

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

PHARMACOLOGIE GENERALE

**PHARMACOLOGIE DES
NEUROTRANSMISSIONS**

TOME II

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 II

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

- PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE.....1
- PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION AMINOACIDERGIQUE.....14
- PHARMACOLOGIE DES PEPTIDES OPIOIDES.....51

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE

I- NEUROBIOLOGIE DE L'HISTAMINE (HA)

Découverte par DALE au début du siècle l'HA ou β -imidazoléthylamine est une amine de répartition ubiquitaire. Fortement impliquée dans les phénomènes pathologiques immunoallergiques ainsi que dans de nombreux processus physiologiques périphériques, elle possède aussi un rôle de NT.

1) Localisation non neuronale

C'est la plus importante au niveau périphérique où l'HA est principalement localisée dans :

a- Les mastocytes

- Cellules du tissu conjonctif qui possèdent des granules cytoplasmiques où sont stockés divers produits dont l'HA.
- Les rôles physiologiques de l'HA mastocytaire sont encore mal connus (l'HA des mastocytes cérébraux favoriserait les échanges hémato-encéphaliques par ses propriétés vaso-dilatatrices).
- Rôle pathologique important : l'HA mastocytaire est impliquée dans les phénomènes immunologiques d'hypersensibilité (cf. cours d'immunologie).
- Répartition dans l'organisme : peau, poumons, muqueuse gastro-intestinale, foie, au voisinage des vaisseaux sanguins et cerveau (50% de l'HA cérébrale est contenue dans des mastocytes).

b- Autres localisations

L'HA est aussi présente dans les polynucléaires basophiles et les plaquettes sanguines.

2) Localisation neuronale

a- Au niveau du système nerveux périphérique

La muqueuse gastrique contient des neurones histaminergiques. (12)

b- Au niveau du système nerveux central (fig. 1)

- Ce sont les techniques de lésions associées à des analyses biochimiques puis des études immunohistochimiques qui ont permis de définir les voies histaminergiques ascendantes :

i/ voie longue (cheminant dans le faisceau médian du télencéphale) dont les corps cellulaires localisés dans le noyau magnocellulaire mamillaire caudal se projettent sur l'ensemble du télencéphale;

ii/ voie courte dont les corps cellulaires localisés dans le noyau mamillaire tubéral se projettent sur l'ensemble des noyaux gris centraux.

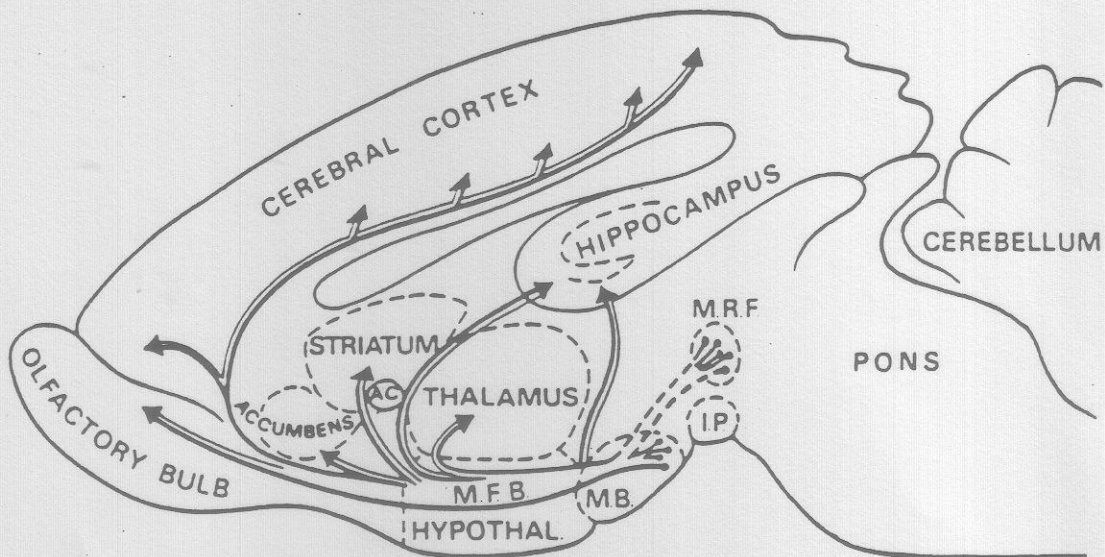


FIGURE I Schematic illustration of the distribution of histamine-containing neurons in brain. M.R.F., mesencephalic reticular formation; M.B., mammillary bodies; M.F.B., medial forebrain bundle. (Modified from Schwartz et al., 1986)

- L'HA coexiste avec le GABA, l'adénosine ou/et le TRH.

- NB : • un grand nombre des terminaisons histaminergiques centrales ne forment pas de contacts synaptiques ==> rôle de NT ou neuromodulateur?

• il est possible qu'il existe aussi une voie descendante originaire de l'hypothalamus se projetant sur le tronc cérébral (substance grise périaqueducule, locus coeruleus, noyaux du raphé).

2) Métabolisme de l'HA (cf. fig. 2)

a- Synthèse

- Effectuée à partir d'un acide aminé : l'histidine, elle est principalement assurée par la L-histidine décarboxylase (HDC), enzyme spécifique des neurones histaminergiques et des mastocytes. Dans les autres tissus, la synthèse est assurée par la L-AA aromatique décarboxylase, enzyme non spécifique.

- Caractéristiques de l'HDC :

- coenzyme : phosphate de pyridoxal

- in vivo elle n'est pas saturée par son substrat.

- l'HA exerce un rétro-contrôle négatif. De plus,

les récepteurs pré-synaptiques histaminergiques H₃ (auto-récepteurs) diminuent, lorsqu'ils sont stimulés, l'activité HDC neuronale.

b- Stockage

- HA neuronale semble être stockée dans des vésicules synaptiques suivant un mécanisme probablement analogue à celui des autres monoamines.

- HA non neuronale est stockée dans les granules cytoplasmiques des mastocytes et des basophiles sous forme de complexe (elle est liée à l'héparine dans les

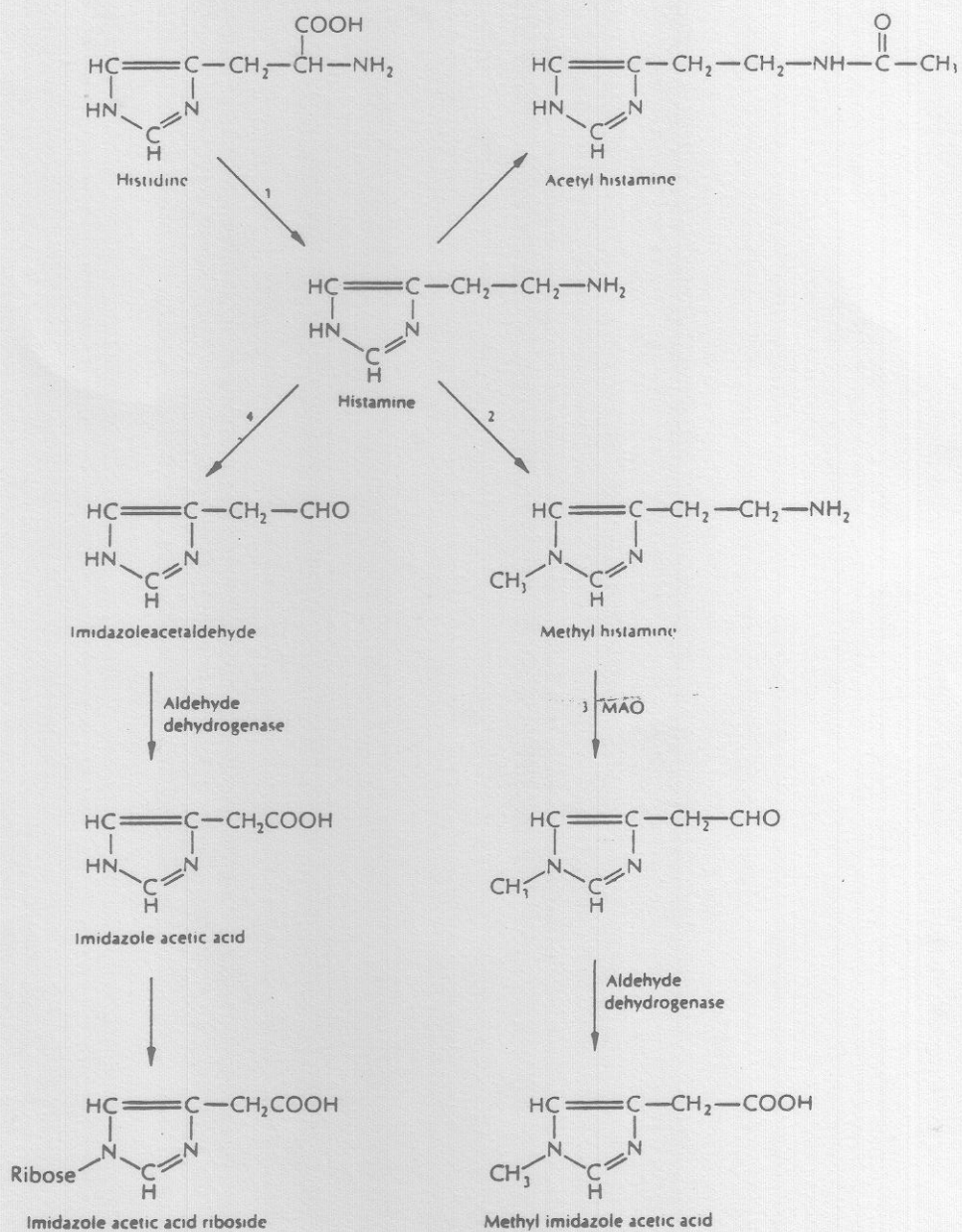


Fig. 2 : Métabolisme de l'HA neuronale et non neuronale, (modifié d'après Cooper et al., 1991).

1 : Histidine décarboxylase, 2 : Histamine-N-méthyltransférase, 3 : Monoamine oxydase, 4 : Diamine oxydase = Histaminase.

mastocytes séreux et les plaquettes ou liée à des protéoglycanosulfates dans les mastocytes muqueux).

c- Libération

- HA neuronale : elle s'effectue par exocytose calcium-dépendante sous l'influence d'un potentiel d'action (analogie avec les autres NT). Cette libération est contrôlée par les auto-récepteurs H3.

- HA mastocytaire : - processus physiologiques?
- processus pathologiques : phénomènes immuno-allergiques (cf. cours d'Immunologie)

d- Inactivation

- HA neuronale : - aucun système de recapture spécifique n'a encore été mis en évidence.

- elle s'effectue par mécanisme enzymatique : méthylation par l'histamine-N-méthyltransférase cytoplasmique. Le métabolite ainsi formé, la télé-méthylhistamine subit ensuite une désamination oxydative par la MAO mitochondriale de type B ==> l'acide télé-méthyl imidazole acétique.

- HA non neuronale : - elle est principalement métabolisée en imidazole acétate sous l'influence d'une diamine oxydase (D.A.O.) l'histaminase. Il peut y avoir ensuite conjugaison avec le ribose ==> acide 3-ribosylamidazole acétique.
- il existe aussi des voies mineures : acétylation (par la flore intestinale) ou méthylation sur le groupement NH₂ de la chaîne latérale.

e- "Turn-over"

Elevé pour l'HA neuronale, il est beaucoup plus lent pour l'HA mastocytaire.

3) Les récepteurs histaminergiques

- Il a été défini trois types de récepteurs histaminergiques :

• Le type H1 :

- cf. tableau I

- localisation neuronale : post-synaptique

- localisation tissulaire : --> largement distribué dans différentes régions cérébrales, les plus fortes concentrations sont rencontrées dans le cervelet, le thalamus, le noyau accumbens; il est aussi présent dans le cortex,
--> à la périphérie, on le rencontre dans les muscles lisses (bronches, intestin), vaisseaux, coeur, glandes salivaires et lacrymales,

- rôle fonctionnel : --> H1 centraux : action éveillante, stimulent la sécrétion de vasopressine et la glycogénolyse, responsables des effets cardiovasculaires centraux de l'HA (tachycardie, augmentation de PA),

--> H1 périphériques : nombreux rôles (cf. tableau II)
: ex : vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, bronchostriction, contraction de l'iléon de cobaye, diminution de la conductibilité cardiaque, stimulation des sécrétions salivaire et lacrymale.

Principales propriétés des récepteurs histaminergiques.

Type	H1	H2	H3
Situation	Postsynaptiques		Autorécepteurs
Couplage	Protéine-Gp	Protéine-Gs (AMPC)	
Agonistes	2-méthyl-HA Thiazolyléthylamine Pyridyléthylamine	4-méthyl-HA Dimaprit Impromidine	HA <i>αFlu HA</i>
Effets	vasodilatation perméabilité capillaire ↗ bronchoconstriction péristaltisme ↗	vasodilatation perméabilité capillaire ↗ sécrétion gastrique ↗ tachycardie	Diminution de la libération histaminique
Antagonistes	mépyramine tripolidine chlorophéniramine méquitazine terfénaire diphénhydramine chlorcyclizine prométhazine terfénaire pyrilamine	cimétidine ranitidine tiotidine buzimamide famotidine	agonistes et antagonistes H2 <i>Antagonisme</i>
Effets	Antagonistes peu actifs contre HA et agonistes Sédation Force contractile du myocarde ↘ antiarythmique antiallergique antiémétique	inhibition de la sécrétion gastrique effets centraux anticholinergiques états confusionnels	

Tableau I (d'après Meunier et Shvaloff, 1992).

Effets de l'histamine et récepteurs impliqués

		Récepteurs	
		H ₁	H ₂
<i>Vaisseaux</i>			
Artères	vasodilatation	+	+
Capillaires	augmentation de la perméabilité des capillaires	+	±
Veines	constriction	+	(+)
<i>Cœur</i>			
Force de contraction	augmentation		+
Fréquence	accélération		+
Conduction	ralentissement	+	
Artères coronaires	vasodilatation	+	+
<i>Muscles lisses</i>			
Trachéobronchique	bronchoconstriction	+	
Intestinal	stimulation de la motilité	+	
<i>Mastocytes, basophiles</i>			
Sécrétion de l'histamine	inhibition		+
<i>Glandes exocrines</i>			
Sécrétion gastrique	stimulation		+
Sécrétion salivaire ou d'autres glandes	stimulation	+	
<i>Système nerveux</i>			
Cerveau	stimulation, inhibition	+	+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	démangeaison, douleur	+	

Tableau II (d'après Advenier (1990)).

• Le type H2 : récemment cloné par l'équipe du Pr. Schwartz

- cf. tableau I

- la seule stimulation des récepteurs H2 ne provoque qu'une faible dépolarisation mais potentialise les effets des aA excitateurs par diminution de la conductance au K^+ \implies rôle de neuromodulateur.

- localisation neuronale : post-synaptique

- localisation tissulaire : ---> SNC : encore mal définie
 ---> SNP : muqueuse gastrique
 ---> Périphérie ex : coeur, mastocytes, muscles lisses,

- rôle fonctionnel : H2 centraux : jouent un rôle dans le contrôle de la température corporelle; apparemment impliqués dans le contrôle des états de vigilance et de sommeil et dans divers contrôle endocriniens (ex : prolactine)
 H2 périphériques (cf. tableau II) : stimulent la sécrétion gastrique (cf. fig. ci-dessous), possèdent un effet chronotrope et inotrope positifs.

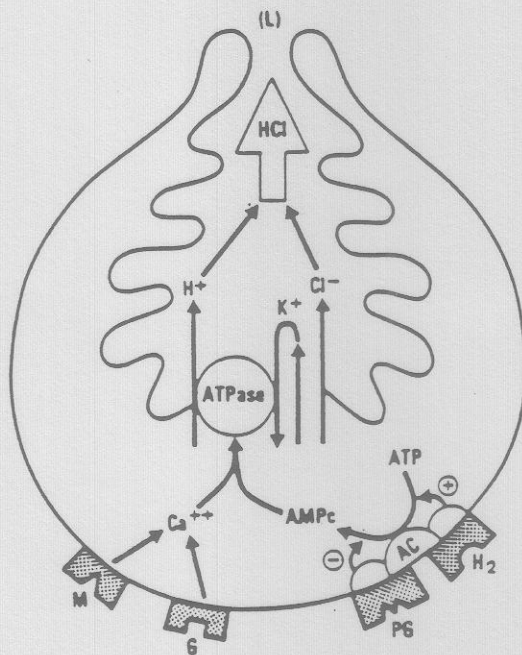


Schéma du mécanisme de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique. Sur la membrane basale, sont situés les récepteurs à l'acétylcholine (M), la gastrine (G), les prostaglandines (PG), et l'histamine (H). (AC) : adénylcyclase; (L) : lumière gastrique.

(d' après Grangé, 1990).

• Le type H3 : récemment mis en évidence en France (travaux de Schwartz et collaborateurs)

- agonistes et antagonistes : cf. tableau I

NB : i/ l'activation du type H3 nécessite des concentrations d'HA environ 100 fois plus faibles que celle des types H1 et H2,

ii/ certains antiH2 ont des propriétés antiH3.

- couplage : encore inconnu

- localisation neuronale : **pré-synaptique**

--> auto-récepteurs : régulation de la synthèse et la libération de l'HA neuronale centrale (fig. 3).

--> hétéro-récepteurs : régulation de la libération de la 5-HT, de la NA et d'enképhalines centrales et de l'acétylcholine à la périphérie.

- localisation tissulaire : --> distribué dans différentes régions cérébrales, les plus fortes concentrations sont rencontrées dans le cortex frontal, le putamen, le noyau olfactif antérieur et la substance noire.

--> à la périphérie : mis en évidence dans les poumons et le tube digestif.

- rôle fonctionnel : --> **H3 centraux** : action éveillante des antagonistes H3 : le thiopéramide induit un éveil prolongé chez le chat alors que la (R) α - méthylhistamine augmente la durée du sommeil lent (travaux de l'équipe du Pr. Jouvet à Lyon).

--> **H3 périphériques pulmonaires et digestifs** exercent un contrôle inhibiteur sur les influx cholinergiques (cf. fig. 4).

