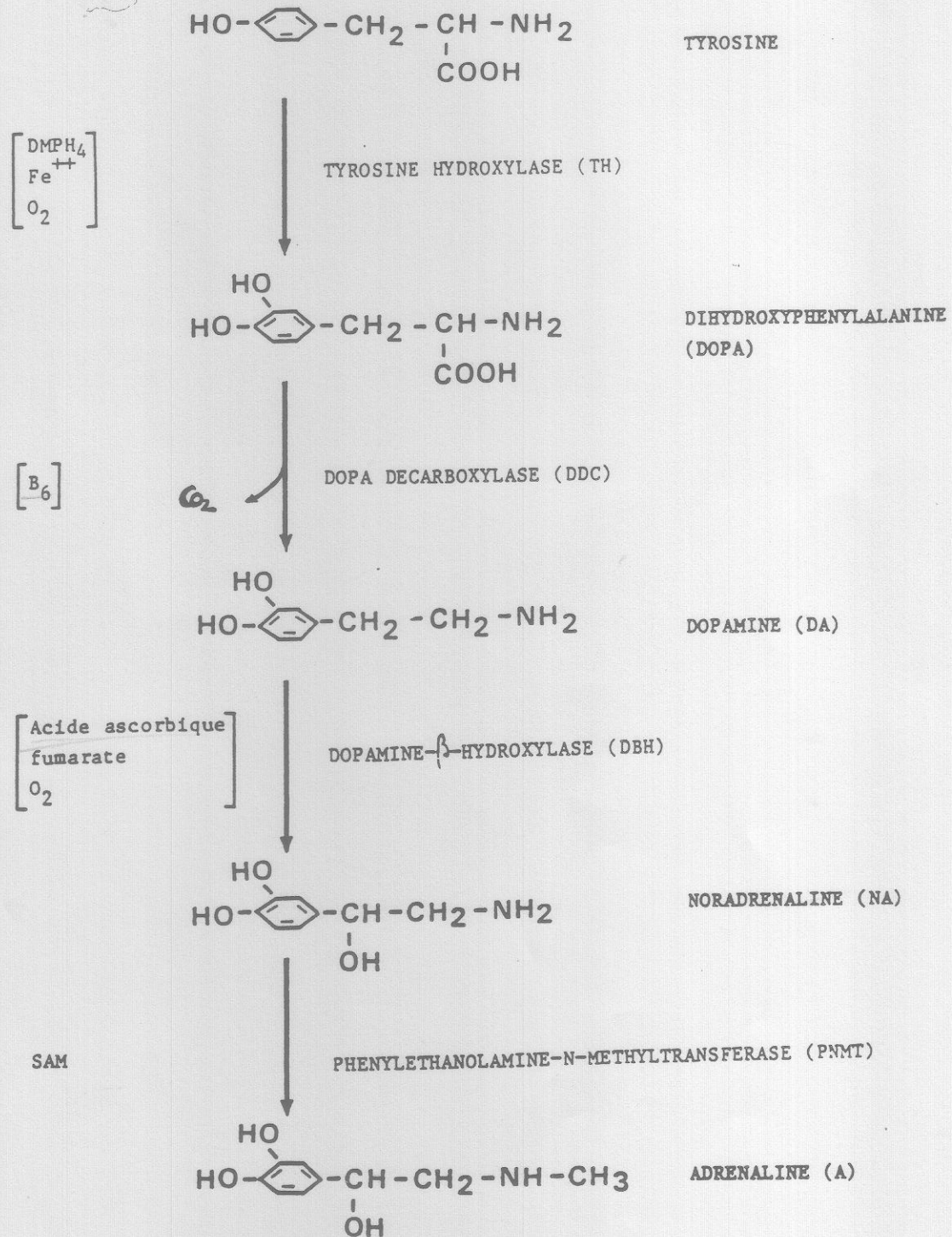


Fig. 25 : Biosynthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline.

d- Inactivation

• Soit par recapture : mécanisme de transport actif qui présente une grande affinité pour l'A et la NA ("Uptake 1"). Il existe aussi dans toutes les cellules un mécanisme à faible affinité qui n'est pas spécifique des neurones : "Uptake 2".

• Soit par inactivation enzymatique :

- monoamine oxydase (MAO) : cette dégradation par la MAO a lieu dans les mitochondries :

MAO A qui oxyde préférentiellement la NA, la sérotonine et vraisemblablement l'A.

MAO B qui oxyde préférentiellement la DA.

- catéchol-O-méthyltransférase (COMT) : son action suit en général celle de la MAO.

- le catabolisme de la NA et de l' A est représenté fig. 26.

Dans le système nerveux central, la voie catalysée par l'aldéhyde déshydrogénase est très minoritaire et l'aldéhyde intermédiaire est surtout transformé en dérivés glycols (Dopeg ou DHPG et Mopeg ou MHPG) par l'aldéhyde réductase.

3) Les récepteurs de la NA et de l'A

a- Mise en évidence des récepteurs alpha et bêta : cf. fig. 27

b- Classification :

<p>α_{1A}</p> <p>560 aa</p> <p>↑ PLC</p> <p>antagoniste: WB4101</p> <p>NA ≥ A</p>	<p>α_{1B}</p> <p>515 aa</p> <p>↑ PLC</p> <p>antagoniste: chloroéthylclonidine</p> <p>NA = A</p>	<p>α_{1C}</p> <p>466 aa</p> <p>↑ PLC</p> <p>antagoniste: WB4101</p> <p>NA = A</p>
<p>α_{2A}</p> <p>450 aa</p> <p>↓ AMPc</p> <p>↑ canal K⁺, ↓ canal Ca⁺⁺</p> <p>agoniste partiel: oxymétazoline</p> <p>A ≥ NA</p>	<p>α_{2B}</p> <p>450 aa</p> <p>↓ AMPc</p> <p>↓ canal Ca⁺⁺</p> <p>antagoniste: prazosine</p> <p>A ≥ NA</p>	<p>α_{2C}</p> <p>461 aa</p> <p>↓ AMPc</p> <p>antagoniste: prazosine</p> <p>A ≥ NA</p>
<p>β_1</p> <p>477 aa</p> <p>↑ AMPc</p> <p>antagoniste: bétaxolol</p> <p>agoniste: xamotérol</p> <p>NA ≥ A</p>	<p>β_2</p> <p>413 aa</p> <p>↑ AMPc</p> <p>antagoniste: α-méthylpropranolol</p> <p>agoniste: procatérol</p> <p>A > NA</p>	<p>β_3</p> <p>402 aa</p> <p>↑ AMPc</p> <p>agoniste: BRL 37344</p> <p>NA > A</p>

d'après Gies,
modifié, (1993).

$\beta_{1,2,3}$ → bétaxolol prazosine

voie SNC
voie des SNP.

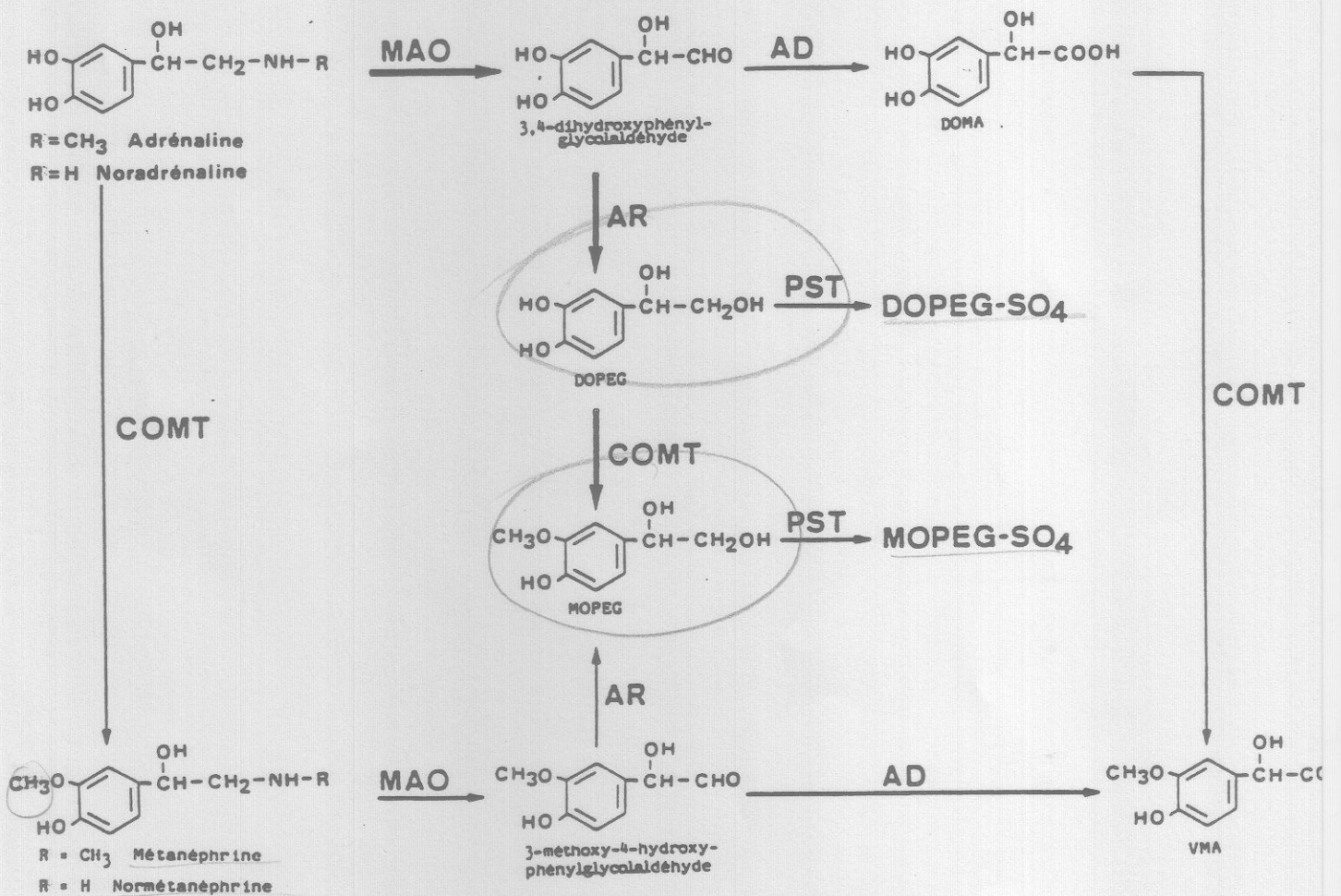
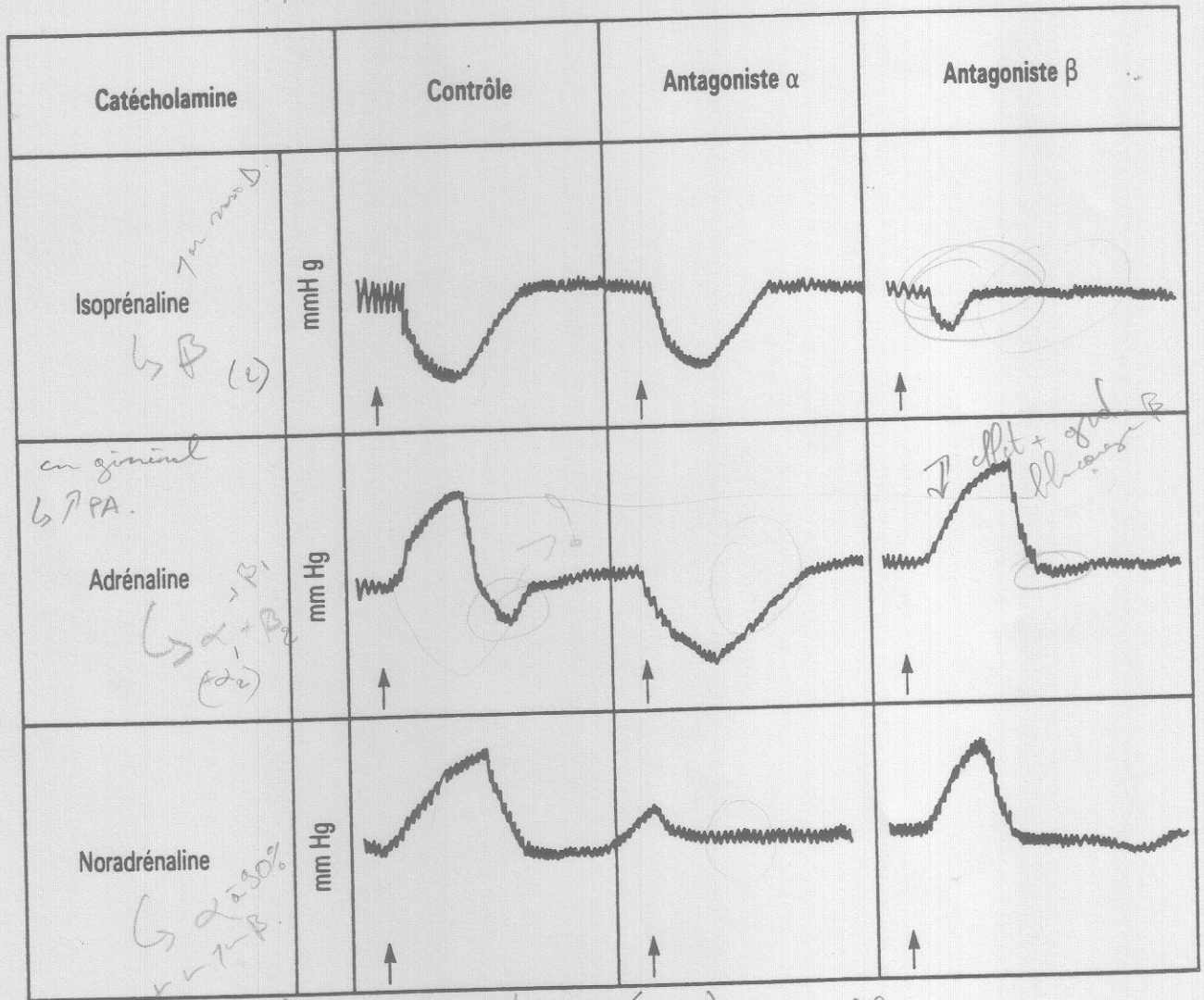