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

1) Drogues augmentant la synthèse de l'HA

- **L-histidine** car la HDC est non saturée in vivo par son substrat. Utilisée dans le traitement d'appoint des ulcères gastro-duodénaux (efficacité?, mécanisme d'action?) et chez l'enfant : dans le dépistage des déficiences en folates, dans le diagnostic des anémies macrocytaires par carence en folates et dans les troubles du métabolisme de l'histidine.

- Les antagonistes H3 : thiopéramide.

2) Drogues inhibant la synthèse de l'HA

a- Inhibiteurs du phosphate de pyridoxal

non spécifiques ==> forte toxicité

b- Inhibiteurs de la HDC

- **tritoqualine (HYPOSTAMINE)** : indications dans le traitement de l'allergie.

- **alpha-fluorométhylhistidine** : inhibiteur spécifique et irréversible récent (sans application thérapeutique à ce jour, mais intérêt potentiel pour le traitement des allergies et des ulcères).

3) Drogues modifiant le stockage de l'HA

- HA neuronale : la réserpine inhibe le mécanisme de stockage de l'HA comme celui des CA et de la 5-HT.

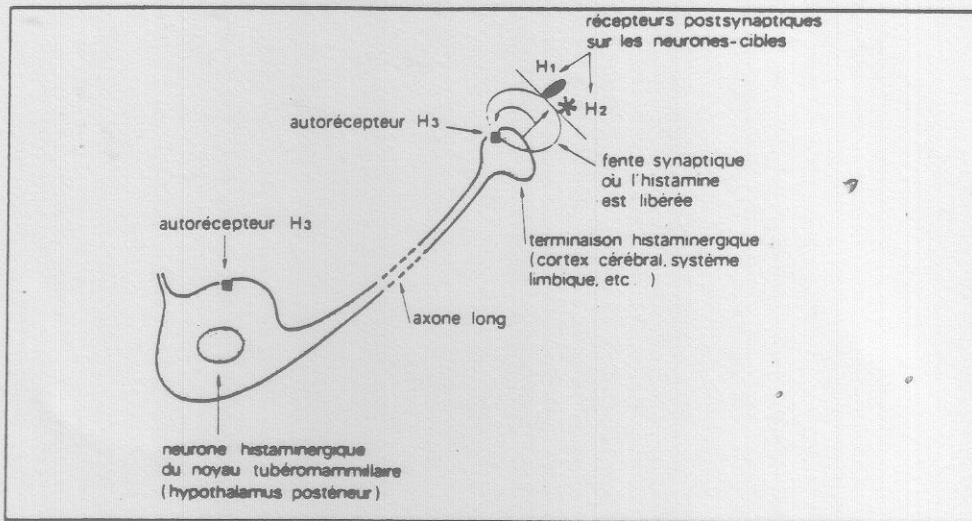


Fig. 3 : Régulation de la libération centrale de l'histamine, (d'après Schwartz, 1991).

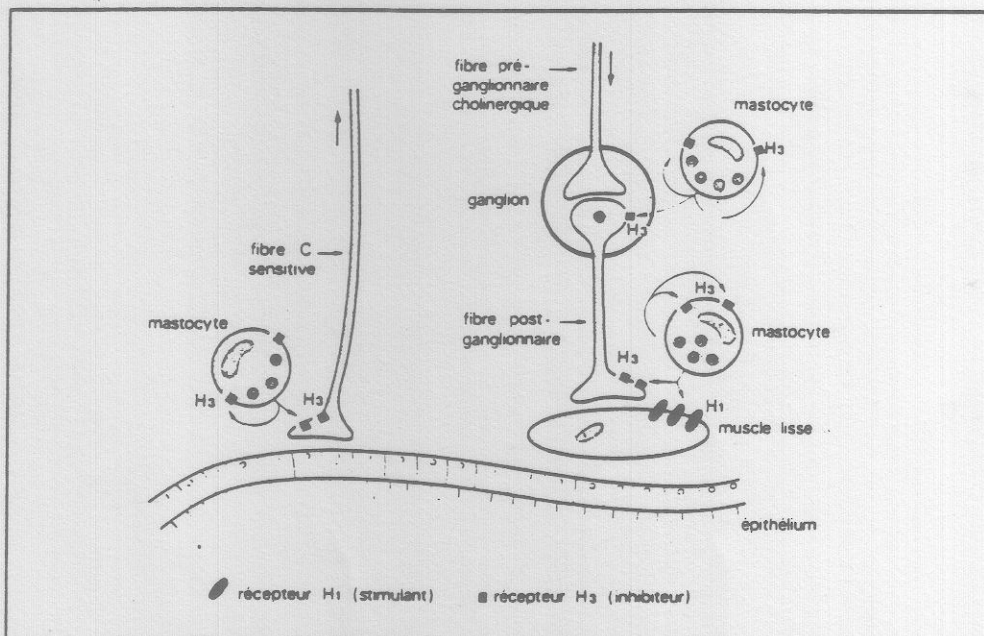


Fig. 4 : Rôles du récepteur H₃ pulmonaire, (d'après Schwartz, 1991).

4) Drogues modifiant la libération de l'HA neuronale

a- Drogues qui diminuent la libération de l'HA

- par stimulation des auto-récepteurs pré-synaptiques l'HA et les agonistes H3 (R α -méthylhistamine) diminuent la libération de l'HA.

b- Drogues qui augmentent la libération de l'HA

- les antagonistes H3 (thiopéramide)

5) Drogues inhibant la dégradation enzymatique de l'HA neuronale

- la chloroquine, l'amodiaquine, la métoprime sont des inhibiteurs non spécifiques de la N-méthyltransférase (pas d'utilisation clinique en tant que tels).

III- EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

1) Agonistes des récepteurs histaminergiques H1 et H2

- Bétahistine (EXTOVYL, SERC) augmente le débit sanguin des artères basilaires et labyrinthiques ==> indications : vertiges et insuffisances cérébrales.

2) Agonistes des récepteurs histaminergiques H2

- Ils sont utilisés comme substitut de l'HA dans les épreuves de test de la sécrétion H⁺ gastrique.
- Intérêt potentiel dans l'insuffisance cardiaque.

3) Agonistes des récepteurs histaminergiques H3

- Les agonistes H3 diminuent les processus neurogènes et inflammatoires de certains phénomènes pathologiques, ils pourraient donc être indiqués en pneumologie (traitement du bronchospasme et de la réaction inflammatoire de l'asthme).

- Ils présentent aussi des propriétés antispasmodique et antisécrétoire ==> il semble donc qu'ils puissent être utilisés en gastro-entérologie.

- Action sédatrice pour les agonistes H3 centraux : (R) α -méthylhistamine.

4) Antagonistes des récepteurs histaminergiques H1

- Les anti H1 classiques dits de 1ère génération : (cf. tableau III)

- ce sont des antagonistes compétitifs.

Les antihistaminiques H₁ en 1990

	Activité sédative	Activité anticholinergique	Activité inhibitrice de la dégranulation des mastocytes ou de l'activité d'autres cellules immuno- compétentes
<i>Antihistaminiques de nouvelle génération</i>			
Astémizole (Hismanal®)	0	0	0
Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®)	0	0	+
Loratadine (Clarityne®)	0	0	+
Méquitazine (Primalan®)	0	± (?)	+
Terfénadine (Teldane®)	0	0	+
<i>Rappel de quelques antihistaminiques classiques</i>			
Bromphéniramine (Dimégan®)	+	±	0
Clémastine	+	0	0
Dexchlorphéniramine (Polaramine®)	+	±	0
Diphenhydramine (Nautamine®)	++	++	0
Kétotifène (Zaditen®)	+	0	+
Mépyramine	+	0	0
Prométhazine (Phénergan®)	++	++	+

Tableau III (d'après Advenier, 1990; modifié).

- sont utilisés dans les affections allergiques : asthme allergique, rhume des foins, rhinites, conjonctivites, urticaires, oedèmes de Quincke, etc...

-NB : certains antiH1 tels qu' azéclastine, kétotifène (ZADITEN), oxatomide (TINSET) préviennent aussi la dégranulation des mastocytes (propriétés complémentaires dans le traitement des phénomènes allergiques).

- sont aussi utilisés comme hypnotiques et sédatifs (propriétés communes à tous les anti H1 passant la BHE) ex : prométhazine (PHENERGAN), alimémazine (THERALENE), doxylamine (MEREPRINE, DONORMYL),

- ils ont des propriétés antinauséuses ou antinaupathiques (surtout quand ils sont aussi anticholinergiques (cyclizine = MARZINE, dimenhydrinate = DRAMAMINE, NAUSICALM, MERCALM, diphenhydramine = NAUTAMINE, prométhazine = TRANSMER).

- cyproheptadine (PERIACTINE), oxétorone (NOCERTONE) ont des propriétés antimigraineuses mais sont aussi antisérotoninergiques.

• Les anti H1 dits de 2ème génération : (cf. tableau III)

- absence d'effets centraux (non sédatifs) car ne passent pas la BHE ou peu (à forte dose).

- inhibent partiellement la dégranulation des mastocytes.

- la terféfadine (TELDANE) : antiH1 hautement spécifique (sans action anticholinergique ou anti sérotoninergique, sans action α ou -adrénergique) d'action strictement périphérique et lentement réversible (effet prolongé).

- la méquitazine (PRIMALAN) a des propriétés anticholinergiques à fortes doses, l'astémizole (HISMANAL) très longue durée d'action, sans action sur la dégranulation des mastocytes, la loratadine (CLARITYNE), la cétirizine (ZYRTEC, VIRLIX) possède aussi des propriétés anti-inflammatoires (blocage de la migration des éosinophiles au niveau sous-cutané.

- méclozine (AGYRAX) : traitement symptomatique des vertiges.

5) Antagonistes des récepteurs histaminergiques H2

Utilisés principalement en gastro-entérologie : ulcères gastro-duodénaux, ulcères de stress, syndrome de Zollinger-Ellison...

- Cimétidine (TAGAMET, EDALENE), ranitidine (AZANTAC, RANIPLEX), famotidine (PEPDINE 40), nizatidine (NIZAXID), tiotidine.

6) Antagonistes des récepteurs histaminergiques H3

- Le thiopéramide : augmente la libération centrale d'HA et de 5-HT par blocage des récepteurs H3 présynaptiques centraux ==> augmente la vigilance.

NB : la 5-HT étant impliquée dans certains syndromes psychiatriques, il se pourrait que les effecteurs des récepteurs H3 aient, dans l'avenir, des applications thérapeutiques dans ce domaine.

PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION AMINOACIDERGIQUE

Certains acides aminés (aA) comme le glutamate et l'acide gamma amino butyrique (GABA) sont présents en grande concentration dans le SNC. Il a été démontré que ces aA sont capables de réguler l'activité électrique des neurones. C'est pourquoi différents acides aminés sont aujourd'hui reconnus comme ayant un rôle de NT.

Quantitativement les acides aminés sont probablement les NT les plus importants du SNC:

Content of some amino acids in whole rat brain (in $\mu\text{mol/g}$ wet wt)	
Glutamate	13.6 \pm 0.4
Taurine	4.8 \pm 0.3
Glutamine	4.4 \pm 0.2
Aspartate	3.7 \pm 0.2
GABA	2.3 \pm 0.1
Glycine	1.7 \pm 0.1
Serine	1.4 \pm 0.1
Alanine	1.1 \pm 0.1
Lysine	0.4 \pm 0.0

(d'après Basic
Neurochemistry,
1989)

Il existe deux classes d'acides aminés NT :

- les acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate, acide cystéique, acide homocystéique) qui dépolarisent les neurones du SNC;

- les acides aminés inhibiteurs (GABA, glycine, taurine, β -alanine) qui hyperpolarisent ces neurones.

A/ PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION GABAERGIQUE

I- NEUROBIOLOGIE DU GABA

- Le GABA ou acide gamma amino-butyrique est un acide aminé non classique (position en γ de la fonction amine) sans carbone asymétrique :



- C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC des mammifères. Il influence 30% à 40% des synapses centrales et participe au contrôle de nombreuses fonctions (motricité, sécrétions neuro-endocrines...) et comportements (anxiété, dépression...).

- Le GABA, outre sa fonction de neurotransmetteur, est un chaînon d'un "shunt" du cycle de Krebs. La présence de GABA n'est donc pas spécifique des neurones GABAergiques : le seul marqueur biochimique de ces neurones est l'enzyme spécifique de la synthèse du GABA.

1) Localisation des neurones GABA-ergiques

a- Mise en évidence expérimentale

- Les anticorps dirigés contre l'enzyme de synthèse du GABA (GAD, Glutamic Acid Decarboxylase ou glutamate décarboxylase), ont permis la localisation des neurones GABA-ergiques par immunocytochimie.

b- Au niveau du système nerveux central

- Dans la majorité des cas, il s'agit d'interneurones qui contrôlent par inhibition les principales voies de neurotransmission du SNC. Il existe cependant des voies plus longues comme la voie striato-nigrale qui régule l'activité des corps cellulaires dopaminergiques de la substantia nigra. Réciproquement, les neurones striataux GABA-ergiques sont sous l'influence de la voie nigro-striée DA-ergique :

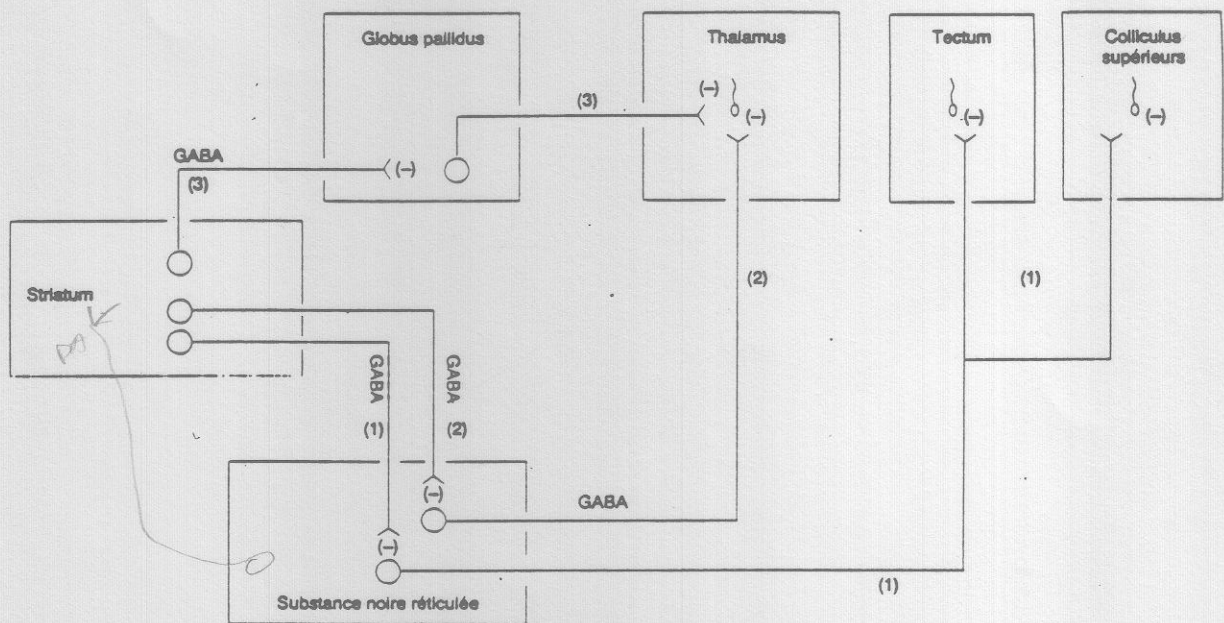


Schéma des principales projections gabaergiques. Projections striato-nigro-tectales (1), striato-nigro-thalamiques (2) et striato-pallido-thalamique (3).

(d'après Neurotransmetteurs, 1992)

c- Au niveau du système nerveux périphérique

- Au niveau périphérique, on a pu mettre en évidence des neurones GABA-ergiques uniquement dans la réine.

2) Métabolisme du GABA (cf. fig. 5)

a- Synthèse

- Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique (GLU) par α décarboxylation. Cette réaction est catalysée par la GAD. Cette enzyme utilise le phosphate de pyridoxal comme cofacteur; elle est toujours saturée par son substrat.

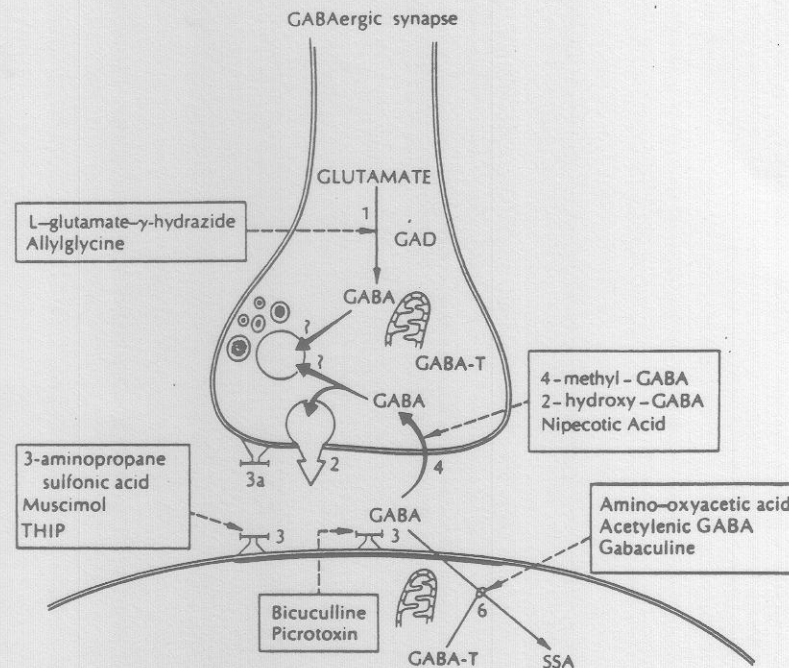


FIGURE 7-4. Schematic illustration of a GABAergic neuron indicating possible sites of drug action.

- Site 1: Enzymatic synthesis:** Glutamic acid decarboxylase (GAD-1) is inhibited by a number of various hydrazines. These agents appear to act primarily as pyridoxal antagonists and are therefore very nonspecific inhibitors. L-glutamate- γ -hydrazide and allylglycine are more selective inhibitors of GAD-1, but these agents are also not entirely specific in their effects.
- Site 2: Release:** GABA release appears to be calcium dependent. At present no selective inhibitors of GABA release have been found.
- Site 3: Intereaction with postsynaptic receptor:** Bicuculline and picrotoxin block the action of GABA at postsynaptic receptors. 3-Aminopropane sulfonic acid and the hallucinogenic isoxazole derivative, muscimol, appear to be effective GABA agonists at postsynaptic receptors and autoreceptors.
- Site 3a: Presynaptic autoreceptors:** Possible involvement in the control of GABA release.
- Site 4: Reuptake:** In the brain GABA appears to be actively taken up into presynaptic endings by a sodium-dependent mechanism. A number of compounds will inhibit this uptake mechanism, such as 4-methyl-GABA and 2-hydroxy-GABA, but these agents are not completely specific in their inhibitory effects.
- Site 5: Metabolism:** GABA is metabolized primarily by transamination by GABA-transaminase (GABA-T), which appears to be localized primarily in mitochondria. Amino-oxyacetic acid, gabaculine, and acetylenic GABA are effective inhibitors of GABA-T.

b- Stockage

- Il est mal connu. Il ne se ferait pas dans des vésicules.

c- Libération

- par un mécanisme classique calcium-dépendant.
- probablement soumise à un rétro-contrôle négatif exercé par les auto-récepteurs présynaptiques.

d- Inactivation

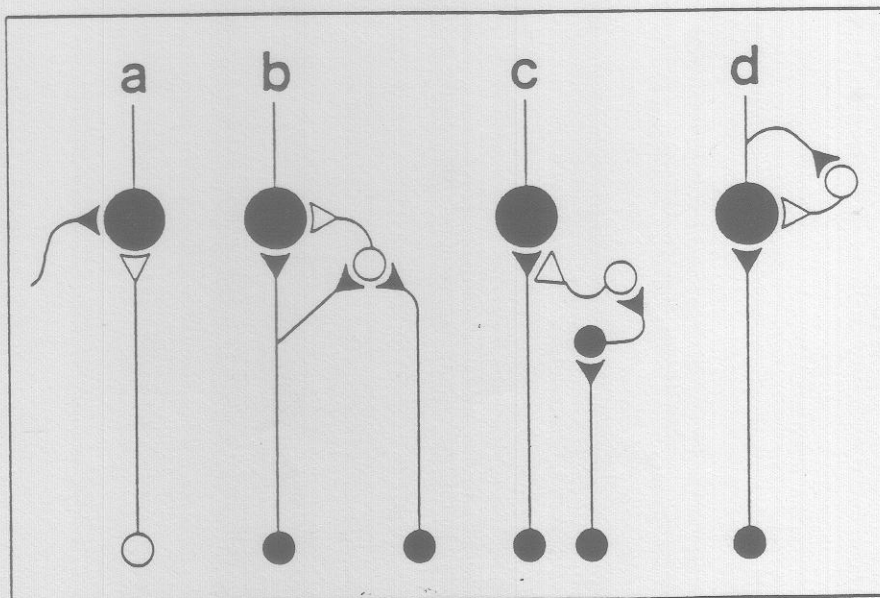
- Elle se fait : -par recapture (80%) par un système de transport actif transmembranaire au niveau des terminaisons nerveuses et des cellules gliales.
- par dégradation enzymatique en semi-aldéhyde succinique par l'intermédiaire de la GABA-transaminase (essentiellement mitochondriale), enzyme très ubiquitaire.

3) Les récepteurs GABA-ergiques

a- Localisation

- Sur des corps cellulaires (synapses axo-somatiques, cf. fig. ci-dessous, a-b-d) ou sur les dendrites (synapses axo-dendritiques)
- La stimulation de ces récepteurs est responsable d'inhibition post-synaptique.

- Sur des terminaisons synaptiques (synapses axo-axoniques) : (cf. fig. ci-dessous,c)
- La stimulation de ces récepteurs est responsable d'inhibition pré-synaptique.



(d'après Haefely, 1983)

Les neurones excitateurs sont en noir et les neurones inhibiteurs GABAergiques en blanc. (a), (b), (d) représentent une inhibition post-synaptique et (c) une inhibition pré-synaptique.

b- Différents types récepteurs GABA-ergiques

- Deux types de récepteurs GABA-ergiques ont été mis en évidence, les récepteurs GABA-A ou bicuculline-sensibles et les récepteurs GABA-B bicuculline-insensibles (fig. 6). Il existerait un troisième type (GABA-C) insensible à la bicuculline et au baclofène (agoniste GABA-B).

b1- Le récepteur GABA-A (cf. fig. 7)

• *Structure* : la forme active semble être un complexe supramoléculaire d'organisation pentamérique ($\alpha_2, \beta_2, \gamma^2$) ou ($\alpha_2, \beta_2, \delta$) qui comporte :

-un site de liaison du GABA, localisé sur la sous-unité β

-l'ionophore chlore

-différents sites de liaison (cf. fig 8) parmi lesquels :

* le site de liaison des benzodiazépines (BZD), localisé sur la sous-unité α . La présence de la sous-unité γ^2 serait nécessaire à l'effet modulateur exercé par les BZD,

* le site de liaison de la picrotoxine,

* le site de liaison des barbituriques couplé au ionophore chlore.

• *Localisation* : principalement postsynaptique sur les corps cellulaires.

Le récepteur GABA-A est directement couplé à un canal chlore. La libération du GABA dans la fente synaptique et sa liaison sur ce récepteur conduit à l'ouverture de l'ionophore chlore. Le neurone portant ce récepteur devient donc hyperpolarisé et hyposensible aux afférences excitatrices.

Il existe des interactions allostériques entre le site de liaison du GABA et les différents autres sites du récepteur GABA A.

• *Site de liaison du GABA* :

- il existe deux populations de récepteurs GABA-A : ceux possédant un site du GABA à haute affinité (K_D de l'ordre de 1nM), et ceux possédant un site à basse affinité pour le GABA (K_D de l'ordre de 10 à 100 nM). Cependant, il est aussi possible que ces sites ne représentent que deux états conformationnels différents d'un même récepteur.

- Le site à basse affinité semble être un site de liaison préférentiel pour les antagonistes, par lequel il est généralement admis que le GABA exerce son action physiologique.

- Agonistes et antagonistes directs : cf. tableau IV.

• *Site de liaison des BZD* : correspondant aux les sites "centraux" (neuronaux; eux-mêmes subdivisés en trois sous groupes) responsables des propriétés pharmacologiques des BZD en relation avec le récepteur GABA A. (Il existe aussi des sites "périphériques" (gliaux) non reliés au récepteur GABA A, pharmacologiquement différents des premiers).

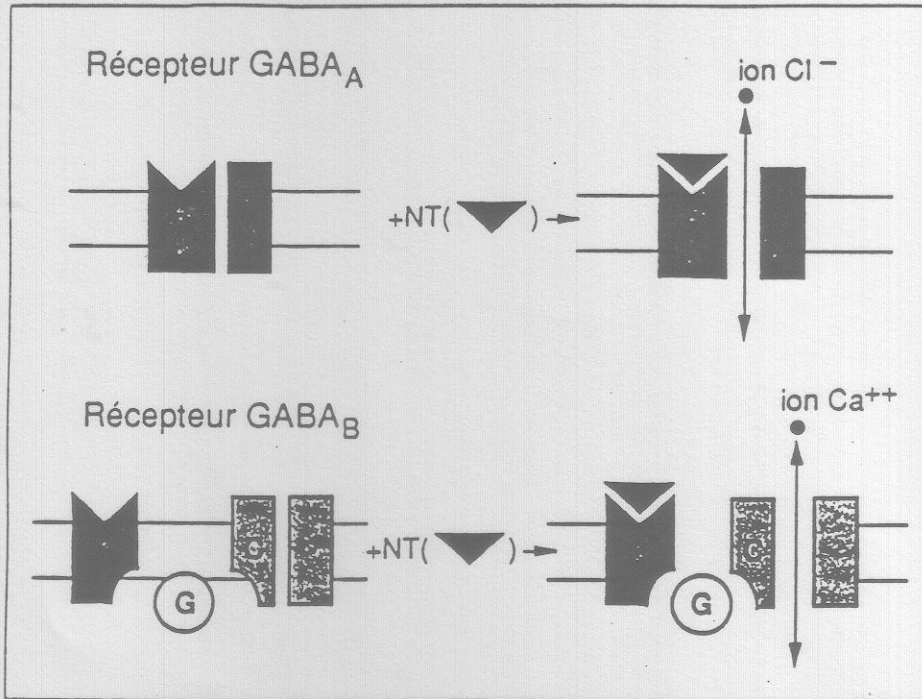
- Les BZD facilitent la transmission GABA-ergique sans avoir de propriétés GABA-mimétiques : l'action des BZD nécessite la présence du GABA; elles agissent comme des agonistes indirects du récepteur GABA-A. Les BZD transforment le récepteur du GABA-A en le rendant fonctionnel par inhibition d'une protéine modulatrice : la GABA-moduline. Cependant seuls les récepteurs à basse affinité pour le GABA ($K_D = 0,1 \mu M$) sont concernés. Les autres sites de liaison du GABA ($K_D = 10 \text{ nM}$) ne semblent pas être modulables.

- Il existe aux moins deux récepteurs GABA A distincts ayant des sites BZD différents (BZ₁ et BZ₂).

- Il existe des agonistes inverses du site BZD qui induisent une diminution de la transmission GABA-ergique (induisent une diminution de la fixation du GABA et de l'ouverture de canal chlore).

NB : Certains agonistes inverses de structures non benzodiazépiniques telles que les β -carbolines-3-carboxylates ou les cyclopyrrolones (zopiclone et suriclone) semblent agir sur certains domaines du site BZD, différents de ceux où se fixent les BZD .

- Agonistes et antagonistes indirects (cf. tableau IV).



Les récepteurs GABA_A et GABA_B. Récepteur GABA_A : le récepteur (R) et le canal ionique (C) font partie de la même molécule. Le neurotransmetteur (NT), une fois fixé sur cette molécule, ouvre le canal ionique. Récepteur GABA_B : le récepteur est couplé au canal ionique par l'intermédiaire d'une protéine G.

Fig. 6 (d'après Bacon et Viennot, 1990).

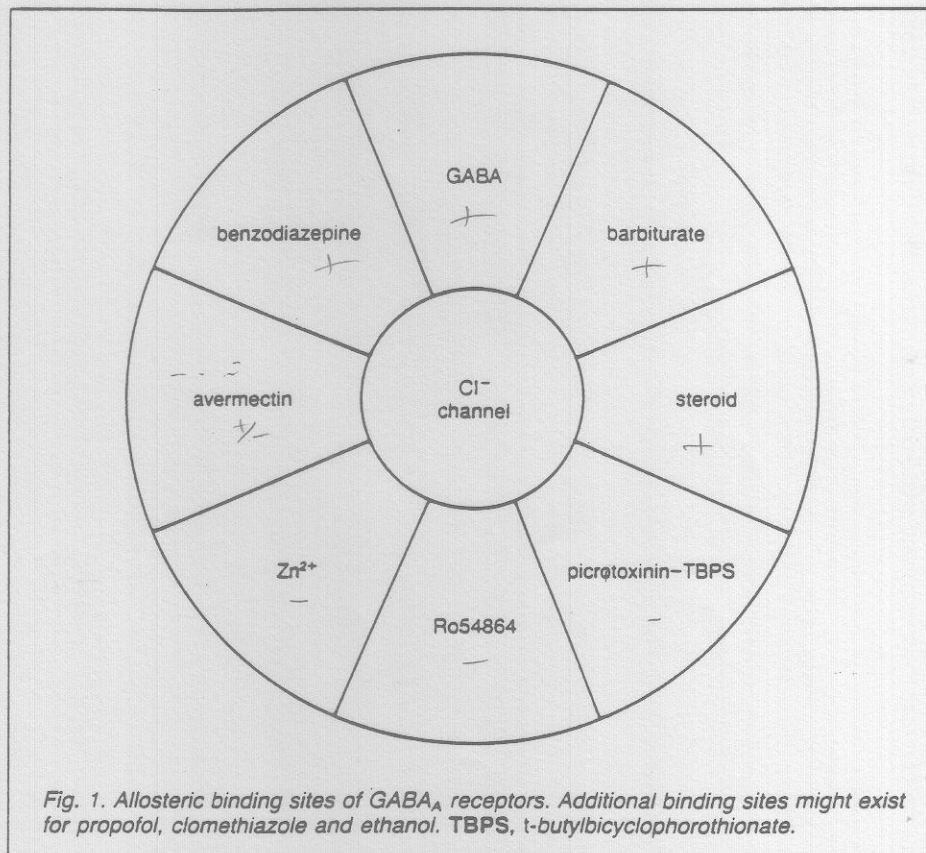


Fig. 1. Allosteric binding sites of GABA_A receptors. Additional binding sites might exist for propofol, clomethiazole and ethanol. TBPS, t-butylbicyclophorothionate.

Fig. 7 (d'après Sieghart, 1987).

GABA receptors

Nomenclature	GABA _A		GABA _B
	competitive site	benzodiazepine modulatory site	
Selective agonists	isoguvacine muscimol	flunitrazepam zolpidem abecarnil (partial agonist)	L-baclofen 3-aminopropylphosphinic acid 3-aminopropylmethylphosphinic acid
Inverse agonists		DMCM Ro194603	
Selective antagonists	bicuculline (6.0) SR95531	flumazenil ZK93426	saclofen (5.3) CGP35348 (5.0) CGP558451.2
Radioligands	[³ H]muscimol [³ H]SR95531	[³ H]flunitrazepam (2 nM) [³ H]zolpidem (7 nM) [³ H]flumazenil (0.9 nM)	[³ H]L-baclofen [³ H]3-aminopropylphosphinic acid
Predominant effectors	int. Cl ⁻	modulates GABA _A -gated Cl ⁻ channel	cAMP↓ K ⁺ channel↑ (G) Ca ²⁺ channel↓ (G)
Gene	multisubunit*: <i>gabral1 - gabra6; gabra1 - gabra3; gabrg3; gabrd</i>		-
Structural information	located on β-subunit (n _H = 2) 423-517 aa rat	α subunit determines ligand recognition; γ subunit appears to be an absolute requirement for allosteric modulation†	-

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

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

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

• **Site de la picrotoxine ou du t-butylbicyclophorothionate (TBPS) :** étroitement lié au canal Cl^- . Les agents convulsivants qui se fixent sur ce site semblent réduire directement la conductance aux ions Cl^- en empêchant l'entrée du Cl^- dans le canal. Les composés qui facilitent la transmission GABA-ergique (BZD, barbiturates etc.) diminuent allostériquement la fixation de la picrotoxine ou du TBPS sur leur site. Inversement, les composés qui diminuent l'efficacité du GABA (β -carbolines) favorisent la fixation de la picrotoxine ou du TBPS sur ce site.

• **Site de fixation des barbituriques :** les barbituriques hypnotiques tels que le pentobarbital augmentent l'action du GABA en augmentant le temps d'ouverture du canal. A fortes concentrations ils sont capables d'augmenter la conductance des ions Cl^- en l'absence du GABA.

• **Site de fixation des stéroïdes :** la fixation des stéroïdes (sur un site qui leur serait propre ou sur le site des barbituriques) facilite la transmission GABA-ergique en augmentant la durée du temps d'ouverture du canal. De plus, ils augmentent la fixation du GABA et des BZD et diminuent celle de la picrotoxine ou du TBPS sur leurs sites respectifs.

• **Site de l'ivermectine B_{1a} (AVM) :** site distinct des sites GABA, BZD, barbiturate et TBPS-picrotoxine. La relation possible de ce site avec celui du Ro54864 ou des stéroïdes n'a pas encore été étudiée.

- l'AVM augmente ou diminue la liaison du GABA et des BZD. Elle augmente celle du TBPS.

- la fixation de l'AVM est modulée par les agonistes et antagonistes du récepteur GABA A de façon Cl^- dépendante.

• **Site du Ro54864 :** le Ro54864, dérivé chloré du diazépam, possède des propriétés convulsivantes antagonisées par les barbituriques et les BZD.

- site indépendant des sites BZD et GABA.

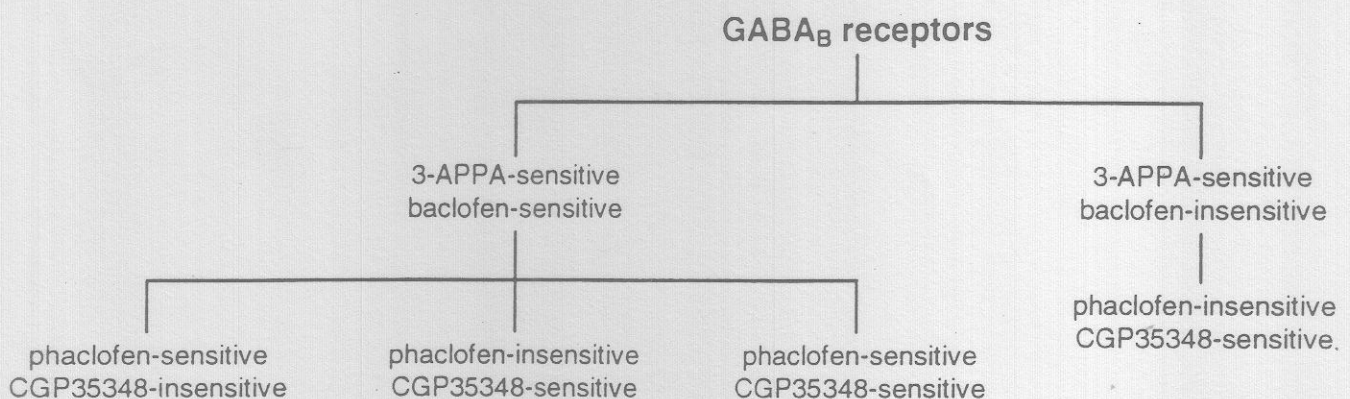
- le Ro54864 augmente la fixation du TBPS, effet modulé par le GABA et antagonisé par le PK11195 qui potentialise les effets des agonistes du site du GABA

• **Site du Zn^{++} :** Le Zn^{++} diminue l'effet du GABA. Ce site ne serait pas présent dans tous les récepteurs GABA A.