Fig. 26 : Catabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline .

Abréviations: AD : aldéhyde déshydrogénase; AR : aldéhyde réductase; COMT : catéchol-O-méthyltransférase; DOMA : acide 3,4-dihydroxymandélique; DOPEG : 3,4-dihydrophényléthylèneglycol; DOPEG-SO₄ : forme sulfo-conjuguée du DOPEG; MAO : monoamine oxydase; MOPEG : 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylèneglycol; MOPEG -SO₄ : forme sulfo-conjuguée du MOPEG; PST : phénol sulfotransférase; VMA : acide vanillyl mandélique

PA chez homme
 la tonus cardiaque > vasculaire
 chez rat
 tonus cardiaque < vasculaire
 PA = résultante cardiaque.



NA → pas modif sur Hz cardiaque (β),
 effet sur α → vascul.

Fig. 27

Effet des antagonistes α et β -adrénergiques sur les variations de la pression artérielle moyenne induites par injection d'agonistes adrénergiques, l'isoprotérénol (ou isoprénaline), l'adrénaline (ou épinéphrine) et la noradrénaline (ou norépinéphrine). Les agonistes sont administrés (flèches) par voie veineuse à des chiens, à des doses de 2 à 5 μ /kg. L'antagoniste des récepteurs α était la dibénamine (15mg/kg); l'antagoniste β était le dichloroisoprotérénol (20 mg/kg) [d'après Shanks *et al.*, 1966, modifié].

c- Localisation et rôle fonctionnel

- cf. tableaux IV et V

NB : le récepteur β_3 récemment cloné correspond au récepteur β "atypique" des rongeurs et serait impliqué dans les mécanismes de thermogénèse et la synthèse du glycogène. Les agonistes spécifiques de ce type de récepteur pourraient être des anti-diabétiques et des médicaments anti-obésité.

d- Régulation des récepteurs adrénergiques

"down regulation" : par 3 mécanismes

- découplage d'avec la guanine-protéine régulatrice (après stimulations brèves, de l'ordre de la minute),
- séquestration des récepteurs : mécanismes inconnus (après stimulations brèves),
- diminution du nombre de récepteur (après stimulations prolongées : plusieurs minutes ou heures).

H les autres R

e- Récepteurs pré-synaptiques ou pré-jonctionnels alpha et bêta.

- Dans certaines conditions, des bêta-agonistes ou des alpha bloquants sont capables de stimuler la libération de NA in vitro.

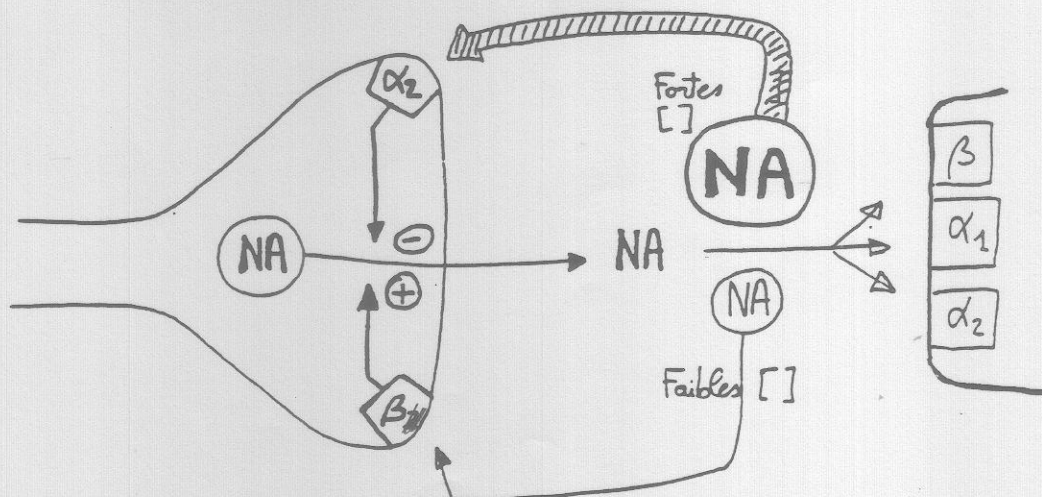
- Inversement, des bêta bloquants ou des alpha-agonistes peuvent inhiber la libération de NA.

- Existence d'une régulation pré-synaptique de la libération de noradrénaline : la concentration de NA dans l'espace jonctionnel réglerait la libération :

- lorsque les concentrations jonctionnelles en NA sont faibles, il y a stimulation du récepteur β pré-synaptique, ce qui provoque une augmentation de la libération de noradrénaline.

- lorsque les concentrations jonctionnelles en NA sont élevées, il se produit une stimulation du récepteur α pré-synaptique, ce qui provoque une baisse de la libération de NA.

Il est possible que le blocage des récepteurs bêta pré-synaptiques soit à l'origine d'une partie de l'effet anti-hypertenseur des bêta-bloqueurs.



Organes	Récepteurs prédominants	Réponses
Cœur (oreillettes, nœud sinusal ventricules, nœud auriculo- ventriculaire)	β_1	Augmentation du rythme de la contractilité et de la vitesse de conduction
Bronches	β_2	Bronchodilatation, diminution de la résistance bronchique
Veines	α_1 / β_2	Constriction / dilatation
Artères cutanées muscles squelettiques rénale	α_1 β_2 / α_1 α_1 β_1	Constriction Dilatation / constriction Constriction Sécrétion de rénine (Macula densa)
Œil (muscle radial de l'iris)	α_1	Mydriase (constriction)
Tissus adipeux	β_1	Lipolyse
Foie	β_2	Glycogénolyse
Terminaisons sympathiques	α_1	Inhibition de la sécrétion de noradrénaline

$\alpha_1 \rightarrow$ constriction
 $\beta_2 \rightarrow$ dilata

$\alpha_1 =$ pré-synap
 $\alpha_2 =$ pré-synap

$\beta_3 \rightarrow$ thermogénèse
lipolyse

Tableau IV (d'après Roth-Schechter, Costentin et Landry, 1990).

Effect on various biological functions of activating α_2 -adrenoceptors

Organ/function	Parameter studied	Effect*
Central and sympathetic nervous systems	plasma adrenaline and noradrenaline vigilance food intake thermogenesis	↓, sedation
	neuromediator release	↓
Cardiovascular system	arterial tonus (post-synap) arterial pressure (effet central) heart rate	↑ ↓ ↓
Internal secretions	thyroid-stimulating hormone growth hormone arginine vasopression insulin	↑ ↑ ↓ ↓
	thyroxine	↓
Digestive tract	saliva secretion gut water reabsorption gut movement	↓ ↑ ↓
Metabolism	glycogenolysis lipolysis	↑ ↓
Blood	platelet aggregation	↑

central: post S
periphérique: pré S.

* The direction of the variation can be the result of a direct effect on the target cell bearing α_2 -receptors and also an indirect effect by mod activity in higher centres. For example, the decrease in arterial blood pressure by central reduction of sympathetic tone overrides a increase of vascular tone promoted by α_2 -receptor agonism.

Tableau V (modifié, d'après Berlan et al., 1992).

II- EXEMPLE DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DE LA NA ET DE L'A

1) Drogues modifiant la synthèse (cf. fig 29)

a- Inhibition de la TH : l' α MPT (cf. p. 40)

b- Inhibition de la DDC.

• Bensérazide, carbidopa (cf. p. 40).

c- Inhibition de la DBH

• Le disulfirame (ANTABUSE, ESPERAL) qui inhibe aussi l'aldéhyde réductase est utilisé dans l'intoxication alcoolique (cf. cours de Pharmacologie moléculaire 3ème année).

• L'acide fusarique : utilisable chez l'homme comme antihypertenseur (non commercialisé).

• Le FLA 63 : utilisé uniquement chez l'animal pour mesurer la vitesse d'utilisation de la NA (et de l'A éventuellement).

d- inhibition de la PNMT :

• SKF 7698 inhibiteur périphérique

• SKF 64 139

• LY 134 046

inhibiteurs passant la BHE

Utilisation chez l'animal exclusivement

Ces substances sont antihypertensives chez l'animal.

2) Drogues modifiant le stockage de la NA et/ou de l'A (cf. fig.29)

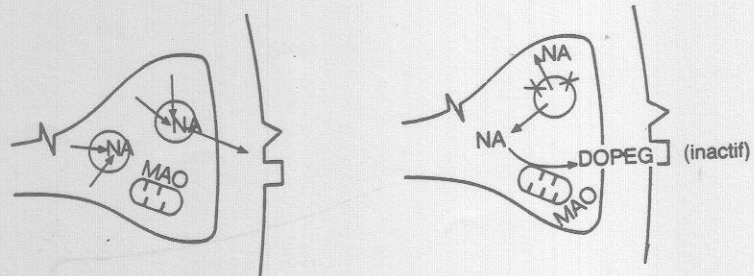
a- La réserpine (alcaloïde extrait de Rauwolfia Serpentina)

a1 - Mécanisme d'action

• Induit une déplétion en CA et sérotonine dans les neurones périphériques et centraux par blocage de la capture vésiculaire des monoamines ==> les amines fuient dans le cytoplasme où elles sont déaminées. Cependant, un faible pourcentage d'amines reste dans les neurones, ce qui est peut être suffisant pour assurer une transmission physiologique.

• La rescinnamine, la déséripidine et la syrosingopine ont des actions voisines.

(d'après Elghosi et Duval, 1992).