• **NB :** les ions Cl^- modulent l'activité des différents sites du récepteur GABA A.

b2- Le récepteur GABA-B (cf. fig. 6)

• Classification :



Schematic representation of multiple GABA_B receptors.

d'après Bonanno et Raiteri (1993).

- Couplé, via une protéine G, à des canaux ioniques (Ca^{++} et K^+ ; cf. fig. 6), caractéristiques moins bien connues que celle du récepteur GABA-A (moins nombreux dans le SNC que les récepteurs GABA-A).
- Agonistes et antagonistes : cf. tableau IV et fig. ci-dessous.
- Le récepteur GABA-B n'est que faiblement activé par les agonistes GABA-A tel que le muscimol.
- Localisation pré-synaptique (contrôle de la libération de nombreux NT tels que le GABA, glutamate, NA, DA, 5HT, somatostatine) ou post-synaptique. (induction d'IPPS).
- Non modulé par les benzodiazépines ni par les barbituriques. Non associé à l'ionophore chlore et insensible à la bicuculline.
- Rôles fonctionnels : cf. tableau V et fig 9, 10).

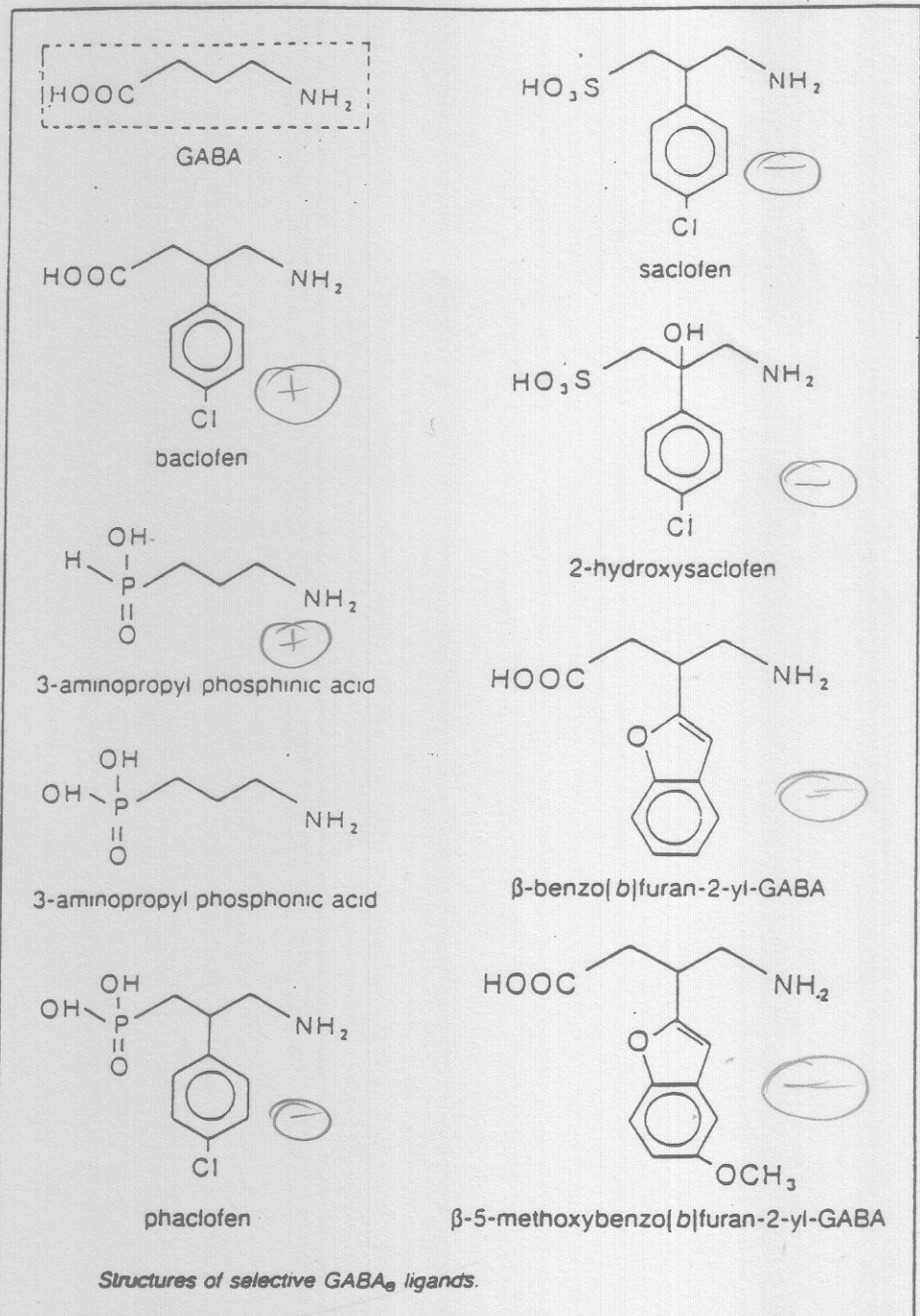


Fig. 8, (d'après Bowery, 1989).

Inhibitory action of baclofen on bronchospasm, airway microvascular leakage and cough

Pulmonary response	Stimulant	Neurotransmitters, nerves or mediators involved in response	Inhibition by baclofen (ED ₅₀ , mg kg ⁻¹)
Bronchospasm	CNS stimulation	acetylcholine	5 (i.v.)
	vagal nerve stimulation	acetylcholine	2 (i.v.)
	vagal nerve stimulation	tachykinins	0.1 (i.v.)
	intravenous nicotine	tachykinins	1 (i.v.)
	anaphylaxis	histamine, leukotrienes, prostaglandins	1 (i.p.)
Airway microvascular leakage	vagal nerve	tachykinins	2 (i.v.)
	intravenous nicotine	tachykinins	2 (i.v.)
Cough	aerosolized capsaicin (guinea-pigs)	pulmonary C-fibres, irritant receptors	0.2 (s.c.)
	mechanical irritation of trachea (cats)	irritant receptors	0.6 (i.v.)

Tableau V, (d'après Chapman et al., 1993), modifié.

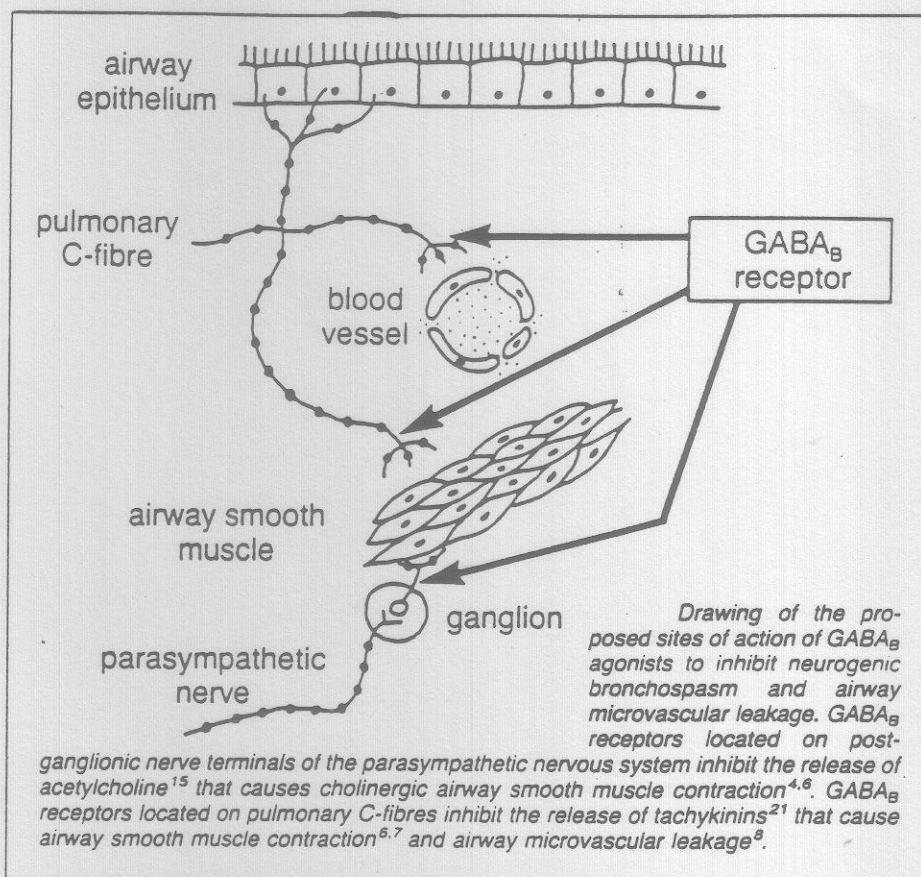


Fig. 9, (d'après Chapman et al., 1993).

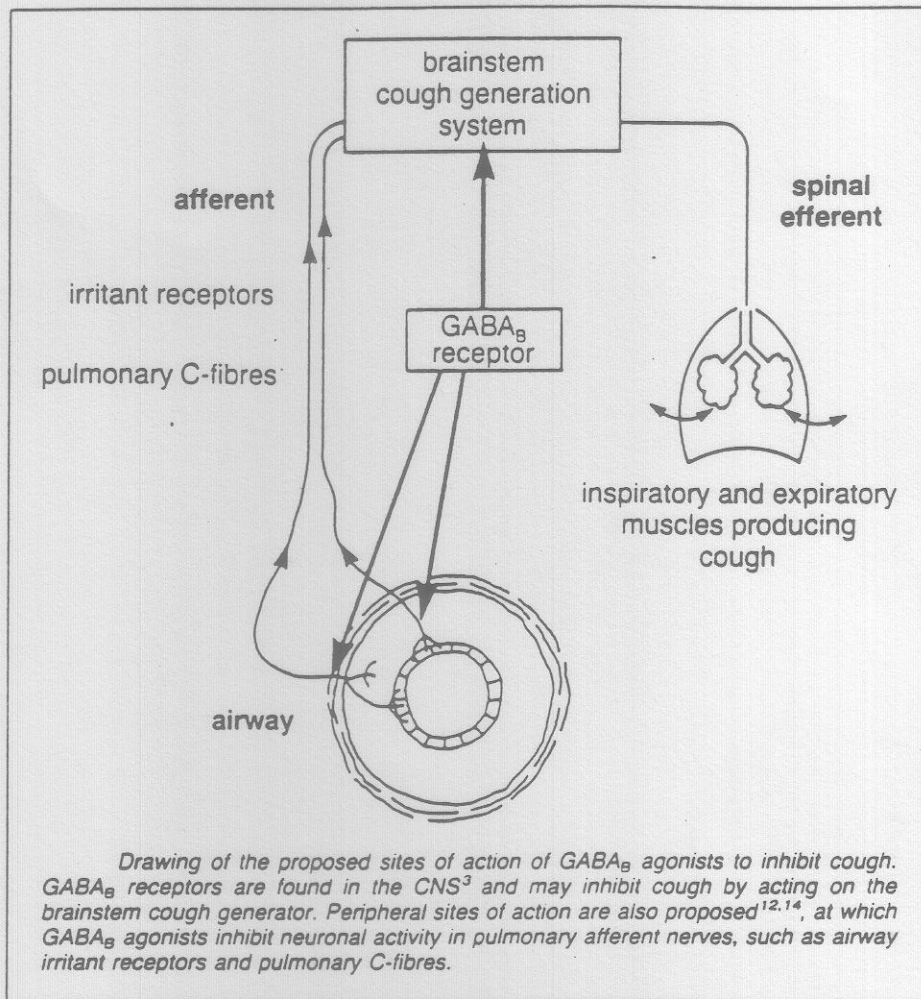


Fig. 10, (d'après Chapman et al., 1993).

4) Implications physiopathologiques des neurones GABA-ergiques (cf tableau VI)

a- Au niveau cérébral

- Chorée de Huntington : on note une dégénérescence des neurones GABA-ergiques du striatum qui normalement inhibent les neurones DA-ergiques de la substantia nigra.

- Epilepsie : les agents pharmacologiques qui interrompent la transmission GABA-ergique sont connus pour être de puissants agents convulsivants; de même les produits qui facilitent la transmission GABA-ergique sont anticonvulsivants chez l'animal. Il est probable que l'efficacité thérapeutique des molécules GABA-ergiques dans l'épilepsie soit due plus à un renforcement général des systèmes inhibiteurs permettant d'interrompre la propagation de la crise qu'à la restauration du déficit GABA-ergique au niveau du foyer épileptogène.

b- Au niveau médullaire

- Etat de spasticité : un déficit de la transmission GABA-ergique pourrait être en relation avec l'hypertonie musculaire rencontrée dans certaines affections comme la sclérose en plaques.

II- EXEMPLES DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DU GABA

1) Drogues modifiant la synthèse du GABA

a- Drogues diminuant la synthèse du GABA

- Ce sont en fait les **inhibiteurs de la GAD**. Ils n'ont pas d'intérêt thérapeutique. Utilisés en pharmacologie expérimentale pour créer des modèles d'épilepsie.

b- Drogues augmentant la synthèse du GABA

- Les drogues qui diminuent la transmission DA-ergique. Ex : la 6-OH DA induit une augmentation de l'activité de la GAD. Les NL augmentent la concentration du GABA dans le striatum.

2) Drogues modifiant la libération du GABA

- La **toxine tétanique** inhibe la libération du GABA, entraînant un état de spasticité maximal.

- Les **agonistes des récepteurs GABA-ergiques pré-synaptiques** la diminuent aussi.

- Les **agonistes DA-ergiques** augmentent la libération striatale du GABA par stimulation des récepteurs D1 alors qu'ils la diminuent par stimulation des récepteurs D2.

3) Drogues modifiant la recapture du GABA

a- Drogues inhibant la recapture du GABA

- L'**acide nipécotique** est un inhibiteur des recaptures neuronale et gliale du GABA.

- **β alanine, 3 hydroxy GABA** sont des inhibiteurs de la recapture gliale du GABA.

Table 1. Psychopharmacology of GABA synapses: update 1989

<i>Preclinical Findings</i> (Systemic route)	<i>Pathological Condition:</i> Prediction	<i>Clinical Findings</i>	<i>Drugs used in man</i>
GABA mimetics exert a low dose potentiation and a higher dose inhibition of DA synaptic function	<i>Parkinson's disease</i> Exacerbate P.D. Biphasic effect on L-DOPA effect and AIMs	= Park. D. ↑ L-DOPA on-time ↓ severity off-time = L-DOPA AIMs	Progabide
GABA mimetics exert a biphasic effect on neuroleptic activity. Apomorphine climbing is resistant to GABA mimetics. DA neurons terminate on GABA neurons in the N.Acc. and septum	<i>Schizophrenia</i> Antipsychotic effect or potentiation of neuroleptic action	Inactive or slight exacerbation of psychosis. Enhanced neuroleptic-induced parkinsonism	Muscimol Progabide THIP GVG Baclofen VPA
GABA mimetics block neuroleptic activation of DA neurons and prevent/reverse DA receptor supersensitivity	<i>Tardive Dyskinesia</i> Antidyskinetic effect	↓ Dyskinesia in a in a high % of patients	Muscimol Progabide THIP GVG GAG
GABA mimetics have a wide anticonvulsant profile. GABA dysfunction leads to convulsions. A deficit in GABA _A synaptic function is observed in animal models and human epilepsy	<i>Epilepsy</i> Antiepileptic action	Increasing GABA _A , A + B function is antiepileptic	VPA Progabide GVG Barbiturates
GABA _{A, B} mimetics decrease rigidity, hyperreflexia and spasticity in animal models	<i>Spasticity</i> Antispastic action	Decrease of spasticity and hyperreflexia	Baclofen Progabide BZDs
GABA agonists exhibit analgesic actions in some animal models and potentiate opiates	<i>Pain</i> Analgesic	THIP shows variable activity. Baclofen is active in trigeminal neuralgia	THIP Baclofen
Antagonism within the GRSC increases learning and retention; indices of GABA function are low in brains and CSF of Alzheimer's patients	<i>Dementia</i> Preclinical results too scanty and variable	Preliminary results indicate enhanced vigilance with a partial ω antagonist	ZK 93426
GABA mimetics are active in behavioral models of depression. Antidepressants and ECT upregulate GABA _B receptors. GABA _B and adrenergic receptors comodulate adenylate cyclase and PI turnover	<i>Depression</i> Antidepressant effect	GABA _{A+B} agonists equal to tricyclics	Fengabine Progabide

- L'**ACHC** (acide cyclohexane carboxylique) et le **DABA** (acide diaminovalérique) sont des inhibiteurs de la recapture neuronale du GABA.

b- Drogues augmentant la recapture du GABA

- L'**homotaurinate de calcium** (**AOTAL**) augmenterait le nombre des sites de recapture du GABA. Il vient d'être proposé dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique.

4) Drogues inhibant la dégradation enzymatique du GABA

- Certains inhibiteurs ne sont pas spécifiques de la GABA-transaminase tel l'**isoniazide** qui inhibe également la glutamate décarboxylase par l'intermédiaire du phosphate de pyridoxal.

- D'autres inhibiteurs sont plus spécifiques comme le **γ -vinyl GABA**, le **γ -acétylenic-GABA**, la **l-cyclosérine** (cette dernière semble prometteuse dans le traitement de l'épilepsie apparaissant dans le stade terminal de la maladie d'Alzheimer), le **valproate de Na⁺ = DEPAKINE** (NB : ce composé utilisé comme anti-épileptique serait plutôt un inhibiteur de la SSA-DH) ou le **vigabatrin (SABRIL)** utilisé dans les épilepsies sévères de tous types, rebelles aux traitements habituels.

III- EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS GABAERGIQUES

1) Agonistes du récepteur GABA A

a- Agonistes directs

- Les agonistes directs du récepteur GABA-A se lient sur le site de reconnaissance du GABA et maintiennent le canal chlore en position ouverte. Ces substances déplacent le ³H GABA de ses sites de fixation.

- Le GABA n'est pas utilisé en tant que tel car il ne passe pas la BHE; on a donc essayé de synthétiser des molécules plus lipophiles. Parmi les composés les plus importants on compte :

le **muscimol** (produit toxique passant mal la BHE) utilisé en pharmacologie expérimentale,

le **progabide*** (GABRENE) possède aussi des propriétés agonistes du récepteur GABA-B

* cette molécule utilisée comme anti-épileptique est réservée aux épilepsies rebelles aux autres traitements car elle est hépatotoxique. Elle serait plutôt un inhibiteur de la SSA-DH.

- il existe aussi des agonistes partiels.

b- Agonistes indirects

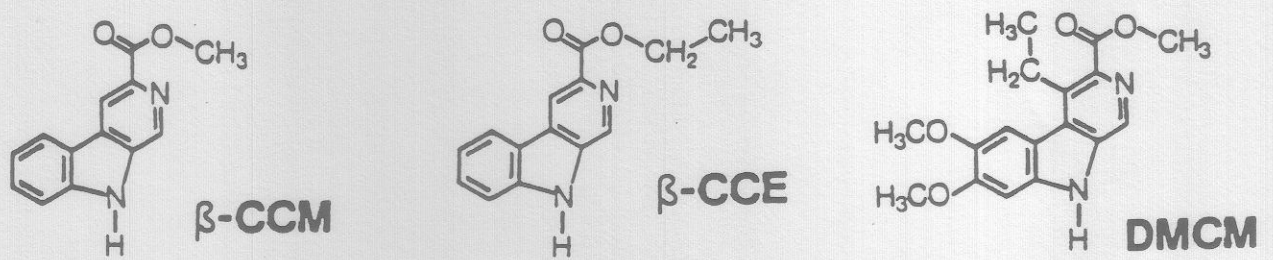
a1- Agonistes indirects agissant au niveau du site des benzodiazépines

• les benzodiazépines (cf. fig. 11a et tableau VII) :

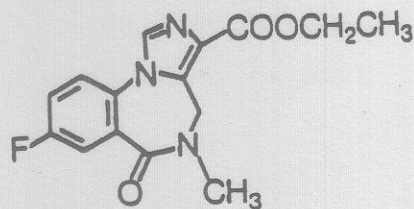
- ce sont des molécules très utilisées en thérapeutique psychiatrique et en médecine générale. Elles sont sélectionnées sur des critères de "binding".



- Fig. 11a : Structures de quelques benzodiazépines : **chlordiazépoxyde** (LIBRIUM), **diazépam** (VALIUM), **nitrazépam** (MOGADON).



- Fig 11 b : Structures de 3 dérivés β -carboline-3 carboxylates;



- Fig. 11 c : Structure d'un antagoniste des β -carboline : le **flumazénil** (ANEXATE).

Les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques

DCI	Nom de spécialité
Alprazolam	Xanax [®]
Bromazépam	Lexomil [®]
Chlordiazépoxyde	Librium [®]
Clobazam	Urbanyl [®]
Clorazépate	Tranxène [®]
Clotiazépam	Véatran [®]
Diazépam	Valium [®] , Novazane [®]
Loflazépate	Victan [®]
Lorazépam	Témesta [®]
Modazépam	Nobrium [®]
Nordazépam	Nordaz [®] , Praxidium [®]
Oxazépam	Séresta [®]
Prazépam	Lysanxia [®]
Tofisopam	Sériel [®]

Propriétés pharmacologiques des benzodiazépines et leurs indications thérapeutiques.

Propriétés pharmacologiques	Indications thérapeutiques
Effets anti-conflit, anti-frustration, désinhibiteurs	anxiété état de stress
Effets anticonvulsivants	épilepsie névralgie du trijumeau
Effets sédatifs	agitation, état d'excitation troubles du sommeil syndromes de sevrage
Effets myorelaxants	spasmes musculaires d'origine neurologique tétanos

Tableau VII, (modifié d'après Ollat, 1989).

- la liaison des BZD classiques à leur site engendre une modification de conformation du récepteur GABA-A qui facilite l'activité post-synaptique du GABA.

- on note une très bonne corrélation entre la puissance d'une molécule mesurée par des études de "binding" sur tissu animal et sa posologie en thérapeutique.

- ces molécules ont des propriétés sédatives, anxiolytiques, anti-épileptiques et myorelaxantes (cf. tableau VII). Elles potentialisent les effets de l'alcool et sont responsables d'amnésie antérograde.

• Cyclopyrrolones : Imovane (ZOPICLONE) hypnotique.

• Imidazopyridine : zolpidem (STINOX) hypnotique, alpidem (ANANXYL) anxiolytique, retiré du marché fin 93.

• Agonistes partiels (cf. 12) :

- ils ont moins d'effets secondaires que les agonistes (dépression respiratoire, fonctions cognitives, interactions avec l'alcool, tolérance).

• Agonistes inverses : diminuent les effets du GABA.

- leur liaison avec le récepteur des BZD induit une modification de conformation différente de celle provoquée par les substances "BZD-like". Dans cette conformation, le GABA ne peut se fixer sur son récepteur GABA-A (cf. fig. 13). Il n'existe aucun autre exemple de 2 effets opposés médiés par le même site récepteur.

- ces substances ont des propriétés opposées à celles des BZD : effet convulsivant, anxiogène et promnésiant.

- ex : esters de la β -carboline-3-carboxylate (cf fig. 11b)

* β -CCM (méthyl β -carboline 3 carboxylate)

* β -CCE (éthyl β -carboline 3 carboxylate)

* DMCM (méthyl 6,7 diméthoxy 4 éthyl β -carboline 3 carboxylate)

- le RO 15 4513 qui paraît agir par ce mécanisme semble capable d'inhiber l'influence de l'alcool sur le comportement (agoniste inverse partiel).

a2- Agonistes indirects agissant sur le site des barbituriques

• Les barbituriques ont un effet agoniste en favorisant l'ouverture du canal chlore. Ils n'ont cette propriété qu'à fortes doses ce qui n'explique qu'en partie leur effet anti-épileptique.

• Existence d'agonistes partiels.

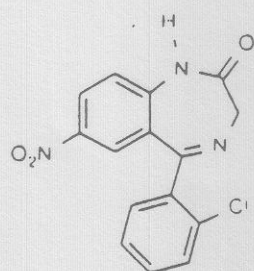
2) Antagonistes du récepteur GABA A

a-Antagonistes directs

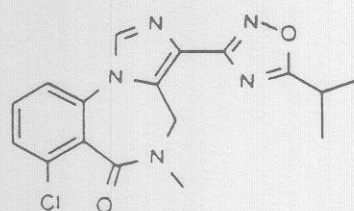
- Les antagonistes agissant sur le site de reconnaissance du GABA dont le type est la bicuculline bloquent tous les effets des agonistes; ils constituent surtout des outils pharmacologiques car ils possèdent un puissant pouvoir convulsivant.

b-Antagonistes indirects agissant sur le site des BZD

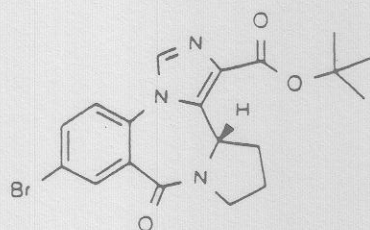
- Dans la plupart des cas, n'influencent pas directement le flux des ions Cl^- mais antagonisent les effets des agonistes et agonistes inverses du sites des BZD (cf. fig. 13) :



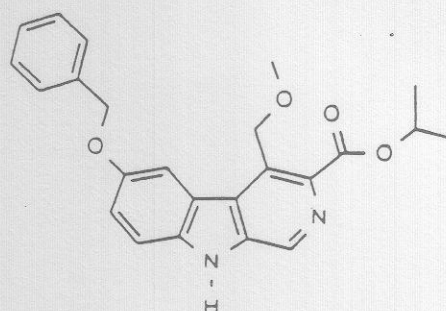
clonazepam



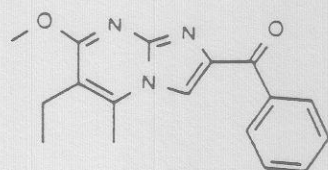
FG8205



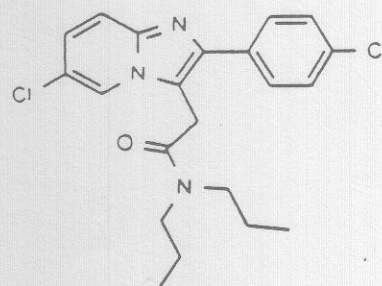
bretazenil (Ro166028)



abecarnil (ZK112119)



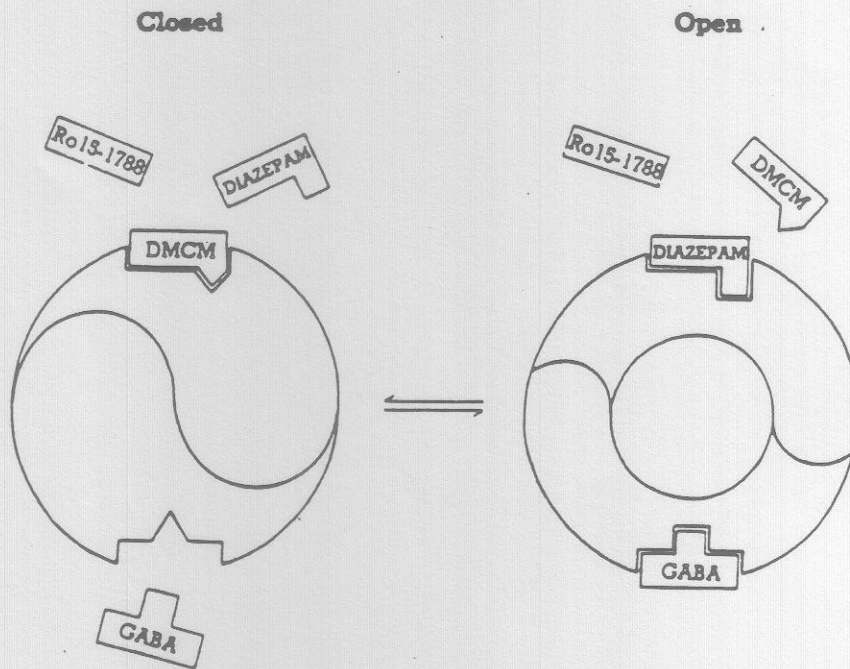
divaplon (RU32698)



alpidem

Structural formulae of benzodiazepine receptor partial agonists

Fig. 12, (d'après Haefely et al., 1990).



Cooperative interactions between drugs at the benzodiazepine receptor-GABA receptor-chloride channel complex. The model proposes that the complex exists in equilibrium between two interconvertible conformations of the chloride channel, open and closed. In the absence of ligands, the complex relaxes into the closed state. GABA and diazepam bind selectively to the open state of the channel complex whereas DMCM binds selectively to the closed state. The benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 has equal affinity for open and closed conformations.

Fig. 13 : Illustration du concept d'agoniste inverse (d'après Ehlert, 1986).

ainsi le RO 15-1788 (flumazénil, ANEXATE, cf. fig. 11c) bloque les effets proconvulsivants induits par les β -carbolines et, sur le même modèle, bloque l'effet anticonvulsivant du diazépam. Cette molécule n'a pas d'activité intrinsèque et bloque donc aussi bien les effets des agonistes que ceux des agonistes inverses. L'intérêt thérapeutique de telles molécules n'est pas négligeable : réversibilisation d'une anesthésie par les BZD, intoxication aux BZD.

c- Antagonistes indirects agissant sur le site du Ro5464

- Le PK11195 empêche les effets (+) du Ro5464 sur la fixation du TBPS et potentialise les effets électrophysiologiques des agonistes du site du GABA tel que le muscimol.

3) Agonistes du récepteur GABA-B (cf. fig. 8)

- Le baclofène (LIORESAL) ou parachlorophényl GABA est utilisé en thérapeutique comme antispastique dans les spasticités d'origine médullaire.

- La même indication est aussi proposée pour le progabide (GABRENE).

- Les agonistes GABA B ont un intérêt thérapeutique potentiel comme antitussif et antiasthmatique.

4) Antagonistes du récepteur GABA-B (cf. fig. 8)

• Saclofen, Hydroxysaclofen.

• Intérêt dans les troubles de mémoire et d'apprentissage, dans le traitement des absences du petit mal et de certaines dépressions.

B/ PHARMACOLOGIE DE LA TRANSMISSION PAR LES ACIDES AMINES EXCITATEURS (AAE)

L'acide glutamique (GLU), l'acide aspartique et les aA apparentés sont considérés comme des NT excitateurs appartenant à un même système fonctionnel au sein du SNC. La majorité des synapses du SNC utilisent les AAE comme NT.

I- NEUROBIOLOGIE

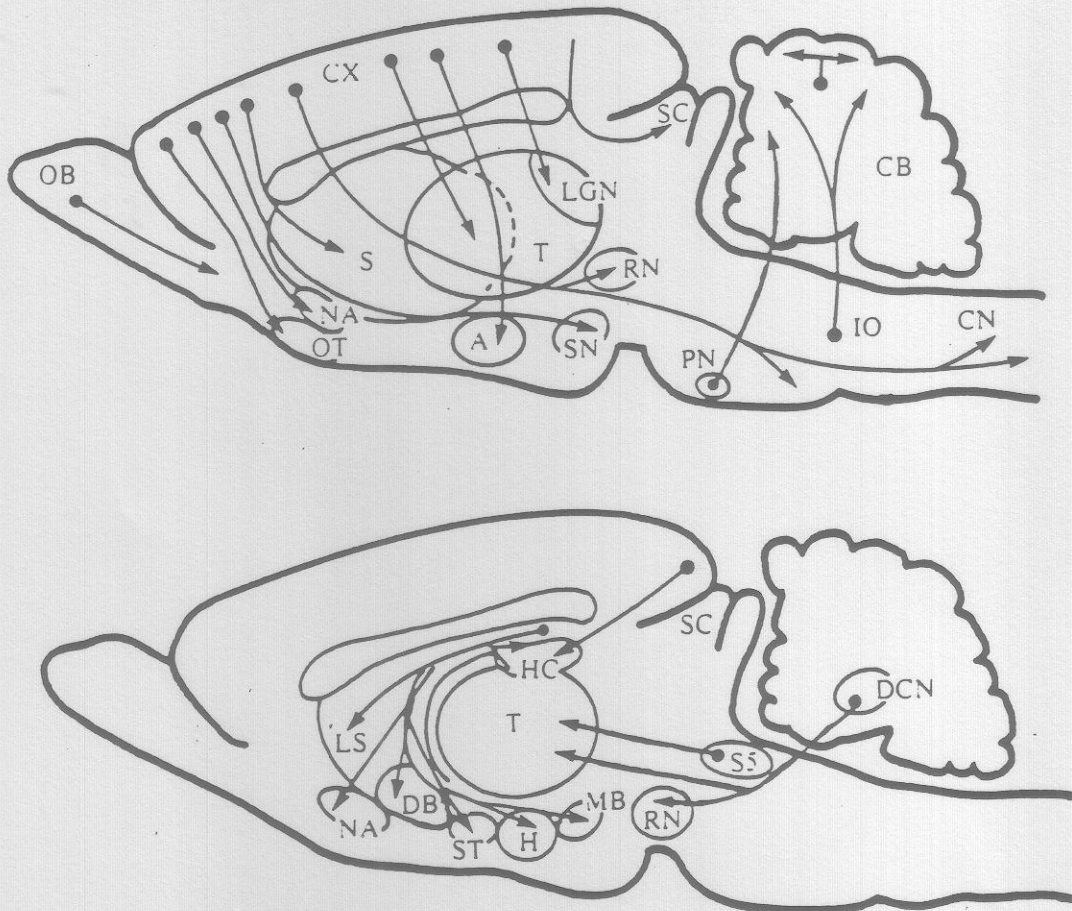
1) Localisation

a- Mise en évidence expérimentale

• Par immunohistochimie, l'utilisation d'anticorps dirigés contre le glutamate lui-même semble l'approche la plus prometteuse.

b- Au niveau du système nerveux central

• Il existe des voies descendantes issues des cellules pyramidales de l'hippocampe et du cortex se projetant sur l'hypothalamus, le striatum, le thalamus et différents noyaux du brainstem (cf. fig. 14)



Some pathways proposed to use acidic amino acid transmitters in the mammalian brain: (A) amygdala; (CB) cerebellum; (CN) cuneate nucleus; (CX) cerebral cortex; (DB) nucleus of the diagonal band; (DCN) deep cerebellar nuclei; (H) hypothalamus; (HC) hippocampus; (IO) inferior olive; (LGN) lateral geniculate nucleus; (LS) lateral septum; (MB) mammillary body; (NA) nucleus accumbens; (OB) olfactory bulb; (OT) olfactory tubercle; (PN) pontine nuclei; (RN) red nucleus; (S) striatum; (SC) superior colliculus; (SN) substantia nigra; (ST) bed nucleus of the stria terminalis; (S5) spinal nucleus of nerve 5; (T) thalamus.