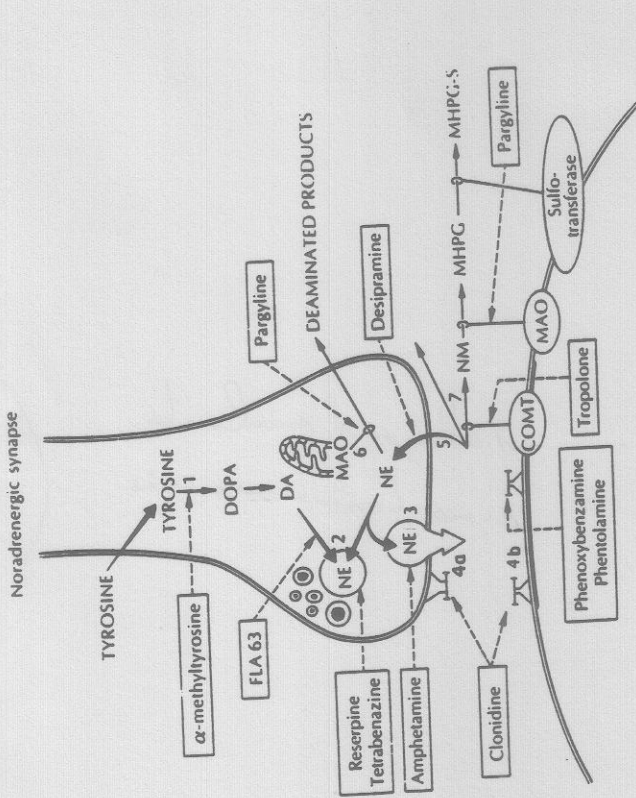


FIGURE 9-14: schematic model of central noradrenergic neuron indicating possible sites of drug action.

Site 1: *Enzymatic synthesis:*
 a. Tyrosine hydroxylase reaction blocked by the competitive inhibitor, α-methyltyrosine.
 b. Dopamine-β-hydroxylase reaction blocked by a dithiocarbamate derivative, FlA-63 bis-(1-methyl-4-homopiperazinyli-thiocarbonyl)-disulfide.

Site 2: *Storage:* Reserpine and tetrabenazine interfere with the uptake-storage mechanism of the amine granules. The depletion of norepinephrine produced by reserpine is long-lasting and the storage granules are irreversibly damaged. Tetrabenazine also interferes with the uptake-storage mechanism of the granules, except the effects of this drug are of a shorter duration and do not appear to be irreversible.

Site 3: *Release:* Amphetamine appears to cause an increase in the net release of norepinephrine. Probably the primary mechanism by which amphetamine causes release is by its ability to block effectively the reuptake mechanism.

Site 4: *Receptor interaction:*
 a. Presynaptic α₂-autoreceptors
 b. Postsynaptic α-receptors

Clonidine appears to be a very potent autoreceptor-stimulating drug. At higher doses clonidine will also stimulate postsynaptic receptors. Phenoxymethamine and phenolamine are effective α-receptor blocking agents. Recent experiments indicate that these drugs may also have some presynaptic α₂ receptor blocking action. However, yohimbine and piperoxane are more selective as α₂-receptor-blocking agents.

Site 5: *Reuptake:* Norepinephrine has its action terminated by being taken up into the presynaptic terminal. The tricyclic drug desipramine is an example of a potent inhibitor of this uptake mechanism.

Site 6: *Monoamine Oxidase (MAO):* Norepinephrine or dopamine present in a free state within the presynaptic terminal can be degraded by the enzyme MAO, which appears to be located in the outer membrane of mitochondria. Pargyline is an effective inhibitor of MAO.

Site 7: *Catechol-O-methyl transferase (COMT):* Norepinephrine can be inactivated by the enzyme COMT, which is believed to be localized outside the presynaptic neuron. Tropolone is an inhibitor of COMT. The normetanephrine (NM) formed by the action of COMT on NE can be further metabolized by MAO and aldehyde reductase to 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG). The MHPG formed can be further metabolized to MHPG-sulfate by the action of a sulfotransferase found in the brain. Although MHPG-sulfate is the predominant form of this metabolite found in rodent brain, the free, unconjugated MHPG is the major form found in primate brain.

Fig. 29 : Représentation schématique des niveaux d'action des drogues modifiant le métabolisme de la NA et/ou de l'A (d'après Cooper et al., 1991).

a2 - Propriétés pharmacologiques

- Sympathoplégique post-ganglionnaire :
 - au niveau périphérique :
diminution des résistances périphériques ---> diminution de la PA.
bradycardie par diminution de l'innervation Σ .
 - au niveau central : on observe une sédation, et à fortes doses chez l'animal un syndrome Parkinsonien expérimental (cf. cours sur la transmission DA-ergique).

a3 - Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle : $\left(\begin{array}{l} - \text{TENSIONORME} \\ - \text{HYGROTON-RESERPINE} \end{array} \right) \left. \begin{array}{l} \text{diurétique thiazidique} \\ + \text{réserpine} \end{array} \right\}$

a4 - Effets 2 aires de la réserpine et contre-indications

- Hypotension orthostatique (c'est une baisse tensionnelle provoquée par la station ou le passage en position debout).
- Diarrhée
- Hypersécrétion gastrique
- Augmentation de la sécrétion de prolactine
- Ulcère, maladie de Parkinson. \rightarrow $\text{oc} \theta$ irréversible (longue durée d'effets).

b- La tétrabénazine (pharmacologie expérimentale).

\rightarrow $\text{oc} \theta$ réversible

3) Drogues modifiant la libération de la NA ou de l'A (cf. fig. 29)

a- Drogues qui augmentent la libération

- Action périphérique et/ou centrale
- Sympathomimétiques indirects :
 - les amphétamines et substances proches (tyramine, métaraminol = ARAMINE, d'action puissante) augmentent la libération de la NA et de l'A cytosolique (non déplétée par la réserpine) sans posséder de propriétés agonistes des récepteurs. \rightarrow blocage de la recapture
 - le méthylphénidate, la phenmétrazine augmentent la libération de la NA et de l'A vésiculaire et cytosolique.

* Les amphétamines :

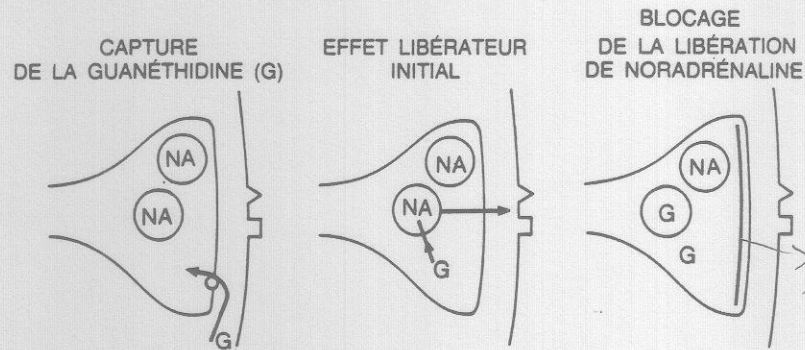
- agissent aux niveaux central et périphérique en entraînant un déplacement de la DA, NA et A de leurs sites de stockage.
- action périphérique : vasoconstriction, mydriase, augmentation de la fréquence cardiaque, hyperglycémie.
- action centrale psychostimulante et anorexigène.
- indications thérapeutiques restreintes : narcolepsie et syndrome hyperkinétique de l'enfant.

- Sympathomimétiques mixtes : (l'éphédrine) possèdent en plus un effet direct (agoniste des récepteurs post-synaptiques). \rightarrow agoniste d.

- Agonistes nicotiques, angiotensine augmentent la libération de NA par stimulation des hétéro-récepteurs pré-synaptiques.

b- Drogues qui diminuent la libération

- Guanidines (ex: guanéthidine = ISMELINE) bloquent la libération de la NA par les fibres post ganglionnaires Σ , (en fait action biphasique : il y a d'abord libération puis inhibition de celle-ci).
Utilisées dans le traitement de l'HTA lorsque les antihypertenseurs de première ou deuxième intention sont inefficaces.



d'après Elghosi et Duval (1992).

• Brétylium (BRETYLATE)

Inhibe la libération de la NA périphérique (il possède lui aussi une action biphasique, il agirait en tant qu'antagoniste cholinergique).
Surtout utilisé comme antiarythmique cardiaque.

- Les α_2 agonistes ou les β -bloqueurs peuvent inhiber la libération de la NA par action sur les auto-récepteurs pré-synaptiques (cf. p. 54).
Les agonistes enképhalinergiques, dopaminergiques, muscariniques, etc... le peuvent également par action sur les hétéro-récepteurs pré-synaptiques.

4) Drogues inhibant la recapture de la NA et de l'A (cf. fig. 29)

a- Cocaïne

- Actions centrale (psychostimulante) et périphérique (sympatho- mimétique).
- Dépendance psychique
- Non utilisée en thérapeutique

b- Certains antidépresseurs tricycliques

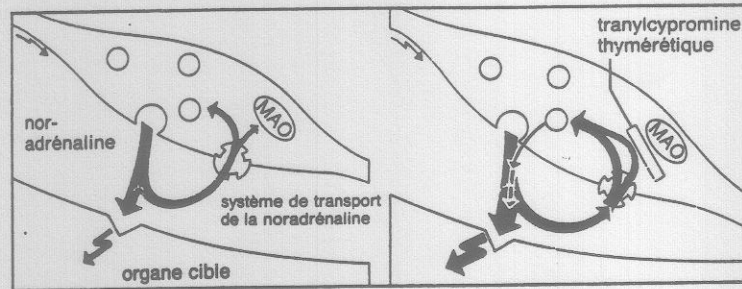
- Les antidépresseurs tricycliques (surtout ceux possédant une chaîne latérale aminée secondaire) entraînent en aigu une augmentation de la concentration en NA dans l'espace synaptique par inhibition du mécanisme de recapture.

ex: - desméthylimipramine (= désimipramine = DMI)
PERTOFRAN
- nortryptiline = ALTILEV, PSYHOSTYL

NB : Chez les dépressifs : diminution du MHPG urinaire d'où l'hypothèse d'une diminution de la transmission de NA dans certaines dépressions.

5) Drogues inhibant la dégradation enzymatique de la NA et de l'A (cf. fig. 29)

- Inhibiteurs de la COMT : pas d'utilisation clinique.
- Inhibiteurs de la MAO (IMAO) :
 - dérivés hydrazidiques : iproniazide (MARSILID)
 - dérivés hydraziniques : phénelzine (NARDELZINE)
 } IMAO A et B irréversibles
- produisent une augmentation de NA et sérotonine cérébrales avec diminution du MHPG et du 5-HIAA accompagnée d'une augmentation des dérivés méthoxylés des monoamines.



d'après Lüllmann et al., (1991).

- utilisation clinique : traitement des dépressions majeures résistantes aux tricycliques (nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires).

- actuellement, intérêt pour les IMAO plus spécifiques de la MAO de type A d'action réversible :

- la toloxatone (HUMORYL),
- le moclobémide (AURORIX), plus actif.

III- EXEMPLE DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS ALPHA

1) Agonistes alpha d'action périphérique (Ne passent pas la BHE)

a- Adrénaline et noradrénaline

- Composés physiologiques utilisés en thérapeutique.
- La NA administrée par IV produit
 - une vasoconstriction par stimulation α_1 ==> d'où augmentation de PA.
 - une tachycardie par stimulation β_1
- L'A possède des actions différentes suivant les doses considérées :
 - à dose faible: la composante β prédomine (vasodilatation + tachycardie)
 - à dose élevée : on a toujours une tachycardie, mais la composante alpha prédomine au niveau vasculaire (vasoconstriction).

b- Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE)

Agoniste alpha pur utilisé en clinique dans les états de choc.

c- Autres agonistes alpha

- Dérivés imidazoliques :
 - ce sont des vasoconstricteurs nasaux

- ex : tymazoline (PERNAZENE)
fénoxazoline associée à un corticoïde dans DETURGYLONE.

NB : Les dérivés imidazoliques passant la BHE sont des anti HTA de la famille de la clonidine.

- Dérivés de l'ergot de seigle :
 - ce sont des antimigraineux
 - ex : - tartrate d'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE).
 Médicament de choix des crises de migraine grâce à ses propriétés vasoconstrictives.
 - dihydroergotamine (DIHYDROERGOTAMINE, SEGLOR). Utilisé pour le traitement de fond de la migraine et également dans la prévention de l'hypotension orthostatique.

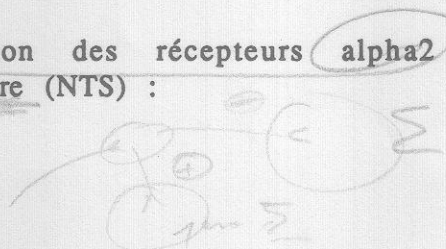
NB : interaction avec des antibiotiques de la série des macrolides qui entraînent une inhibition de la dégradation hépatique de l'ergotamine, d'où une vasoconstriction très intense et de longue durée entraînant une ischémie des membres inférieurs (ergotisme aigu).