Fig. 14 (d'après Basic Neurochemistry, 1989).

c- Au niveau du système nerveux périphérique

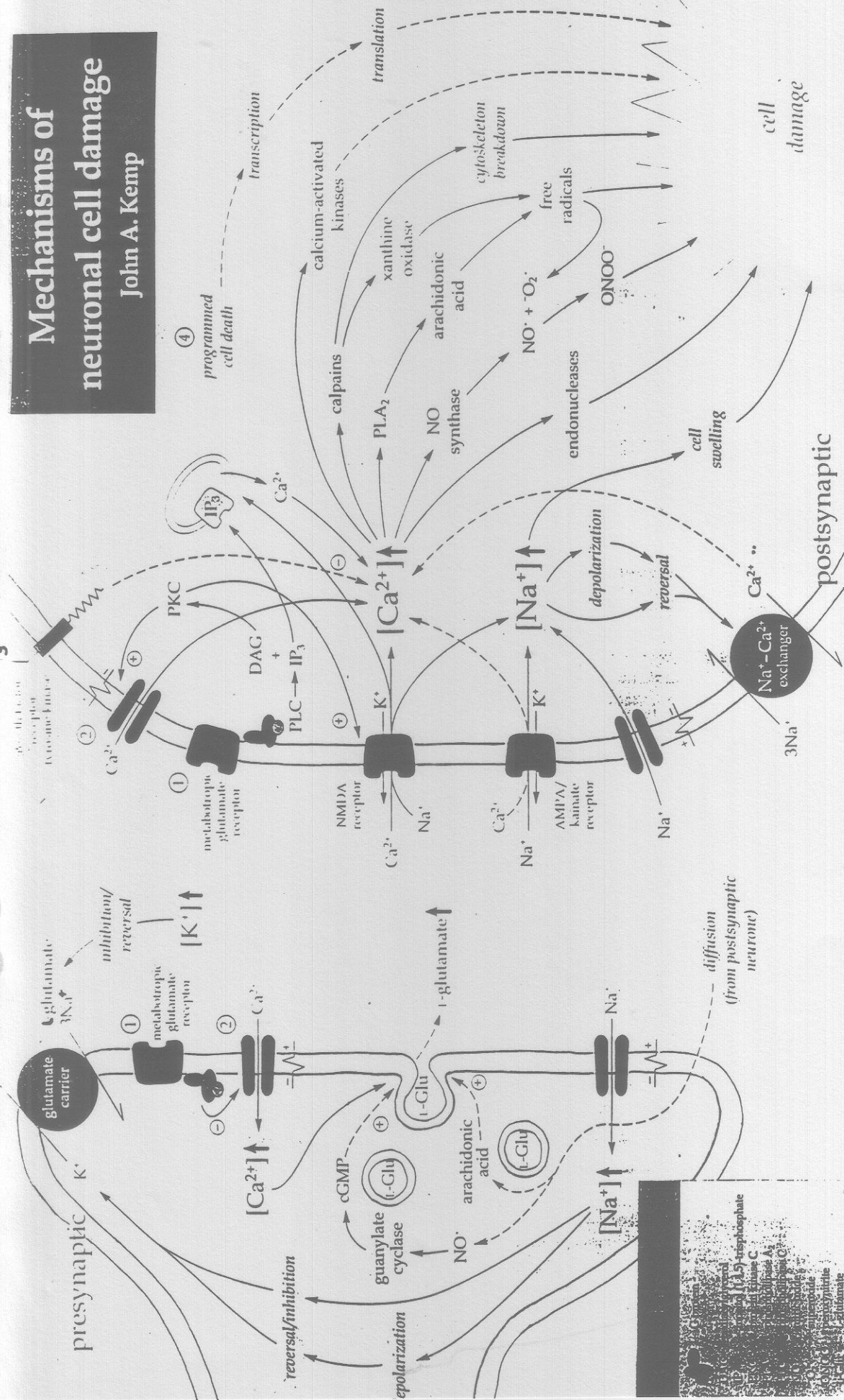
- Présence de GLU dans la moelle et plus spécialement dans la corne dorsale sensitive.
- le GLU coexiste avec la substance P dans les fibres C.

2) Physiopathologie

- Effet cytotoxique : (cf fig. page 35)
 - une stimulation de longue durée d'un neurone par l'acide glutamique entraîne la mort de ce neurone.
 - aA excitotoxiques : l'acide kainique et l'acide iboténique sont des neurotoxines détruisant les corps cellulaires.
 - une hyperactivité des aA excitateurs endogènes (==> destruction neuronale) semble être impliquée dans différentes maladies neurodégénératives : ischémies, chorée de

Mechanisms of neuronal cell damage

John A. Kemp

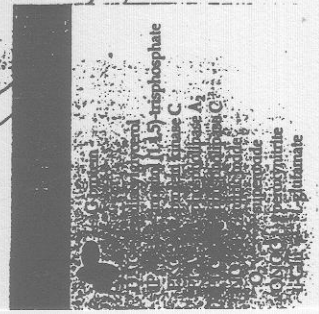


also be differentially located on the dendrites and soma of postsynaptic neurones.
 ③ It is not clear how growth factors exert their protective effects but it has been suggested that they 'stabilize' intracellular calcium concentrations.
 ④ Apoptosis may play a role in some forms of neuronal degeneration that occur following certain types of insults.

① Metabotropic glutamate receptors mGlu₁ and mGlu₂ couple to PLC whereas mGlu₃, mGlu₄, mGlu₆, and mGlu₇ are candidates for presynaptic inhibitory effects. All subtypes may have both pre- and postsynaptic effects.
 ② Different subtypes of calcium channels (for example, N, P and O but not L) may regulate glutamate release within different, and even the same, pathways. Different subtypes may

An increase in the concentration of extracellular l-glutamate and an associated loss of ionic homeostasis appear to be the major causes of the neuronal degeneration that results from a variety of acute pathological conditions, such as ischaemia.
 For most of the mechanisms illustrated, inhibition of any one of these has been claimed to reduce neuronal damage in various models *in vitro* and *in vivo*.

1994 RECEPTOR & ION CHANNEL NOMENCLATURE SUPPLEMENT
 J. A. Kemp, F. Hoffmann-La Roche AG, Pharma Division, Preclinical Research, Central Nervous System Department, CH-4002 Basel, Switzerland



- une hyperactivité des aA excitateurs endogènes (==> destruction neuronale) semble être impliquée dans différentes maladies neurodégénératives : ischémies, chorée de Huntington (cf. fig. 15), épilepsie, Parkinson, Alzheimer, démences de certaines régions du Pacifique semblent dues à l'absorption de neurotoxines agonistes des récepteurs NMDA.

• **Plasticité neuronale :** plasticité développementale
 plasticité synaptique

- LTP : potentialisation à long terme
= renforcement de l'efficacité synaptique. Phénomène existant dans certaines régions de l'hippocampe et de l'amygdale qui serait le support du stockage de l'information ==> impliqué dans l'apprentissage et la mémoire. Implication des récepteurs NMDA (cf. fig. 16) et des récepteurs métabotropiques.

- "Wind up" : cf fig. 17
chez un animal anesthésié on provoque l'activation des fibres C ==> stimulation des neurones sensitifs de la corne dorsale de la moelle. Si on enregistre l'activité électrique d'un de ces neurones on constate après un certain temps une augmentation dramatique de celle-ci. Cette augmentation est bloquée par des antagonistes glutamaergiques. Les AAE semblent donc jouer un rôle dans la transmission nociceptive.

• **Schizophrénie :** plusieurs hypothèses

- neurones DA exercent un contrôle inhibiteur sur la libération du GLU donc une augmentation de la transmission DA-ergique pourrait ==> une ↓ de la transmission GLU-ergique.
- une ↓ de stimulation des récepteurs GLU-ergiques qui exercent un contrôle inhibiteur sur la libération de la DA ==> ↑ de la transmission DA-ergique.
- l'acide glutamique et la DA agissent de façon indépendante sur l'inhibition GABA-ergique de la voie excitatrice thalamocorticale (cf. fig. 18)
- régulation génétique anormale des récepteurs NMDA
- développement anormal des neurones GLU-ergiques du cortex : en effet, on a observé une ↑ du binding de l'acide kaïnique et de l'aspartate chez des patients schizophrènes.

2) Métabolisme de l'acide glutamique

a- Synthèse (cf. fig. 19 et 20)

- Les acides glutamique et aspartique ne passent pas la BHE. Ils sont synthétisés dans l'encéphale à partir du glucose et autres précurseurs par différentes voies :
 - > réactions de transamination
 - > glutamine : précurseur majeur du glutamate nouvellement synthétisé
 - > α-cétoglutarate
 - > ornithine

b- Stockage

- Dans le SNC, le glutamate est présent dans trois compartiments :
 - extracellulaire
 - cytosolique
 - vésiculaire
- Assuré par un transporteur fonctionnant grâce à l'énergie d'une pompe à protons ATP dépendante qui est caractérisé par une faible affinité (1mM) et une grande spécificité (ne peut pas fixer l'aspartate).

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

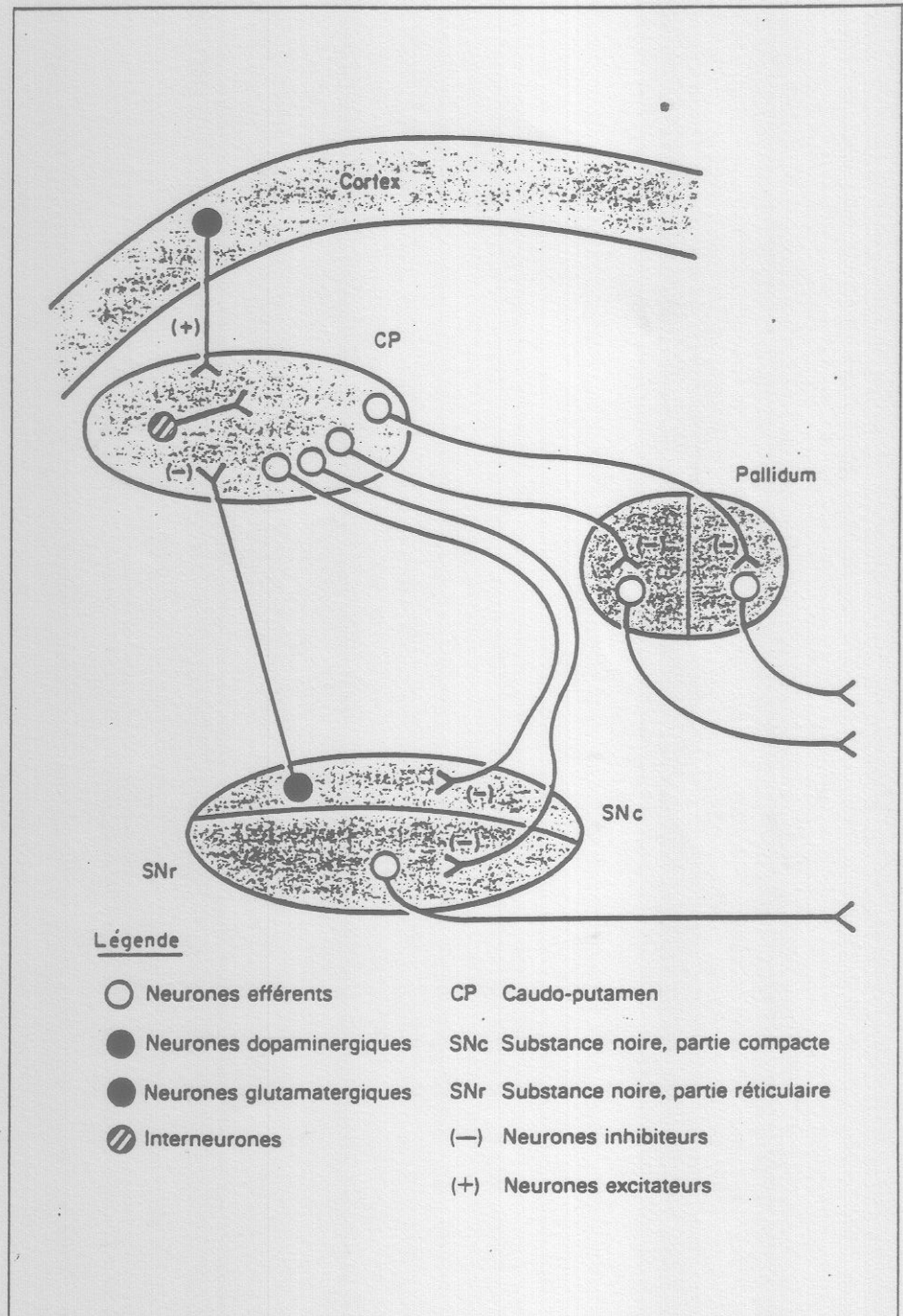
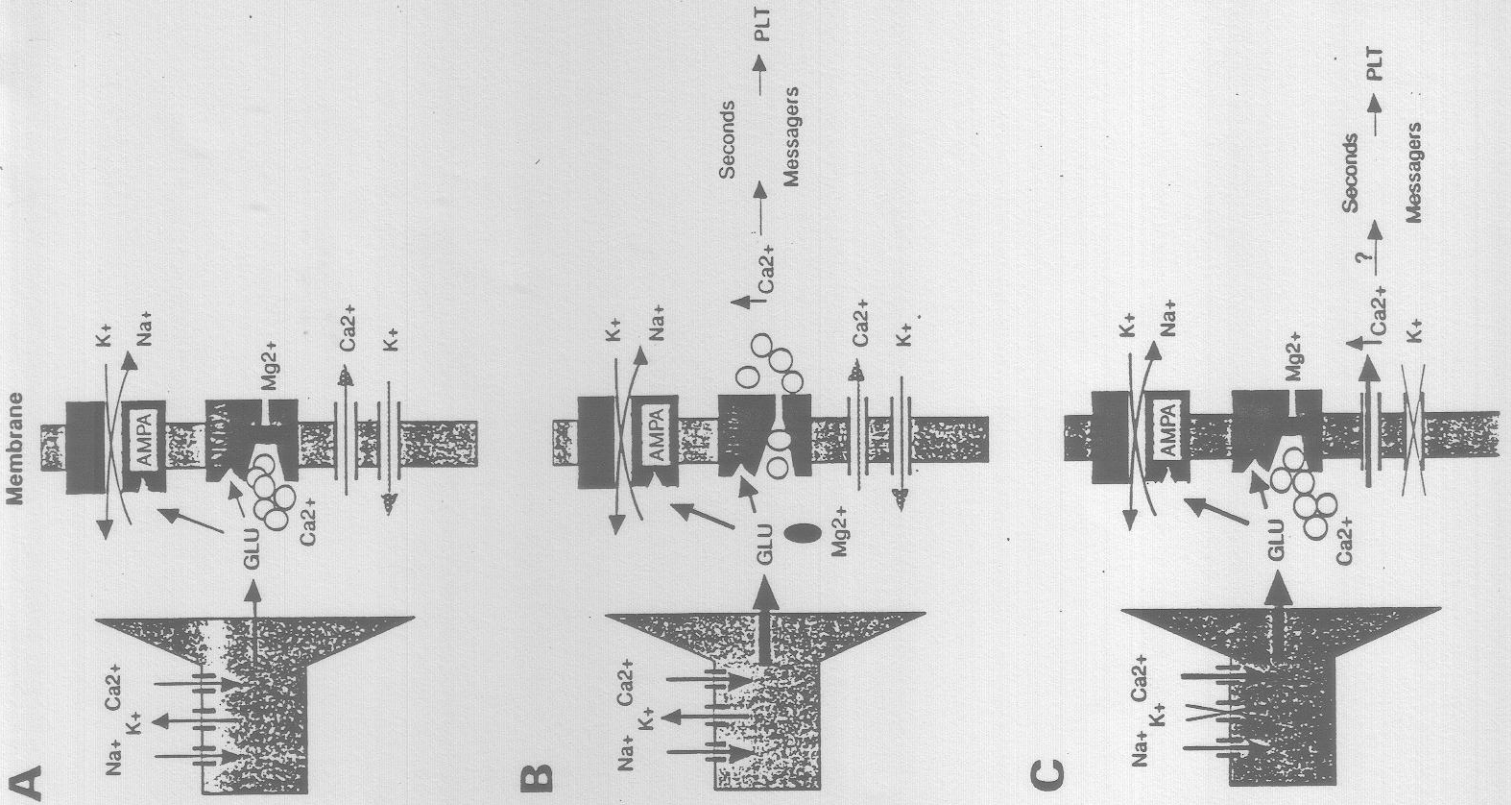
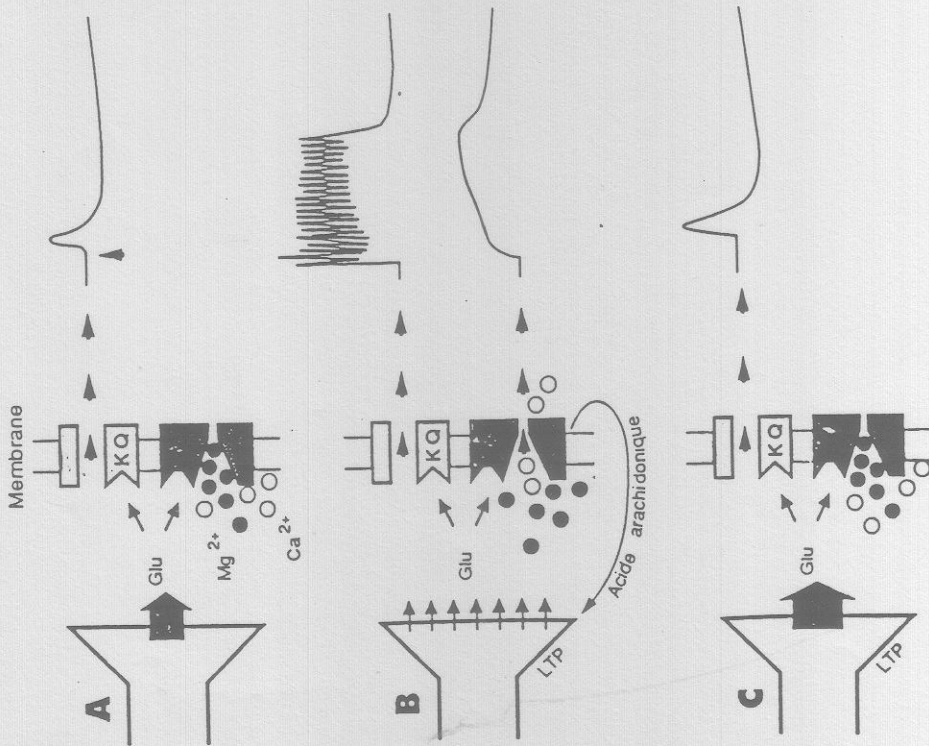


Fig. 15, (d'après Chesselet, 1988).