- Autres : DENORAL ---> association contenant, en plus d'un antihistaminique, un M- et un agoniste alpha (chlorhydrate de phénylaminopropanol), se complétant pour entraîner un tarissement des sécrétions nasales.

2) Agonistes alpha d'action centrale utilisés comme anti-hypertenseurs

- Mécanisme d'action possible : stimulation des récepteurs alpha2 post synaptiques centraux du noyau du tractus solitaire (NTS) :

- ====> diminution du tonus Σ .
- ====> activation du tonus para Σ



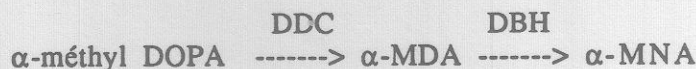
a - Clonidine (CATAPRESSAN) :

- Antihypertenseur majeur utilisé le plus souvent en deuxième intention.
- Dérivé imidazolique qui passe la BHE.
- Propriétés pharmacologiques : par IV possède une action biphasique: augmentation de la PA immédiate mais transitoire à laquelle succède une diminution progressive mais durable de la PA: cette succession de deux actions s'explique par une stimulation des récepteurs alpha vasculaires (vasoconstriction) puis par l'action hypotensive d'origine centrale.
- Utilisation clinique : (cf. cours 4ème année) :
 - anti HTA majeur utilisé en général per os (2ème ou 3ème intention).
 - NB : Arrêt brusque du traitement à proscrire. L'hyposensibilité des récepteurs alpha 2 centraux consécutive au traitement peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage avec fortes poussées tensionnelles.

NB : il semble aujourd'hui que les propriétés antihypertensives de la clonidine soient principalement dues à ses propriétés imidazoliques.

b- Alpha-méthyl-DOPA (ALDOMET, EQUIBAR)

- Prodrogue dont le métabolite actif est alpha méthyl noradrénaline (alpha-MNA).



- Ne produit pas de syndrome de sevrage en raison de son métabolisme lent.
- Utilisation clinique : (cf cours 4ème année)
 - antihypertenseur majeur (2ème ou 3ème intention).

3) Antagonistes alpha

a- Antagonistes alpha non spécifiques ($\alpha 1 + \alpha 2$ bloquants) d'action périphérique.

- Dérivés imidazoliques :
 - phentolamine (REGITINE). N'est plus commercialisée. Parfois utilisée pour le dépistage des phéochromocytomes et en cas d'insuffisance cardiaque pour diminuer la post-charge. Non utilisable dans l'hypertension artérielle car action peu réversible et tachycardie réflexe.
 - phénoxybenzamine alpha bloqueur encore plus irréversible et d'utilisation exceptionnelle chez l'homme.
- Dérivés de l'ergot de seigle : surtout les dérivés hydrogénés.
 - dihydroergotoxine (HYDERGINE) : mélange de 3 alcaloïdes. Propriétés antagonistes alpha faibles.
 - nicergoline (SERMION) : alpha bloqueur présentant aussi des propriétés anti-agrégantes plaquettaires. Ces deux spécialités sont prescrites dans les troubles de la sénescence.
- Ifenprodil (VADILEX) alpha bloqueur et inhibiteur de la recapture de la NA est utilisé dans le traitement de la claudication intermittente des artériopathies chroniques.
- Chlorhydrate de moxislyte (UROALPHA) : possède un tropisme particulier pour l'appareil urinaire, utilisé pour le traitement d'urgence de l'adénome prostatique (blocage des récepteurs $\alpha 1$ du col vésical et de l'urètre).

b- Antagoniste alpha1 spécifique d'action périphérique

- Prazosine (MINIPRESS, ALPRESS LP).
- Uradipil (EUPRESSIL, MEDIATENSYL, cf. chap. 5HT)
- antihypertenseur d'apparition relativement récente.
- Cas d'un sujet sous antagoniste non spécifique ($\alpha 1 + \alpha 2$ bloquant) : cf fig 30 et 31
 - le blocage $\alpha 1$ entraîne une baisse de la vasoconstriction et donc une diminution de la pression artérielle.
 - le blocage $\alpha 2$ entraîne une augmentation de la libération de la NA. Celle-ci n'aura aucun effet sur la pression artérielle qui reste abaissée mais entraînera

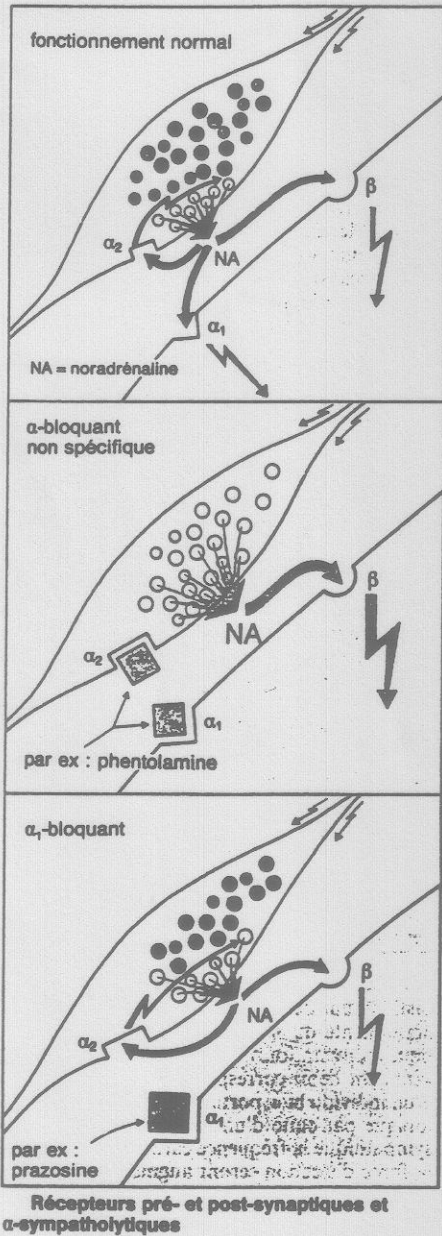
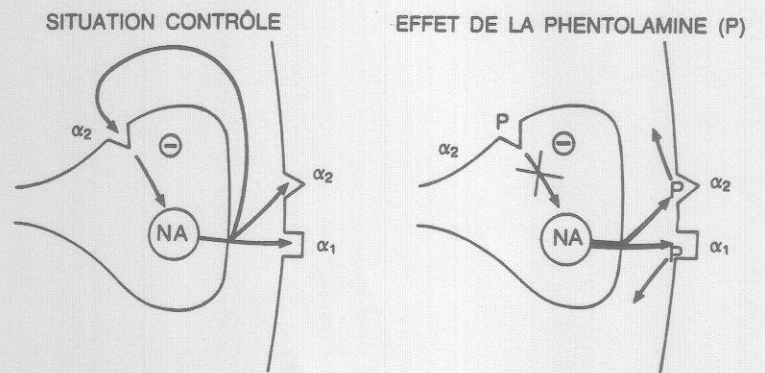


Fig. 30 d'après Lüllmann et al., (1991)



Explication de l'inefficacité de la phentolamine lors des traitements chroniques

Fig. 31 d'après Elghosi et Duval (1992).

une tachycardie par stimulation des récepteurs β_1 cardiaques et une perte d'efficacité lors de traitements chroniques.

• Cas d'un sujet traité par un α_1 bloqueur spécifique (cf. fig. 30) : les récepteurs α_2 n'étant pas bloqués, on n'aura pas d'augmentation de la libération de NA et donc pas de tachycardie. Seule l'action "utile" est conservée (diminution de la PA).

~~une tachycardie par stimulation des récepteurs β_1 cardiaques et une perte d'efficacité lors de traitements chroniques.~~

- Indications : (cf. cours de 4^{ème} année)
 - HTA (Hypertension artérielle).
 - Insuffisance cardiaque, car entraîne une diminution de la post charge.
 - Maladie de Raynaud.

* L'alfuzosine (XATRAL) : α_1 -bloquant prostatique.

c- Antagonistes α_2 spécifiques

- La yohimbine : α_2 antagoniste relativement spécifique qui était utilisé comme aphrodisiaque (vasodilatation périphérique).
- L'idazoxane : α_2 antagoniste, utilisé en pharmacologie expérimentale.
NB: aussi antagoniste des récepteurs imidazoliques).

IV - EXEMPLE DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS BETA

1) Agonistes bêta

a- Agonistes mixtes β_1 et β_2

- L'adrénaline : peu utilisée en pratique, car c'est en plus un agoniste α .
- L'isoprénaline (isopropylnoradrénaline : ALEUDRINE, ISUPREL) qui entraîne
 - au niveau cardiaque, une augmentation de fréquence (stimulation β_1)
 - au niveau vasculaire, une vasodilatation (stimulation β_2)
 - au niveau bronchique, une bronchodilatation (utilisation dans la crise d'asthme)

Sur les récepteurs β_1 , puissance de l'isoprénaline supérieure à celle de la NA, et puissance de la NA égale à celle de l'A.

Sur les récepteurs β_2 vasculaires, puissance de l'isoprénaline supérieure à celle de l'A, elle même très supérieure à celle de la NA. $\beta_2 > \alpha > \beta_1 > NA$

- L'orciprénaline (ALUPENT). Utilisée en aérosol dans la crise d'asthme.
- Certains vasodilatateurs périphériques proposés dans le traitement des syndromes ischémiques des membres inférieurs ou cérébraux :
 - Baméthan (VASCULAT)
 - Isoxuprine (DUVALIDAN)

b- Agonistes β_1

- La dobutamine (DOBUTREX) en perfusion dans les états de choc, hypotension.

c- Agonistes β_2

- Le salbutamol : VENTOLINE
SALBUTAMOL GLAXO : en injections contre les menaces d'accouchement prématuré ---> il entraîne la relaxation du muscle utérin.
VENTIDE : salbutamol + bécloclométazone.
- La terbutaline (BRICANYL) : en aérosol dans la crise d'asthme.
- Le fénotérol (BEROTEC)
- Le pirbutérol (MAXAIR)
- Le tulobutérol : β_2 agoniste qui donne un métabolite encore plus actif

2) Antagonistes bêta (β -bloqueurs)

a- Propriétés pharmacologiques communes à tous les β -bloqueurs.

- Effets dus au blocage β_1 :
 - au niveau cardiaque : effets chronotrope, inotrope, bathmotrope, dromotrope négatifs.
 - au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire : diminution de la sécrétion de rénine.
- Effets dus au blocage β_2 :
 - vasculaires : tendance à la vasoconstriction (ce qui peut provoquer un syndrome de RAYNAUD dans certains cas).
 - bronchiques : risque de bronchostriction préjudiciable chez les asthmatiques.
 - métaboliques : diminution de la glycogénolyse musculaire pouvant être à l'origine d'un risque d'hypoglycémie chez certains sujets.
- Effets antihypertenseurs ---> mécanisme inconnu, mais plusieurs hypothèses :
 - action anti-sécrétoire de rénine, d'où une baisse de la vasoconstriction.
 - action bradycardisante, provoquant une baisse du débit cardiaque.
 - action sympathoplégique d'origine centrale ? Blocage des récepteurs β centraux au niveau du NTS. Cependant, les β bloqueurs passant mal la BHE sont aussi anti-HTA que les autres.
 - action bloquante β préjonctionnelle (au niveau des terminaisons sympathiques vasculaires) qui entraînerait une diminution de la libération de la NA.

NB : On recherche la plupart du temps un blocage β_1 et on évite dans la mesure du possible le blocage β_2 (les β_1 bloqueurs préférentiels sont parfois qualifiés du terme de "cardiosélectifs").

b- Propriétés pharmacologiques non communes à tous les β -bloqueurs.

- Effet stabilisant de membrane (ESM)
 - ne se manifeste qu'à des doses élevées.
 - n'est probablement pas à l'origine de l'activité antiarythmique de certains β bloqueurs.
- Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)
 - certains β bloqueurs possèdent des propriétés β agonistes partielles,
 - ils entraînent une bradycardie moindre et une activité vasoconstrictrice et bronchoconstrictrice moins marquées (en théorie).
- Cardiosélectivité
 - propriété recherchée (pour diminuer les effets indésirables dûs au blocage β_2).
- Cas du labétalol (TRANDATE)
 - propriétés β -bloquantes et aussi α -bloquantes (d'où diminution du risque de vasoconstriction).

c- Classification pharmacologique des β -bloqueurs.

- cf tableau ci-dessous (d'après Andrejak et Hary, 1991).

DCI	Spécialité	Liposolubilité	Bêta 1-sélectivité	Activité sympathomimétique intrinsèque
Acébutolol	Sectral [®]	±	+	±
Alprénolol	Aptine [®]	+++	-	+
Aténolol	Ténormine [®]	0	+	-
Bétaxolol	Kertone [®]	±	+	-
Bisoprolol	Detensiel [®]			
	Soprol [®]	+	++	-
Cartéolol (a)	Mikelan [®]	±	-	++
Céliprolol (a, b)	Celectol [®]		+	+
Labétalol (b)	Trandate [®]	++	-	-
Métoprolol	Lopressor [®]	+	+	-
	Seloken [®]			
Nadolol	Corgard [®]	0	-	-
Oxprénolol	Trasicor [®]	±	-	++
Pindolol	Visken [®]	++	-	++
Propranolol	Avlocardyl [®]	++++	-	-
	Beprane [®]			
Sotalol (c)	Sotalex [®]	0	-	-
Tertatolol	Artex [®]	++	-	-
Timolol	Timacor [®]	+	-	-

a) propriétés vasodilatatrices associées de nature non adrénergique, .b) alpha et bêta-bloquant, .c) effet anti-arythmique propre.

NB : Seule la sélectivité B1 est un avantage clinique prouvé dans certains cas (malades diabétiques par exemple).

d- Utilisation clinique des β bloqueurs

- Indications thérapeutiques

- HTA : cf cours 4ème année.
- Insuffisance coronarienne : cf. cours 4ème année.
- Certains troubles du rythme cardiaque : cf. cours 4ème année.
- Autres indications :

glaucome ---> Timolol (TIMOPTOL)

migraines ---> Propranolol

- Effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses : cf. cours 4ème année.

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

I- NEUROBIOLOGIE DE LA SEROTONINE (5-hydroxytryptamine ou 5-HT)

1) Localisation

a- Localisation neuronale

- Les neurones sérotoninergiques (5-HT-ergiques) ont été mis en évidence par la technique d'histochimie de fluorescence induite par le formaldéhyde.

a1 - SNC (cf. fig. 32)

- Les corps cellulaires sérotoninergiques : ils se répartissent en 9 groupes numérotés de B1 à B9, de localisation médiane et correspondant, pour la plupart, aux noyaux du système raphé.

- Les projections : les groupes bulbaires (B1-B2-B3) se projettent dans la moelle (rôle dans la régulation du tonus sympathique?) alors que les groupes pontiques et mésencéphaliques se projettent dans l'hypothalamus (rôle neuroendocrinien et rôle dans la régulation de la satiété), dans le noyau caudé (rôle dans la motricité), dans le cortex (rôle dans la régulation des mécanismes du sommeil, implication dans les mécanismes de l'anxiété) et dans le système limbique (septum, l'hippocampe et l'amygdale) impliqué dans les mécanismes de l'anxiété et de la dépression.

- TRH et substance P coexistent avec la 5-HT dans les noyaux bulbaires du système du raphé.

- Les études anatomo-fonctionnelles ont été rendues possibles par l'utilisation de neurotoxines spécifiques des neurones 5-HT-ergiques : la 5,6 et la 5,7-dihydroxytryptamine.

a2 - Système nerveux périphérique

- ganglions (mésentérique, cervical supérieur, noueux), glande médullosurrénale (NB : dans la glande pinéale, la 5-HT est le précurseur de la mélatonine).

b- Localisation non-neuronale

- Les cellules entérochromaffines de la paroi intestinale synthétisent la majeure partie de la 5-HT de l'organisme.

- Les plaquettes sanguines captent et stockent la 5-HT .

2) Métabolisme de la 5-HT (fig. 33)

a- Synthèse

- Analogie avec la synthèse de la dopamine (hydroxylation puis décarboxylation)

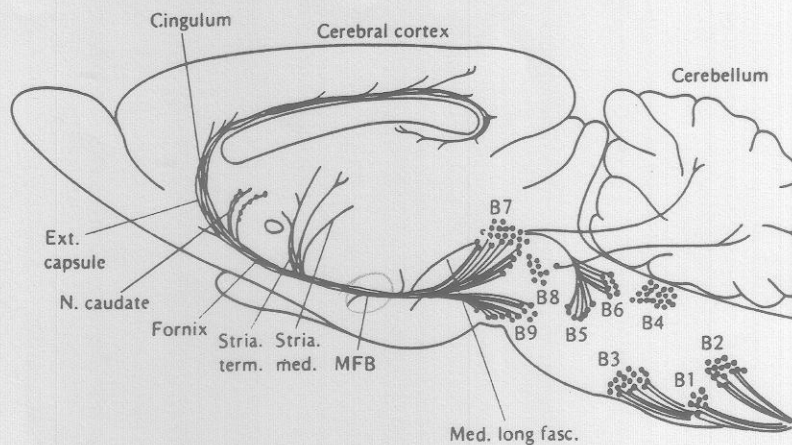


Fig. 32 : Représentation schématique de la localisation des systèmes sérotoninergiques centraux chez le rat. **MFB** : faisceau médian du télencéphale, (d'après Bresse in Cooper et al., 1991).

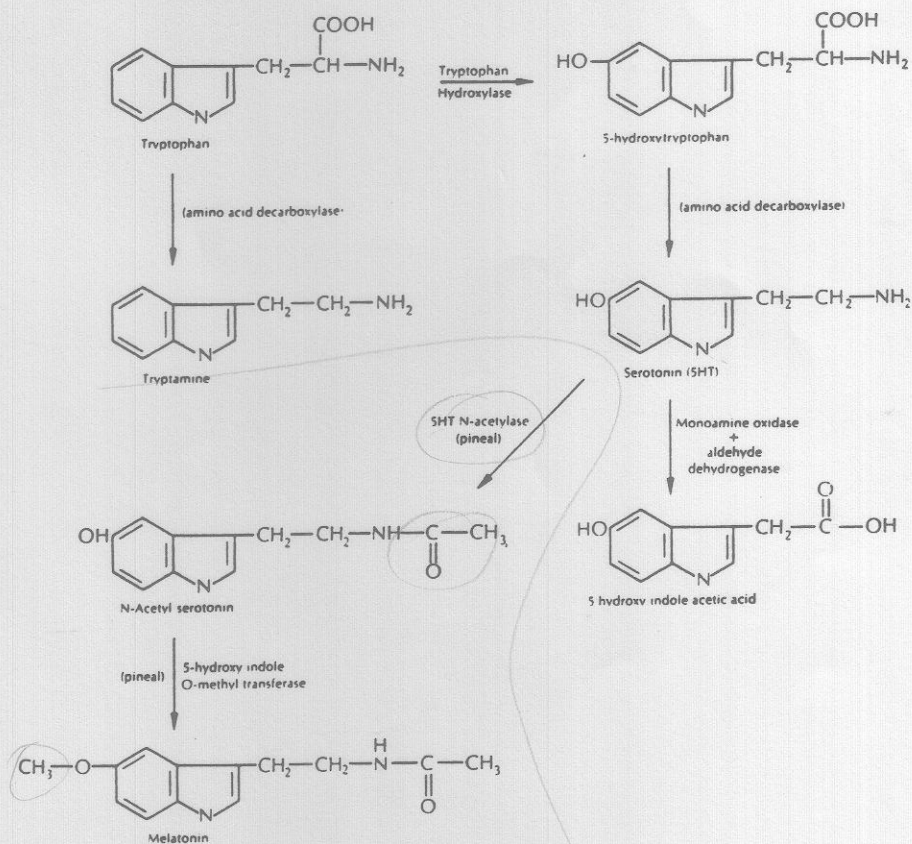


Fig. 33 : Biosynthèse et catabolisme de la 5-HT, (d'après Cooper et al., 1991).

- La synthèse s'effectue à partir du L-tryptophane (acide aminé plasmatique) en deux étapes (les plaquettes ne synthétisent pas la 5-HT).
- Régulation (différente de celle des catécholamines) :
 - * par la disponibilité en tryptophane (la tryptophane-hydroxylase n'étant pas saturée par son substrat). Cependant seul le tryptophane libre passe la BHE.
 - * par le transport actif du tryptophane (mécanisme saturable).

b- Stockage

- Il s'effectue dans des vésicules de stockage situées dans les terminaisons nerveuses, grâce à un mécanisme de transport actif (comme pour les CA).

c- Libération

- Elle pourrait s'effectuer selon 2 mécanismes différents :
 - * libération de la 5-HT vésiculaire par exocytose calcium-dépendante.
 - * libération préférentielle à partir du cytoplasme de la 5-HT nouvellement synthétisée.
- Contrôlée par des auto- et hétéro- récepteurs pré-synaptiques.

d- Inactivation

- Par recapture: 80% de la 5-HT libérée est recaptée par un mécanisme de transport actif par les terminaisons pré synaptiques.
- Par inactivation enzymatique (cf. fig. 33)
La voie de la désamination oxydative de la MAO de type A des mitochondries conduit à la formation de l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA).

3) Les récepteurs sérotoninergiques (fig. 34, tableaux VI, VII)

- 4 types de récepteurs sérotoninergiques sont bien définis : les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₄ couplés aux protéines G et les récepteurs canaux ioniques : 5-HT₃.

a- Les récepteurs 5-HT₁

- Ils possèdent une haute affinité pour la 5-HT mais pas ou peu d'affinité pour les antagonistes 5-HT-ergiques et sont couplés à l'adénylate cyclase.
- Groupe constitué des sous-types : 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} (= 5-HT_{1B} des rongeurs) et 5-HT_{1E}. (NB: pharmacologiquement proche du récepteur 5-HT₂, le sous-type 5-HT_{1C}, couplé à la phospholipase C vient d'être reclassé dans le groupe des 5-HT₂ (5-HT_{2C}) et 5-HT_{1F}).
- La stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1A} entraîne une diminution de la fréquence de décharge des neurones 5-HT et de la libération de 5-HT, celle des 5-HT_{1A} post-synaptiques entraîne une hyperpolarisation membranaire résultant de l'ouverture de canaux potassiques.
- Les 5-HT_{1D} sont préférentiellement localisés sur les terminaisons de diverses populations neuronales et contrôlent la libération de nombreux NT dans le SNC.