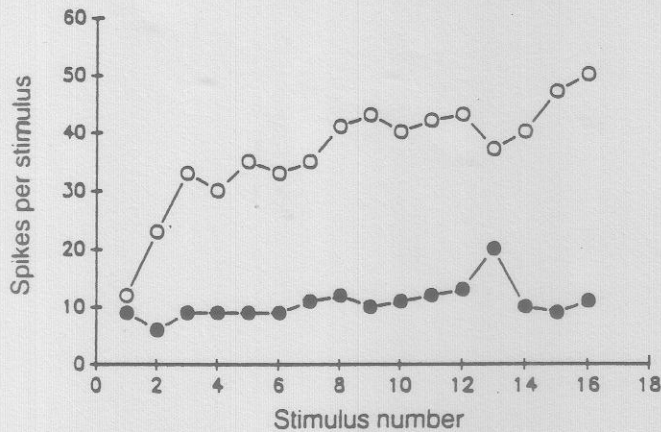


Mise en évidence de deux types de potentialisation à long terme dont l'induction implique deux mécanismes différents. A. Dans les conditions normales d'activation, le glutamate libéré par chaque potentiel d'action active essentiellement les récepteurs AMPA. Les canaux calciques « voltage-dépendant » ainsi que les récepteurs canaux NMDA sont relativement peu activés. **B.** Potentialisation à long terme (PLT) dépendante des récepteurs NMDA. La sommation temporelle des dépolarisations rapides produite par le glutamate via les récepteurs AMPA pendant une stimulation de haute fréquence permet l'activation du récepteur NMDA en débloquent le canal ; il s'en suit un flux entrant d'ions calcium à travers ce canal qui va produire une potentialisation à long terme. **C.** Potentialisation à long terme indépendante des récepteurs NMDA. Le blocage des courants potassiques par le TEA, augmente la durée du potentiel d'action présynaptique et, en conséquence, produit une large augmentation de la libération de glutamate. Celui-ci, en agissant sur les récepteurs AMPA, entraîne une large dépolarisation post-synaptique qui permet l'activation de courants calciques « voltage-dépendant » dont l'effet sera l'induction d'une potentialisation à long terme.

Fig. 16 (d'après Peschanski, 1992)



Implication du récepteur NMDA dans la potentialisation à long terme. A. Lors d'une stimulation unique, le glutamate libéré provoque une dépolarisation rapide de la membrane post-synaptique en agissant sur les canaux de type K et Q. **B.** Lors d'une stimulation répétée à haute fréquence, le glutamate provoque des dépolarisations rapides répétées (par action K et Q) mais aussi une dépolarisation lente et la mise en jeu d'un système de seconds messagers aboutissant à la mobilisation du calcium et à la libération d'acide arachidonique en agissant sur les canaux NMDA(N). **C.** Une stimulation unique consécutive provoque une libération plus importante de glutamate qui, par l'intermédiaire des canaux K et Q, induit une dépolarisation plus forte de la membrane post-synaptique qu'avant LTP (long term potentiation).



Wind up in nociceptive neurons, caused by constant C-fibre stimulation at 0.5 Hz (○). a: Wind up is abolished by spinal application of the glycine site antagonist, 7-chlorokynureate (●). Identical effects are produced by the NMDA receptor antagonist AP5 and the channel blocker ketamine

Fig. 17 (d'après Dickenson, 1990).

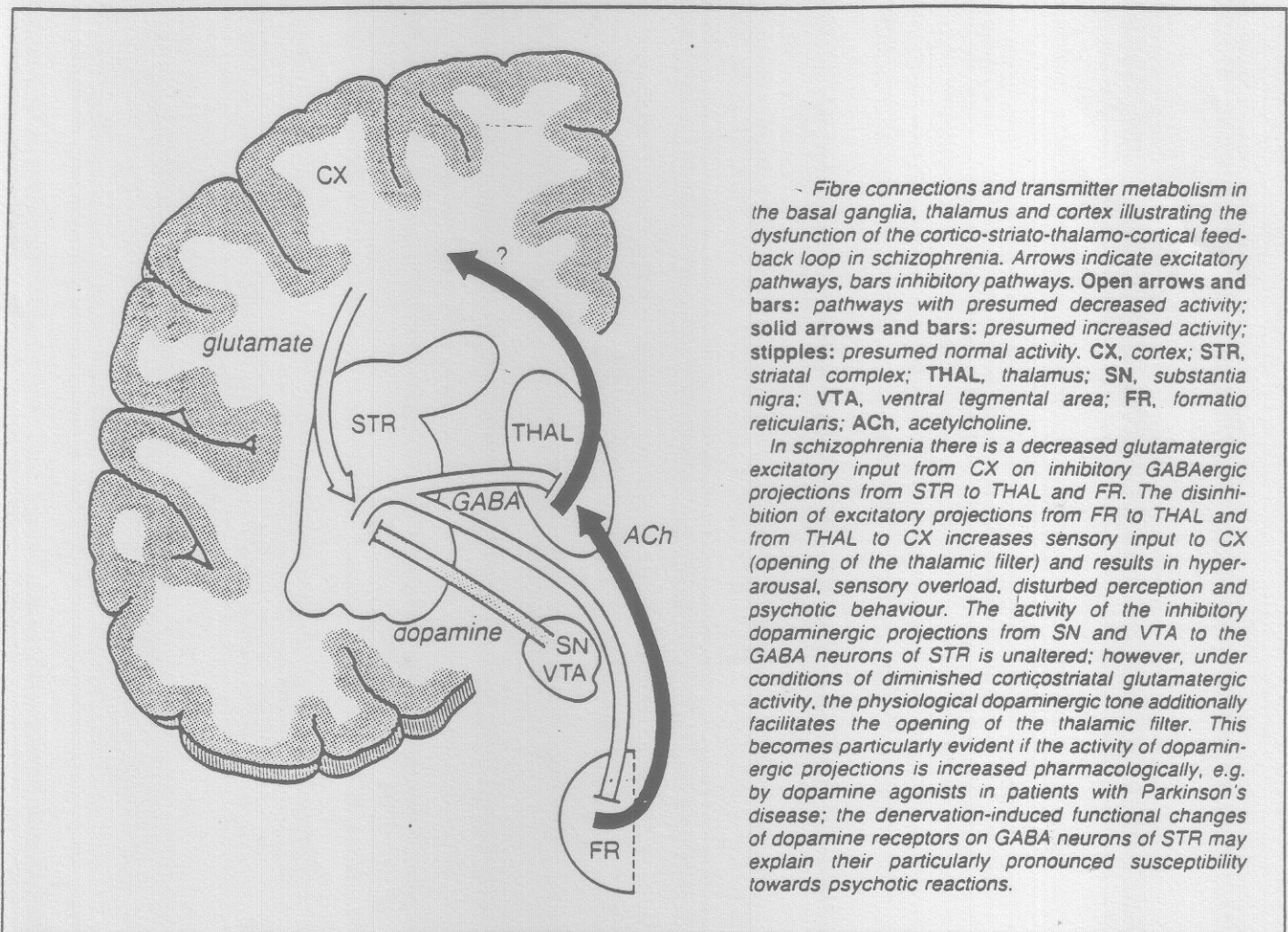


Fig. 18 (d'après Wachtel et Turski, 1990).

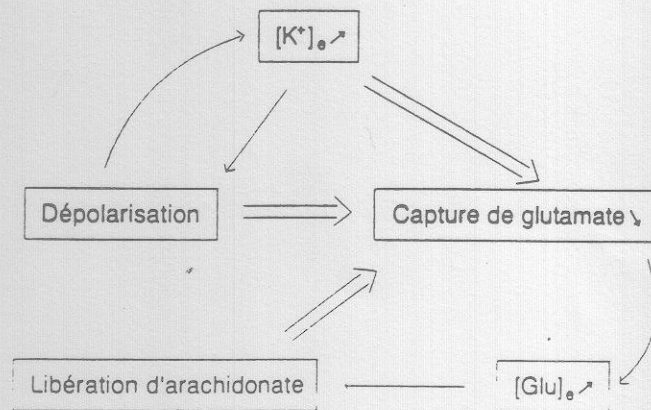
c- Libération

- A partir des vésicules par exocytose (un mécanisme calcium-dépendant).
- Principalement régulée par la protéine kinase C mais aussi par certains hétérorécepteurs:
 - les GABA-B agonistes : ↓
 - adénosine : ↓
 - agonistes muscariniques : ↓

La régulation par des autorécepteurs est controversée.

d- Inactivation

- Elle se fait par recapture au niveau :
 - des terminaisons
 - des cellules gliales (l'acide glutamique ---> glutamine sous l'action de la glutamine synthétase).
- Assurée par un système de transporteur à haute affinité (10 μ M) : échange entre 1 ion GLU et 3 ions Na^+ contre 1 ion K^+ qui sort.
- Un dérèglement de ce transport ==> mort cellulaire par excitotoxicité.



La régulation du taux de glutamate dans le milieu extracellulaire est assurée par la capture de l'ion glu par les neurones et les cellules gliales. Si cette capture diminue, par dépolarisation ou augmentation du potassium externe ($[\text{K}^+]_e$), le phénomène tend à s'amplifier de lui-même (la sortie de potassium augmentant de plus en plus la dépolarisation) et l'effet est encore aggravé par l'action de l'acide arachidonique. L'origine de l'effet « neurotoxique » du glu est donc dans ce mécanisme qui se poursuit par une décharge répétitive des neurones et un flux calcique entrant qui échappent alors à tout contrôle.

(d'après Neurotransmetteurs, 1992).

e- Schéma fonctionnel d'une synapse glutamaergique (cf. fig 21)

3) Les récepteurs AAE-ergiques

- Il existe deux types de récepteurs :
 - **type inotrope** :
 - complexe NMDA (activé par le N-méthyl-D-aspartate)
 - récepteurs non NMDA : type AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate)
 - type kainate
 - type AP4 (2-amino-4-phosphobutanoate), de localisation présynaptique
 - **type métabotrope**

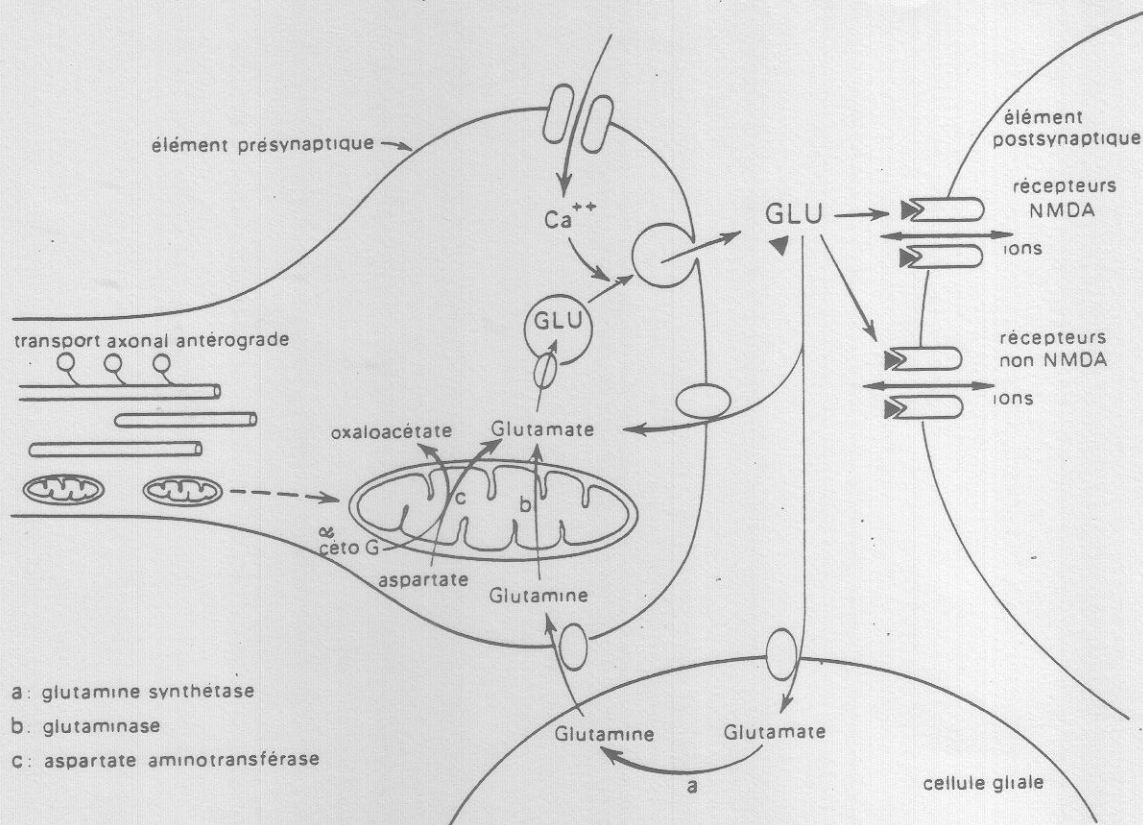
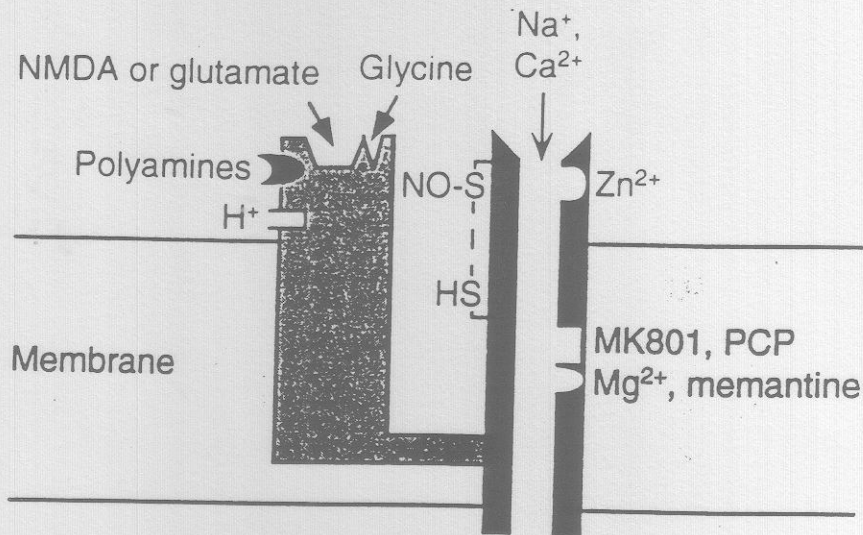


Schéma fonctionnel d'une synapse glutamatergique (les récepteurs présynaptiques ont été volontairement omis).

Fig. 21 (d'après Neurobiologie cellulaire, 1990).

a- Le complexe NMDA (cf. fig. 22)

- Complexe macromoléculaire composé de 5 sites de liaison distincts et d'un canal ionique. L'activation du complexe NMDA provoque l'ouverture du canal ==> entrée de Na^+ et de Ca^{++} et sortie de K^+ .
- *Canal ionique* : canal individualisé perméable aux ions Na^+ , Ca^{++} et K^+ . La réponse ionique à l'activation du récepteur est voltage dépendante : effet maximal pour des potentiels de -20 à -30 mV.
- *Site de liaison du GLU = site NMDA* : il existe deux conformations de ce site : une forme préférant les agonistes (surtout rencontrée dans le striatum et la moelle épinière) et une forme préférant les antagonistes (surtout rencontrée dans le thalamus et le cortex).
- agonistes et antagonistes : cf. tableau VIII
- *Site Mg^{++}* : site localisé dans le canal ionique
 - les ions Mg^{++} sont des antagonistes non compétitifs du canal ionique. Ce blocage est voltage dépendant (observé pour des potentiels proches du potentiel de repos).
- *Site PCP* (phénylcyclidine) : site localisé dans le canal ionique.
 - la fixation sur ce site est voltage dépendante et agoniste dépendante.
 - semble allostériquement couplé au site Mg^{++}
 - antagonistes : cf. tableau VIII.
- *Site Zn^{++}* : site superficiel qui empêche l'ouverture du canal et inhibe la liaison des agonistes.



Sites of potential antagonist action on the NMDA receptor-channel complex. Competitive antagonists such as CGS19755 can compete with NMDA or glutamate for binding to the agonist site¹⁴. Several antagonists to the glycine co-agonist site have been described that are chlorinated and sulfated derivatives of kynurenic acid¹⁵⁻¹⁸. It is not yet known if any will prove to be tolerated clinically at concentrations effective in combating neurotoxicity. Effects of H⁺ ions are transmitted through a noncompetitive site; decreasing pH acts to decrease channel activity¹⁹⁻²¹. Other modulatory sites for polyamines and Zn²⁺ can also be used to affect receptor-channel function²²⁻²⁷. Sites that inhibit channel activity by binding Mg²⁺ or drugs such as MK801, phencyclidine (PCP) and memantine are within the electric field of the channel and are exposed only when the channel is previously opened by agonist (termed uncompetitive antagonism)^{13,28-33}. A redox modulatory site, comprised of one or more thiol groups, is affected by chemical reducing and oxidizing agents. Oxidation may possibly favor disulfide bond formation (S-S) over free thiol (-SH) groups and thus downregulate channel activity^{34,35}. The redox modulatory site of the NMDA receptor can also be affected by NO group transfer (S-nitrosylation with NO⁻ to form RS-NO), which may facilitate disulfide bond formation (represented by the dashed line)³⁶. This reaction, which leads to less NMDA-elicited Ca²⁺ influx and thus neuroprotection, involves NMDA receptor thiol because it is blocked by specific sulfhydryl alkylating agents such as N-ethylmaleimide³⁷.

Fig 22 (d'après Lipton 1993).

Principales propriétés des récepteurs glutamatergiques.

TYPE	NMDA	AMPA	KAINATE	L-AP4	MÉTABOTROPE
Agonistes	glu>asp> NMDA>ibot	quis>=AMPA> glu>kai	domo>kai> quis>glu	glu L-AP4	quis, ibot ACPD, glu
Antagonistes	CPP D-AP5, D-AP7, CGS19755	CNQX=DNQX (analogues du kynurénate)	CNQX=DNQX (analogues du kynurénate)	pas d'antagoniste spécifique connu	
Hétérogénéité	+	++	/	/	/
Particularités	MK801, TCP, kétamine antagonistes du site-canal; cyclosérine, agoniste du site glycine; kyn, antagoniste	présence sur cellules gliales	pré et postsynaptique	présynaptique	présence sur cellules gliales
Effet membranaire	dépolarisation excitation lente	dépolarisation excitation rapide	certains caractères structuraux communs	très peu de données	dépolarisation lente
Couplage	canal Ca ⁺⁺ Na ⁺ et K ⁺	canal Na ⁺	canal Na ⁺		canal Cl ⁻ IP3 oscillations Cl ⁻
Effet physiologique	Potentiation à long terme effets trophiques excitotoxicité		excitotoxicité	contrôle de libération	régulation synaptique et développement PLT

quis : quisqualate; ibot : iboténate; domo : domoate; kai : kainate; kyn : kynurénate.