Classification of 5-HT receptors by modified nomenclature

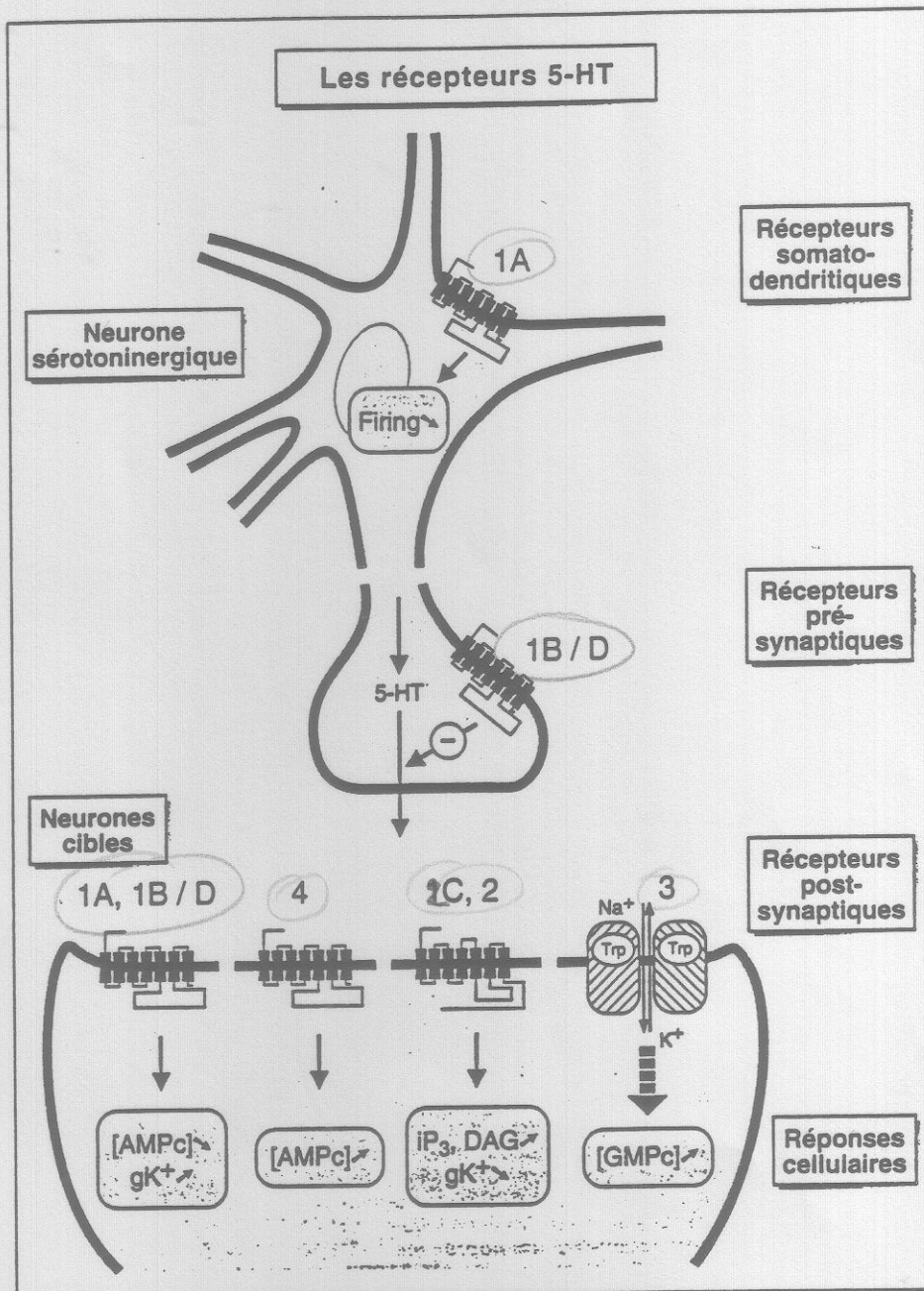
Nomenclature	5-HT _{1A}	5-HT _{1B} *	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}
Previous names	-	-	-	-	5-HT _{1EB} , 5-HT ₆
Selective agonists	8-OH-DPAT	CP93129	sumatriptan	-	-
Selective antagonists (pK _i /pA ₂ value)	WAY100135 (7.2-7.7)	-	-	-	-
Radioligands	[³ H]8-OH-DPAT	[¹²⁵ I]GTI	[¹²⁵ I]GTI	[³ H]5-HT†	[¹²⁵ I]LSD†‡
Effector pathways	cAMP ↓ K ⁺ channel ↑ (G protein-linked)	cAMP ↓	cAMP ↓	cAMP ↓	cAMP ↓
Gene (accession number)	5-HT _{1A} human (X13556)	5-HT _{1B} rat (M89954)	5-HT _{1Dα} human (M81589) 5-HT _{1Dβ} human (M81590)	5-HT _{1E} human (M91467)	5-HT _{1F} human (L04962)
Structural information	421 aa human 7TM	386 aa rat 7TM	377 aa human 7TM 390 aa human 7TM	365 aa human 7TM	366 aa human 7TM

* Human structural homologue of this rodent receptor is 5-HT_{1Dβ}, which to date has similar operational characteristics to human 5-HT_{1Dα} receptor (i.e. two separate genes for two separate 5-HT_{1D} receptors exist in man); † in cloned cells; ‡ in the presence of mesulergine and 5-carboxamidotryptamine; **BIMU8** (endo)-N-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2,3-dihydro-3-isopropyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamide hydrochloride; **CP93129** 5-hydroxy-3-(4-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-4-azaindole; **8-OH-DPAT** 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin; **GTI** 5-O-carboxamidomethylglycyl[¹²⁵I]tyrosinamide-tryptamine; **GR113808** [1-[2-[(methylsulphonyl-amino)ethyl]-4-piperidinyl]methyl-1-methyl-1H-indole-3-carboxylate]; **LY53857** 4-isopropyl-7-methyl-9-(2-hydroxy-1-methylpropoxycarbonyl-4,6,6A,7,8,9,10,10A-octahydroindolo(4,3FG)) **RS23597190** 3-(piperidin-1-yl)propyl-4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoate hydrochloride; **WAY100135** N-tert-butyl-3-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl-2-phenylpropanamide dihydrochloride.

5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₄
D, 5-HT ₂	5-HT _{2F}	5-HT _{1C}	M	-
α-methyl-5-HT	α-methyl-5-HT	α-methyl-5-HT	2-methyl-5-HT <i>m</i> -chlorophenyl- biguanide [§]	5-methoxytryptamine renzapride BIMU8
ketanserin (9.2) ritanserin (9.5) LY53857 (8-9.5)	LY53857 (~8 [§])	mesulergine (9.1) LY53857 (8-9.5)	tropisetron (10-11) ondansetron (8-10) granisetron (10)	GR113808 (9-9.5) RS23597190 (7.8)
[³ H]ketanserin	[³ H]5-HT†	[³ H]mesulergine	[³ H]zacopride	[³ H]GR113808
IP ₃ /DG	IP ₃ /DG	IP ₃ /DG	internal cation channel	cAMP ↑
5-HT ₂ human (X57830)	5-HT rat fundus (X66842)	5-HT _{1C} human (M81778)	5-HT _{3RA} mouse (M74425)	-
471 aa human 7TM	479 aa rat 7TM	458 aa human 7TM	487 aa mouse ion channel unit	-

[§]not competitive; [¶]very weak in guinea-pig (antagonist pK_i/pA₂ values also lower). aa, amino acids; TM, transmembrane domains. 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors can be classified according to operational, transductional and structural criteria. Some 5-HT receptors still cannot be classified with confidence including some 5-HT₁-like receptors and others temporarily in an 'orphan' category. The 5-HT₅ clone are recognized as distinct entities but have not been included in this classification scheme because some of the required data are lacking.

Tableau VI, d'après Humphrey et al., 1993).



Localisation des différents types de récepteurs centraux de la 5-HT par rapport aux neurones sérotoninergiques. Tous les récepteurs, qu'ils soient ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$, $5-HT_{1C}$, $5-HT_{1D}$, $5-HT_2$, $5-HT_4$), ou non ($5-HT_3$), couplés à des protéines G sont situés sur les cibles postsynaptiques des neurones sérotoninergiques. En outre, le récepteur $5-HT_{1A}$ est également présent sur les somas et les dendrites de ces neurones (autorécepteurs somato-dendritiques) tandis que les récepteurs $5-HT_{1B}/5-HT_{1D}$ sont situés sur leurs terminaisons (autorécepteurs présynaptiques). La stimulation des autorécepteurs $5-HT_{1A}$ provoque une inhibition de l'activité électrique (firing) des neurones sérotoninergiques ; celle des autorécepteurs $5-HT_{1B}/5-HT_{1D}$ déclenche un frein de la libération de 5-HT à partir des terminaisons. La stimulation des récepteurs couplés aux protéines G provoque l'activation (+) ou l'inhibition (-) de systèmes de seconds messagers ou de conductances ioniques (gK notamment) ; celle des récepteurs $5-HT_3$ se traduit par l'ouverture d'un canal pour les ions Na^+ et K^+ . La dépolarisation qui en résulte entraîne finalement une augmentation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} et de GMP cyclique.

Fig. 34 (d'après Hamon et Gozlan, 1993).

Récepteur	Radioligands	Agonistes	Antagonistes	Couplage	Principales localisations
5-HT _{1A}	[³ H]8-OH-DPAT [³ H]Ipsapirone	8-OH-DPAT Buspirone Ipsapirone	Spipérone Propranolol	Adénylate cyclase (-) Canal K ⁺ (+) Canal Ca ²⁺ (-)	Structures limbiques Noyaux du raphé
5-HT _{1B}	[¹²⁵ I]Iodocyanopindolol [³ H]5-HT S-CM-G-[¹²⁵ I]TNH ₂	RU 24 969 CP 93, 129 Sumatriptan	LM 21 009 (-)Pindolol	Adénylate cyclase (-)	Structures extrapyramidales
5-HT _{1C}	[³ H]Mésulergine [¹²⁵ I]LSD	α-méthyl-5-HT DOB DOM DOI	Ritansérine Mésulergine	IP3/DG (+) Canal K ⁺ (-)	Plexus choroïdes
5-HT _{1D}	[³ H]5-HT	RU 24 969 Sumatriptan	LM 21 009	Adénylate cyclase (-)	Structures extrapyramidales
5-HT ₂	[³ H]Kétansérine [³ H]Spipérone	α-méthyl 5-HT DOB DOM DOI	Kétansérine Spipérone Ritansérine	IP3/DG (+) Canal K ⁺ (-)	Cortex frontal
5-HT ₃	[³ H]Zacopride [³ H]GR 65 630 [³ H]Granisétron [³ H]Quipazine	2-méthyl-5-HT Phénylbiguanide 3-chloro- phénylbiguanide	Zacopride Ondansétron Granisétron Tropisétron MDL 72222	Canal Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ (+)	Brain stem (NTS) Cortex entorhinal Amygdale
5-HT ₄	[³ H]GR 113 808	Cisapride Renzapride	DAU 6285 DAU 6215 SDZ 205 557 GR 113 808	Adénylate cyclase (+) Canal K ⁺ (-)	Collicules Hippocampe Substance noire

Parmi les agonistes et les antagonistes, certains ont été sélectionnés pour la synthèse de dérivés radioactifs (radioligands) en vue du marquage de tel ou tel récepteur dans des membranes ou des coupes (autoradiographie) de système nerveux central (SNC). Les couplages avec les systèmes de seconds messagers et les conductances ioniques sont tantôt positifs (+), tantôt négatifs (-). 8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline ; S-CM-G-TNH₂ : sérotonine-O-carboxy-méthyl-glycyl-tyrosinamide ; LSD : diéthylamide de l'acide lysergique ; GR 65630 : (5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-1-propanone ; RU 24969 : 5-méthoxy-3-(1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridinyl)-1H-indole ; CP 93,129 : 3-(1,2,5,6-tétrahydropyrid-4-yl) pyrrolo [3,2-b] pyrid-5-one ; DOB : 1-(2,5-diméthoxy-4-bromophényl)-2-aminopropane ; DOM : 1-(2,5-diméthoxy-4-méthyl-phényl)-2-amino-propane ; DOI : 1-(2,5-diméthoxy-4-iodo-phényl)-2-aminopropane ; LM 21009 : (-)-4-(3-ter-butyl-amino-2-hydroxypropoxyl)-indol-2-carbonic acid isopropylester ; MDL 72222 : 1αH,3α,5αH-tropan-3-yl-3,5-dichloro-benzoate ; DAU 6285 : N-(endo-6-méthoxy-8-méthyl-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1 carboxylate ; DAU 6215 : N-(endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamide ; SDZ 205557 : 2-méthoxy-4-amino-5-chloro-benzoic acid-2-(diéthylamino) éthyl ester ; IP3 : inositol triphosphate ; DG : diacyl-glycéril (produits de l'hydrolyse des phospho-inositides par la phospholipase C activée par la stimulation des récepteurs) ; NTS : noyau du tractus solitaire.

- Les récepteurs 5-HT_{1E} ont été récemment découverts dans le cortex humain. Ces sites de fixation se caractérisent par une forte affinité pour la 5-HT et une faible affinité pour la 5-carboxyamidotryptamine et l'ergotamine. Ils sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase.

b- Les récepteurs 5-HT₂

- Les récepteurs 5-HT₂ se différencient de l'ensemble des récepteurs 5-HT₁ parce qu'ils possèdent :

- une faible affinité pour la 5-HT (et autres agonistes 5HT-ergiques),
- une forte affinité pour les antagonistes 5HT-ergiques
- par son couplage à la phospholipase C

- A la périphérie, leur stimulation provoque la contraction des muscles lisses (artériels et bronchiques), le changement de forme et l'agrégation des plaquettes.

- Au niveau du SNC ils semblent participer au contrôle des systèmes dopaminergiques. Les récepteurs 5-HT_{2C} joueraient un rôle important dans le contrôle de la composition du LCR. Ils semblent aussi impliqués dans la migraine, l'anxiété, les syndromes obsessionnel et de panique, la maladie d'Alzheimer.

c- Les récepteurs 5-HT₃

- Les récepteurs 5-HT₃ (5-HT_{3A}, 5-HT_{3B} et 5-HT_{3C}) sont caractérisés par des ligands antagonistes (MDL 72 222, ICS 205 930) ou agonistes (2 méthyl 5-HT).

- "Récepteur canal ionique"

- Modulent la libération de nombreux NT dans le SNC et le SNP. (Au niveau du SNP, les récepteurs 5-HT₃ ont été mis en évidence dans de nombreux organes où ils sont responsables de certains effets "excitateurs" de la 5-HT. En particulier, la stimulation des récepteurs 5-HT₃ augmente la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques).

d- Les récepteurs 5-HT₄

- Non encore cloné chez les mammifères.
- Responsables des effets inotropes et chronotropes de la 5-HT.

II- EXEMPLES DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DE LA 5-HT (cf. fig. 35)

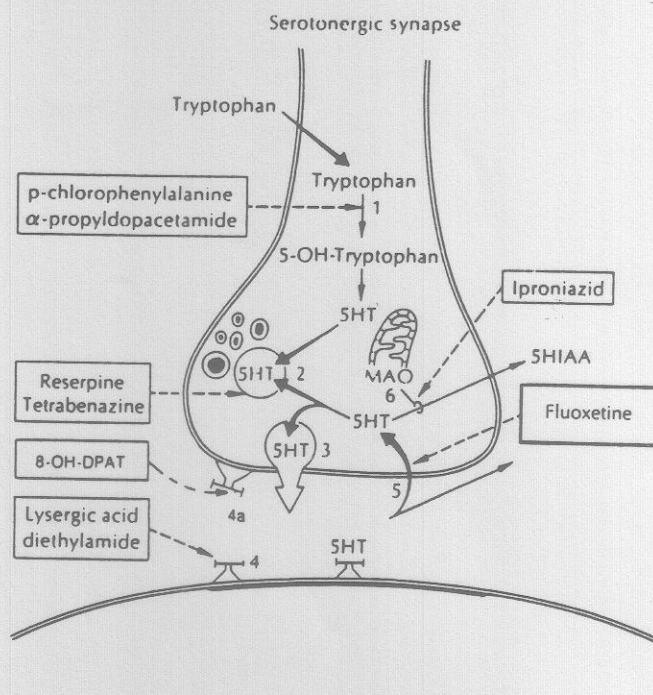
1) Drogues inhibant la synthèse de 5-HT

a- Inhibition de la tryptophane-hydroxylase

- Parachlorophénylalanine = PCPA PCIPA

non spécifique (induit la tyrosine-hydroxylase).

utilisation clinique en de très rares occasions : traitement des tumeurs carcinoïdes du grêle.



Schematic model of a central serotonergic neuron indicating possible sites of drug action.

- Site 1: Enzymatic synthesis:** Tryptophan is taken up into the serotonin-containing neuron and converted to 5-OH-tryptophan by the enzyme tryptophan hydroxylase. This enzyme can be effectively inhibited by *p*-chlorophenylalanine and α -propyldopacetamide. The next synthetic step involves the decarboxylation of 5-OH-tryptophan to form serotonin (5-HT).
- Site 2: Storage:** Reserpine and tetrabenazine interfere with the uptake-storage mechanism of the amine granules, causing a marked depletion of serotonin.
- Site 3: Release:** At present there is no drug available which selectively blocks the release of serotonin. However, lysergic acid diethylamide, because of its ability to block or inhibit the firing of serotonin neurons, causes a reduction in the release of serotonin from the nerve terminals.
- Site 4: Receptor interaction:** Lysergic acid diethylamide acts as a partial agonist at serotonergic synapses in the CNS. A number of compounds have also been suggested to act as receptor-blocking agents at serotonergic synapses, but direct proof of these claims at the present time is lacking.
- Site 4a: Autoreceptor interaction:** Autoreceptors on the nerve terminal appear to play a role in the modulation of serotonin release. 8-Hydroxy-dipropylaminotetraline (8-OH-DPAT) acts as an autoreceptor agonist at serotonergic synapses in the CNS.
- Site 5: Re-uptake:** Considerable evidence now exists to suggest that serotonin may have its action terminated by being taken up into presynaptic terminal. The tricyclic drugs with a tertiary nitrogen such as imipramine and amitriptyline appear to be potent inhibitors of this uptake mechanism.
- Site 6: Monoamine oxidase (MAO):** Serotonin present in a free state within the presynaptic terminal can be degraded by the enzyme MAO, which appears to be located in the outer membrane of mitochondria. Iproniazid and clorgyline are effective inhibitors of MAO.

Fig. 35 : Représentation schématique des niveaux d'action des drogues modifiant le métabolisme de la 5-HT, (d'après Cooper et al., 1991).

b- Inhibition de la décarboxylase

- **Alpha-méthyl dopa** : action qui n'est pas responsable de ses effets antihypertenseurs.
- **Bensérazide et carbidopa** (cf. cours sur la transmission dopaminergique).

2) Drogues augmentant la synthèse de la 5-HT

- **L-tryptophane et 5-HTP (LEVOTONINE, myoclonies postanoxiques)** : précurseurs de la 5-HT possèdent certaines propriétés antidépressives.

3) Drogues modifiant le stockage de la 5-HT

- **La réserpine et la tétrabénazine** (cf. cours sur la transmission NA-ergique).

4) Drogues modifiant la libération de la 5-HT

- **Les amphétamines** : elles augmentent peu la libération de la 5-HT (action beaucoup plus faible que sur la NA).
- **Les dérivés fluorés des amphétamines** : augmentent de façon spécifique la libération de 5-HT : la **fenfluramine (PONDERAL)** et son isomère **D (ISOMERIDE)** sont des **anorexigènes sans effet excitant**.

5) Drogues inhibant la recapture de la 5-HT

a- Inhibiteurs non spécifiques

- Certains antidépresseurs (AD) tricycliques appartiennent à cette classe.
- **± sélectifs** : bloquent aussi la recapture de la NA et/ou de la DA (cf. tableau VIII). Ce serait surtout les AD possédant une **chaîne latérale tertiaire** qui agiraient sur la recapture de la 5-HT, ceux possédant une **chaîne latérale aminée secondaire** agissant préférentiellement sur la recapture de la NA.
- Chef de file : **l'imipramine** (aussi anti 5-HT₂, antiM, anti H1 anti α₂).

b- Inhibiteurs spécifiques (IRSS, cf. tableau IX)

c- Mécanismes d'action

- **Effet aigu (à court terme)** sur la transmission 5-HT : l'administration aiguë de bloqueurs de la recapture de la 5-HT n'augmente pas l'efficacité de la neurotransmission 5-HT-ergique. Hypothèse : l'↑ de la [5-HT] intrasynaptique induite par le blocage de la recapture provoque l'**activation des auto-récepteurs somatodendritiques** ==> ↓ de la libération 5-HT dans la fente synaptique ==> ↓ de l'efficacité de la transmission 5-HT-ergique.

*Rapport de puissance de divers antidépresseurs
pour l'inhibition de la capture de 5-HT et noradrénaline (NA).*

Rapport de puissance 5-HT/NA		
Indalpine	1700	↑ SÉLECTIF 5-HT
Citalopram	1000	
Paroxétine	300	
Fluvoxamine	200	
Panuramine	40	
Fémoxétine	20	
Fluoxétine	20	
Sertraline	20	
Ziméridine	15	
Chlorimipramine	3	
Milnacipran	0.5	↓ SÉLECTIF NA
Amityryptiline	0.3	
Imipramine	0.2	
Viloxazine	0.05	
Désipramine	0.005	
Maprotiline	0.001	
Nomifensine	0.001	
Nisoxétine	0.001	
(+) Oxaprotiline	0.0002	

Tableau VIII (d'après Briley et Moret, 1991).

*Liste non exhaustive des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
commercialisés en France (AMM) ou en voie de l'être*

Médicament	Firme	Indications	Statut
Clomipramine	Ciba-Geigy	Dépression Désordres obsessionnels compulsifs	AMM Phase III
Fluoxétine	Eli-Lilly	Dépression Désordres obsessionnels compulsifs	AMM Phase III
Fluvoxamine	Duphar	Dépression Désordres obsessionnels compulsifs	AMM Phase III
Paroxétine	Beecham	Dépression	Phase III
Sertraline	Pfizer	Dépression Obésité Désordres obsessionnels compulsifs	Phase III Phase II
Cériclamine	Jouveinal	Dépression	Phase II

Tableau IX (d'après Bourin, 1991).

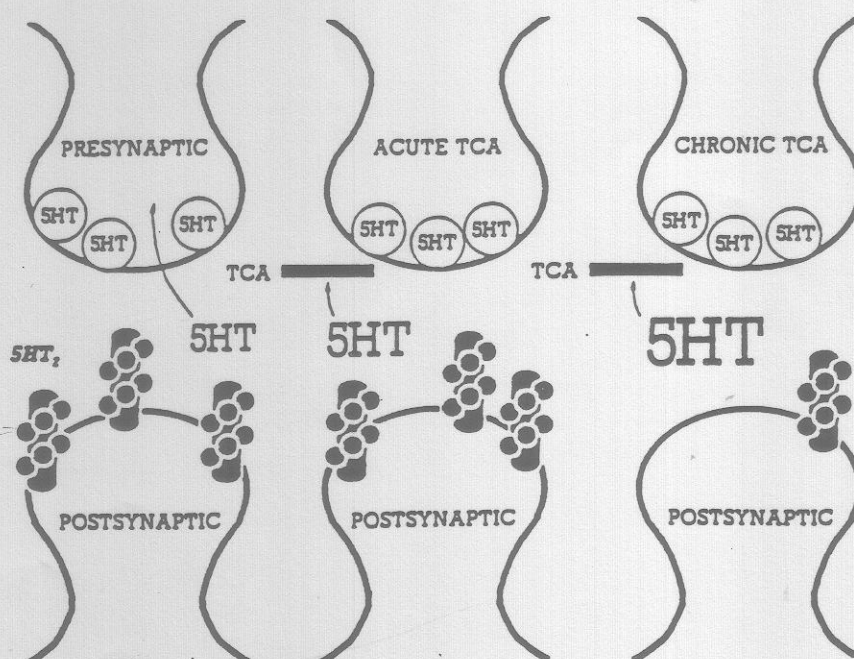
- **Effet à long terme** : le traitement en chronique par des IRRS ==> un net gain d'efficacité de la transmission 5-HT-ergique par désensibilisation des auto-récepteurs 5-HT-ergiques terminaux et somatodendritiques ==> l'hypothèse "monoaminergique" classique de la dépression qui serait due à un déficit de la transmission sérotoninergique et/ou noradrénergique centrale.

Les effets des antidépresseurs administrés de façon prolongée sur la neurotransmission sérotoninergique (5HT), d'après Blier et coll.

	Tricycliques	IMAO	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de 5HT
Nombre de récepteurs 5HT ₁ , 5HT ₂	↓	↓	↓
Activité des neurones 5HT du raphé	=	=	=
Sensibilité des récepteurs 5HT _{1A} somato-dendritiques	↓ ou =	↓	↓
5HT _{1(B)}} présynaptiques	↓	↓ ou =	↓
5HT _{1A} post-synaptiques	↓	↓	↓
5HT ₂ post-synaptiques	↓	↓	↓
Réponse des neurones hippocampiques à la stimulation des voies 5HT	↑	↑	↑

= pas de modification ; ↓ diminution ; ↑ augmentation ; ↓ ou = résultats différents selon le type d'étude (comportement ou électrophysiologie)

- Une autre hypothèse a été émise pour expliquer le mécanisme d'action des AD : ils provoqueraient une diminution du nombre ou de la sensibilité des récepteurs post-synaptiques 5HT₂ (fig. ci-dessous) ce qui correspond à une diminution de la transmission sérotoninergique centrale (après une période initiale où elle serait transitoirement augmentée). De façon symétrique la "down regulation" des récepteurs β adrénergiques expliquerait l'action d'autres AD. Selon cette hypothèse la dépression serait due à une augmentation de la transmission sérotoninergique et/ou noradrénergique centrale, ayant peut-être pour origine des troubles primitifs de la régulation des récepteurs 5HT₂ et/ou β adrénergiques (qui seraient initialement hypersensibles).



(d'après Stahl et Palazidou, 1986).

c- Indications thérapeutiques

- Majeures : en psychiatrie : états dépressifs de natures endogène et exogène (dépressions majeures et mineures) :
 chlomipramine (ANAFRANIL), amitriptyline (ELAVIL, LAROXYL)
 fluoxetine (PROZAC), fluvoxamine (FLOXYFRAL) aussi anxiolytique
 (accès de panique) trazodone (PRAGMAREL) états dépressifs.

- Autres : neurologie

* les AD sont prescrits pour leurs propriétés antalgiques dans des cas de douleurs chroniques, ex : douleurs terminales des cancers (association de NOZINAN + ANAFRANIL)

* l'amitriptyline est commercialisée aux USA comme antimigraineux.

NB : la tianeptine qui augmente la recapture de la sérotonine possède des propriétés antidépressives (mécanisme d'action?).

d- Effets secondaires, CI (cf. cours de 4ème Année)

6) Drogues inhibant la dégradation enzymatique de la 5-HT

- Ce sont surtout les inhibiteurs de la monoamine oxydase (cf. cours sur la transmission NA- et A-ergiques).

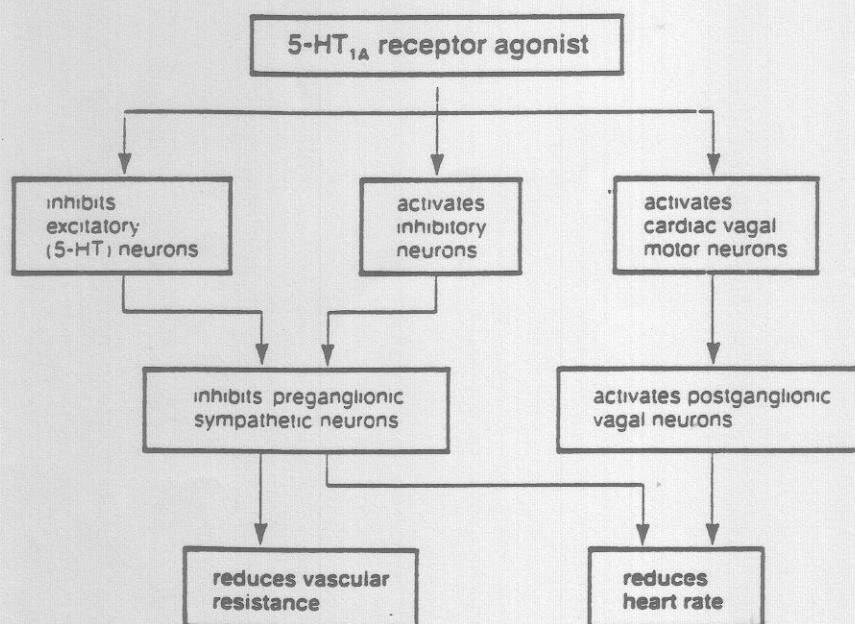
III- EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS 5-HT-ERGIQUES (fig. 35)

1) Agonistes 5-HT

- Agonistes 5-HT 1A :

- La buspirone (BUSPAR), agoniste partiel, a été commercialisée en 1988 en tant qu'anxiolytique (non benzodiazépinique).

- l'uradipil : aussi antagoniste $\alpha 1$, d'action centrale et périphérique (EUPRESSIL - MEDIATENSYL) : traitement de l'HTA



(d'après Saxena et Villafon, 1990).

Possible mechanisms by which stimulation of medullary 5-HT_{1A} receptors leads to hypotension and bradycardia.

- flesinosan, gépirone : en traitement chronique ==> une désensibilisation des auto-récepteurs somato-dendritiques ==> effets AD.
- action anxiolytique (cf. fig. 36).
- NB : ils auraient des propriétés antipsychotiques.

- Agonistes 5-HT_{1B} :

- l'appétit et pourraient corriger les troubles du comportement à types d'agressivité.

- Agonistes 5-HT_{1D} :

- Le GR 43175 (SUMATRIPTAN) est capable de faire avorter une crise migraineuse.

- Agonistes 5-HT₁ mixtes :

- Eltoprazine (en cours d'évaluation clinique) : agoniste 5-HT₁ mixte (1A, 1B et peut-être 5-HT_{2C}) possède des propriétés anti-agressives et anti-paniques.

- NB : autres agonistes : composés hallucinogènes :

(((LSD (aussi antagoniste à forte dose)

N diméthyl tryptamine : composé hallucinogène.

agonistes 5-HT₄ : traitement de l'insuffisance cardiaque.

- Agonistes 5-HT_{2C} :

- propriétés anorexigènes

2) Antagonistes

- Non spécifiques (à la fois anti 5HT₁ et anti 5HT₂) :

- Utilisés en neurologie pour le traitement de la migraine : méthysergide (DESERNIL), oxétorone (NOCERTONE), pizotifène (SANMIGRAM)

- Anti 5-HT₁

- Les anti 5-HT_{1A} pourraient avoir des propriétés anorexigènes en augmentant la transmission 5HT centrale par blocage des auto-récepteurs somato-dendritiques des noyaux des raphés.

- Les antagonistes des autorécepteurs 5-HT 1 A, B et D présentent un intérêt potentiel comme AD en association avec les IRS.

- Les anti 5-HT 1D : anxiolytiques.

- Anti 5-HT₂

- Propriétés anti-psychotiques : sétopérone, rispéridone (aussi antagoniste D₂), ritansérine, carpipramine (PRAZINIL) dans psychoses schizophréniques à symptomatologie déficitaire.

- Ritansérine : anxiolytique (cf. fig. 36) et AD.

- Utilisés comme vasodilatateurs en pathologie cardiovasculaire :

* essais thérapeutiques avec la kétansérine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension : en fait, il faut noter que son activité vasodilatatrice est surtout due à ses propriétés alpha 1 bloquantes.

* naftidrofuryl : i/ PRAXILENE, DI-ACTANE, NAFTILUX : traitement des affections ischémiques centrales et périphériques).

ii/ GEVATRA : troubles psychocomportementaux la sénescence.

- Cyproheptadine (PERIACTINE) : stimule la prise élémentaire.

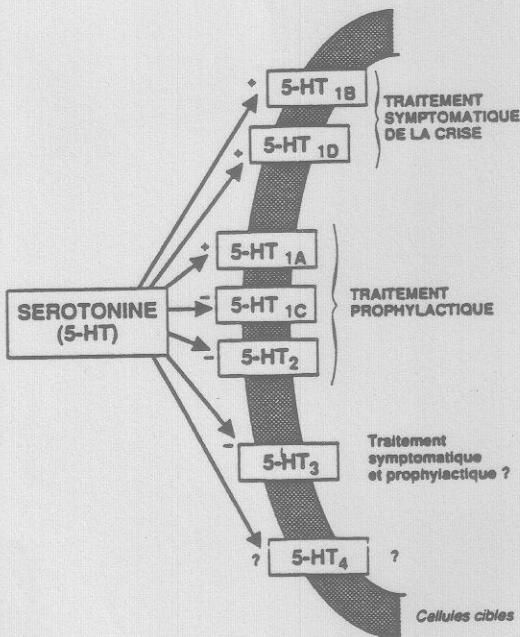
- favorisent la récupération en ↑ le sommeil lent (stade III et IV).

• Anti 5-HT₃

- Ondansétron (ZOPHREN), granisétron (KYTRIL) : ==> blocage des récepteurs 5-HT₃ de l'area postrema et de l'intestin dans la prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse ou la radiothérapie.

- Intérêt potentiel dans le traitement de l'anxiété, des psychoses et troubles cognitifs car ils \searrow la libération de DA, dans la dépression, les démences.

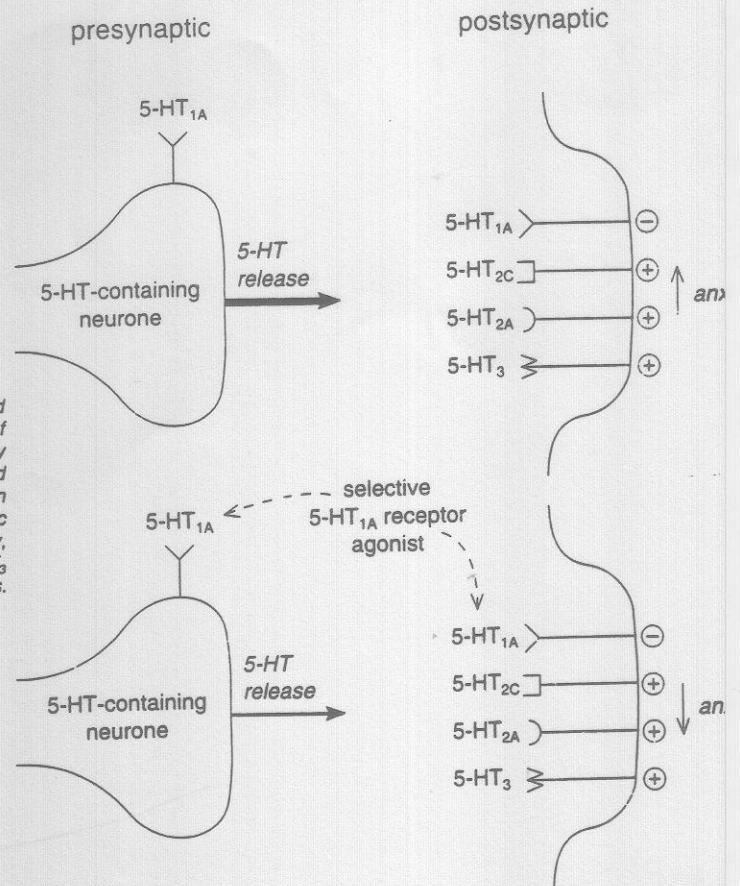
- Des travaux pré-cliniques ou des essais cliniques portant sur les effets centraux des antagonistes 5-HT₃ permettent d'espérer pour certaines de ces molécules, une éventuelle utilisation clinique comme anti-migraineux (cf. figure ci-dessous) : tropisétron dans la prophylaxie de la migraine, le granisétron diminuerait l'intensité de la crise migraineuse).



Les récepteurs de la sérotonine en tant que cibles de médicaments antimigraineux :

Les agonistes directs (+) des récepteurs 5-HT_{1B} / 5-HT_{1D} sont susceptibles d'agir en aigu sur la crise migraineuse (exemple : le sumatriptan, la dihydroergotamine). Par ailleurs, les agonistes (+) des récepteurs 5-HT_{1A} (exemple : la buspirone) et les antagonistes (-) à récepteurs 5-HT_{1C} / 5-HT₂ (exemple : le pizotifène, la cyproheptadine, la dihydroergotamine) semblent présenter une certaine efficacité dans la prévention des crises. En revanche, les données concernant les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et les ligands des récepteurs 5-HT sont encore trop préliminaires pour envisager leur utilisation éventuelle dans la thérapeutique des migraines.

d'après Hamon, (1992).



Potential interest of drugs combining agonist properties at 5-HT_{1A} receptors and antagonist properties at 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors in the treatment of pathological anxiety. At the postsynaptic level, 5-HT_{1A} receptor agonists are inhibitory (⊖) whereas 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptor agonists are excitatory (⊕), and pharmacological evidence indicates that these ligands exert opposite effects on anxiety-related behaviour. By stimulating presynaptic receptors (somatodendritic autoreceptors), 5-HT_{1A} receptor agonists will trigger a decrease in neuronal activity, (and 5-HT release) and therefore reduce the activation of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors, but still directly activate the inhibitory postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. Modified from a figure provided by M. J. Millan.

Fig. 36