Tableau VIII (d'après Neurotransmetteurs, 1992).

- Site glycine
- la glycine potentialise l'action du GLU en augmentant la fréquence d'ouverture du canal. Elle ne possède pas d'action propre mais est indispensable à l'activation du récepteur par le GLU.
- site insensible à la strychnine.

b- Récepteurs non NMDA : types kaïnate et AMPA (cf. fig. 23 et 24)

- Agonistes et antagonistes : cf. tableau VIII.
- Site AMPA : interférence avec les barbituriques.
- Distributions le plus souvent associées.
- Localisation pré-synaptique dans les fibres C des racines dorsales médullaires pour le type kaïnate.
- Existence de sous types pour le type AMPA.
- Association avec une protéine régulatrice pour le type AMPA.

c- Récepteur AP-4

- Agonistes et antagonistes : cf. tableau VIII.
- Couplé au canal chlore.
- Hyperpolarisant et localisation pré-synaptique.

d- Récepteur métabotrope (cf. fig. 23)

- Agonistes et antagonistes : cf. tableau VIII.
- La réponse métabotrope est caractérisée par des oscillations du courant chlore.
- Couplage par l'intermédiaire d'une protéine-G (cf. fig. 24).

II- EXEMPLE DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS DES AAE

1) Antagonistes NMDA ("antiglutamates")

- propriétés cytoprotectrices (cf. tableau ci-dessous) :
 - antagonistes compétitifs : AP7, CPP, CGS 19755
 - antagonistes non compétitifs : MK 801, kétamine dextrométorphan (cf. fig. 25).
 - agonistes partiels et antagonistes du site de la glycine (cf fig 26).
 - sont partiellement actifs dans certaines ischémies focalisées

Effects of NMDA receptor antagonists in CNS trauma

Drug	Model	Outcome	Reference
Dizocilpine	rat SCI	(+) neurological recovery (+) biochemical variables (+) anatomical changes	Faden, A. I. <i>et al.</i> (1988) <i>J. Neurotrauma</i> 5, 33-45
CPP and dextrorphan	rat SCI	(+) neurological recovery (+) anatomical changes	Faden, A. I. <i>et al.</i> (1990) <i>Eur. J. Pharmacol.</i> 175, 165-174
Dizocilpine	rat SCI	(+) neurological recovery	Gomez-Pinilla, F. <i>et al.</i> (1989) <i>Exp. Neurol.</i> 104, 118-124
Phencyclidine	rat TBI	(+) behavioral recovery	Hayes, R. L. <i>et al.</i> (1988) <i>J. Neurotrauma</i> 5, 259-274
CPP and dextrorphan	rat TBI	(+) neurological recovery (+) metabolism	Faden, A. I. <i>et al.</i> (1989) <i>Science</i> 244, 798-800
Dizocilpine	rat TBI	(+) neurological recovery	McIntosh, T. K. <i>et al.</i> (1989) <i>J. Neurotrauma</i> 6, 247-259
Dizocilpine	rat TBI	(+) brain edema	Shapira, Y. <i>et al.</i> (1990) <i>J. Neurotrauma</i> 7, 131-139
Dizocilpine	rat TBI	(+) biochemical changes (+) metabolism	McIntosh, T. K. <i>et al.</i> (1990) <i>J. Neurochem.</i> 55, 1170-117

TBI, traumatic brain injury; SCI, spinal cord injury; (+), beneficial action.

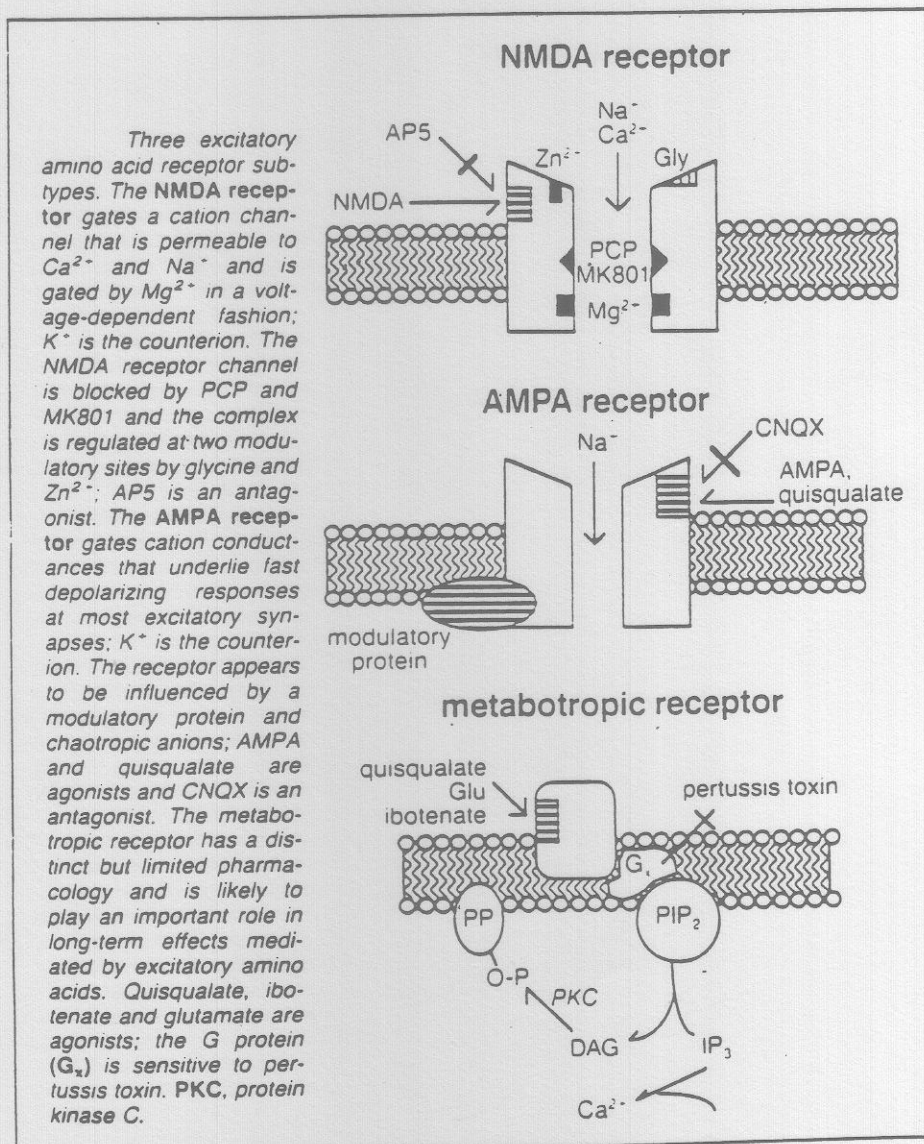


Fig. 23 (d'après Young et Fagg, 1990).

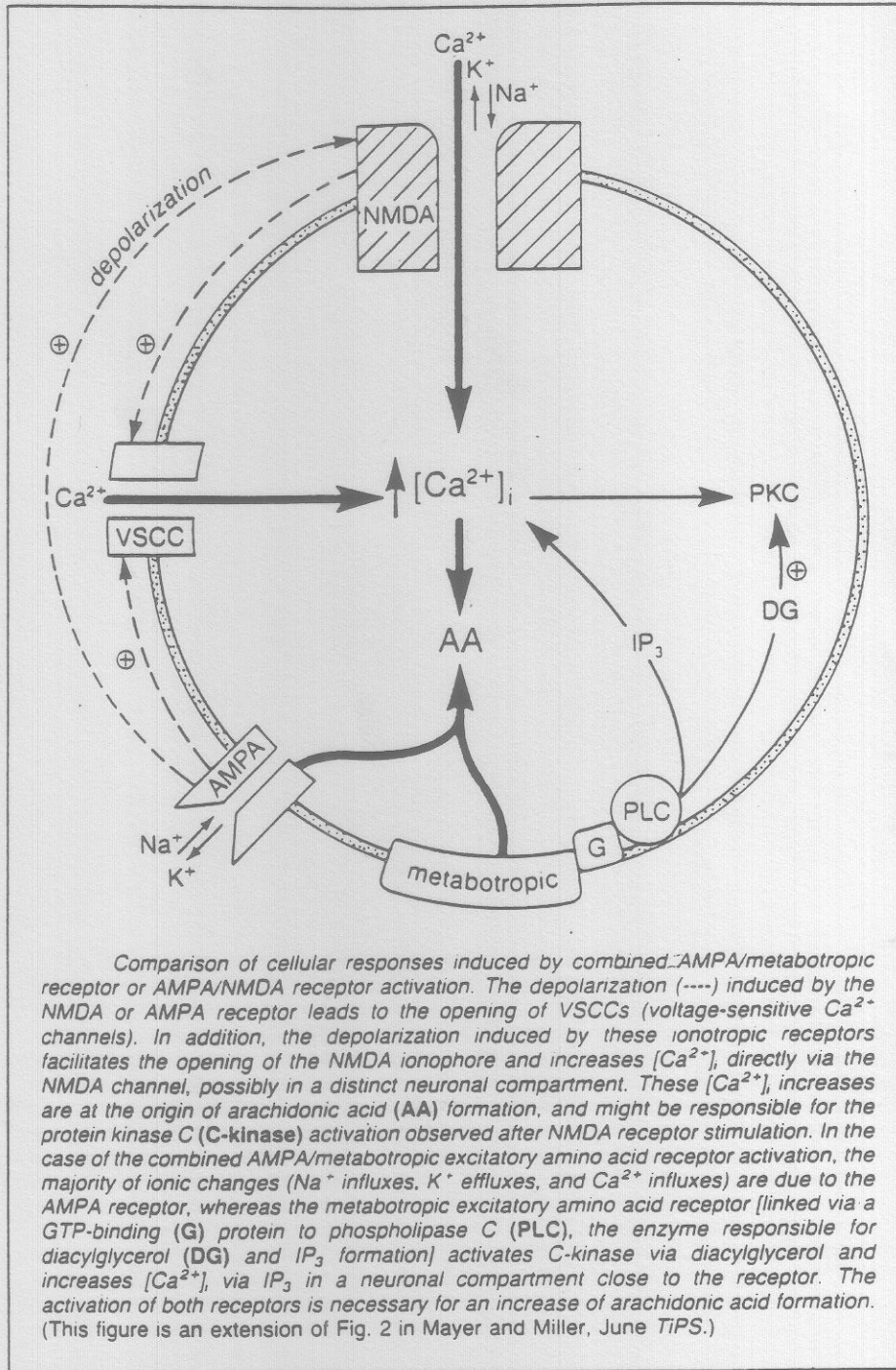


Fig. 24 (d'après Schoepp et al., 1990).

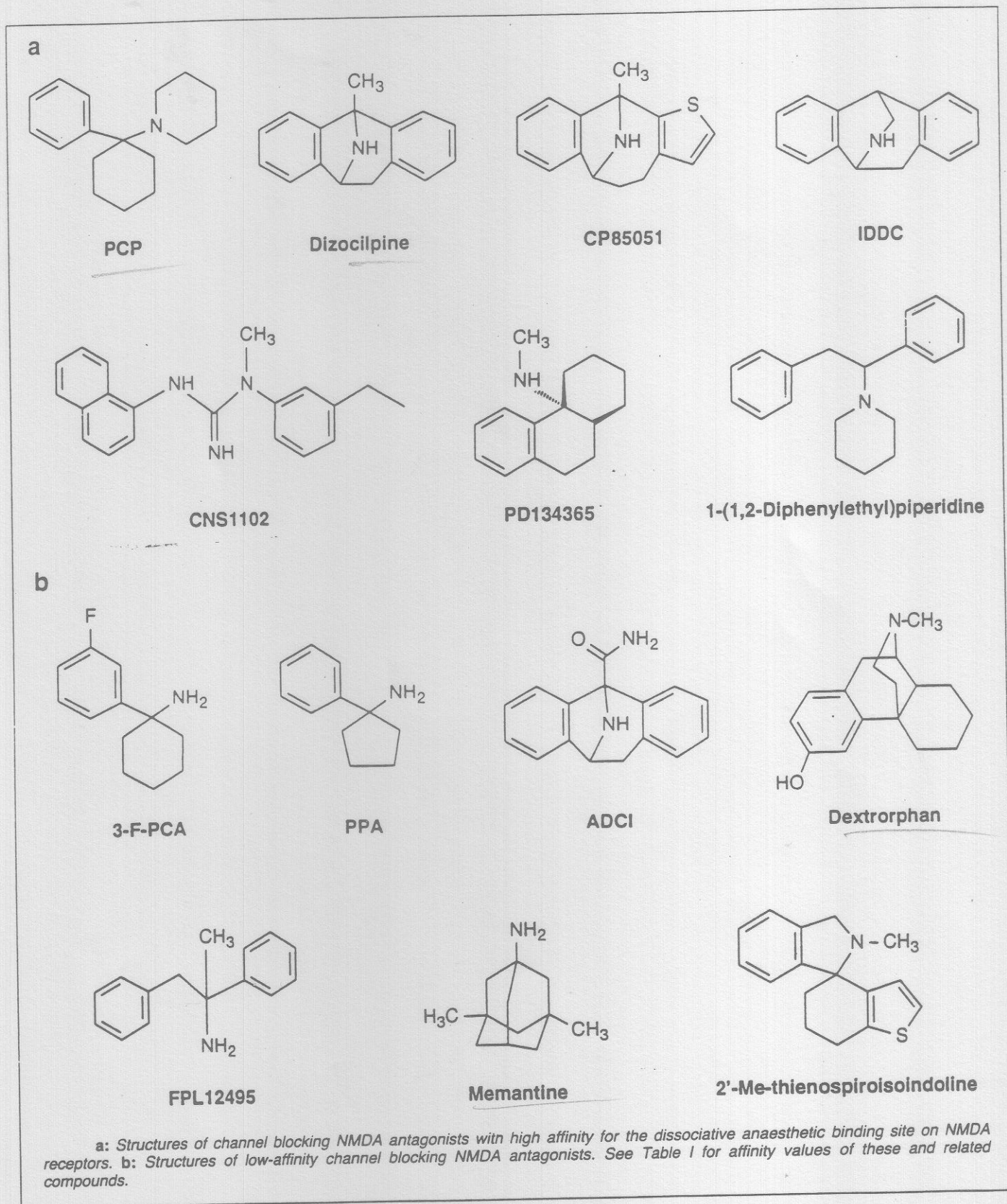
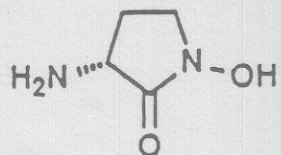
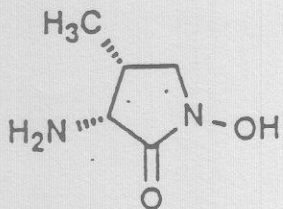
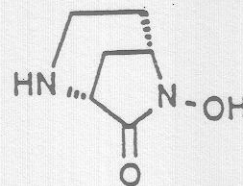
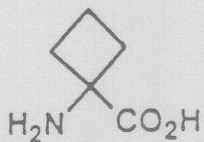
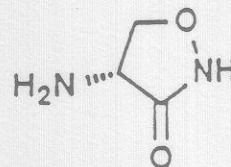
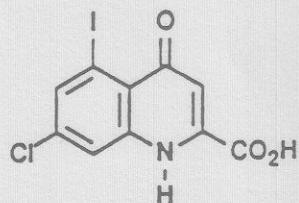
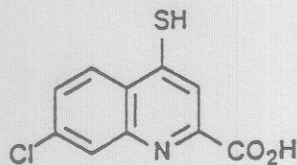
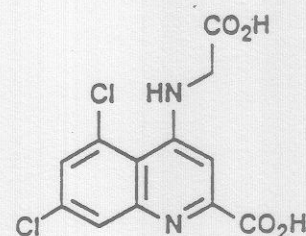
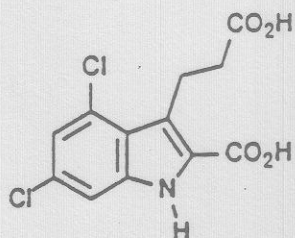
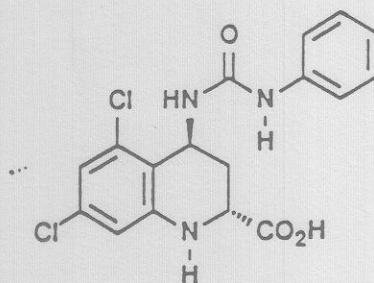
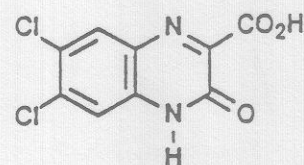
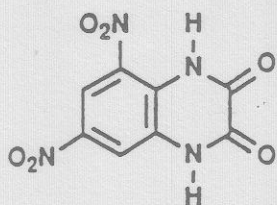
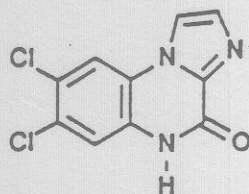
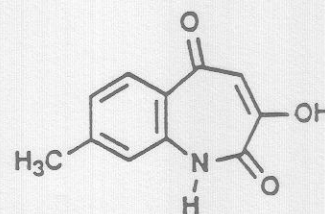


Fig 25 (d'après Rogawski 1993).

R-(+)-HA966 (12.5 μM)(+) - *cis*-4-methyl HA966
(L687414; 1.4 μM)(±)-bicyclic HA966 (19.8 μM)1-amino-1-carboxycyclobutane (19 μM)R-cycloserine (2.3 μM)

Partial agonists at the NMDA receptor glycine modulatory site, and their IC_{50} values vs. [^3H]glycine binding.

7-chloro-5-iodokynurenic acid
(0.032 μM)7-chlorothiokynurenic acid (0.4 μM)2-carboxy-4-carboxymethylamino-
5,7-dichloroquinoline (0.10 μM)2-carboxy-4,6-dichloroindole-
3-propionic acid (0.14 μM)(±)-*trans*-2-carboxy-5,7-dichlorotetrahydroquinoline-
4-phenylurea (L689560; 0.0078 μM)6,7-dichloroquinoxalic acid
(0.71 μM)5,7-dinitroquinoxalinedione
(MNQX; 1.0 μM)7,8-dichloroimidazo[1,2-a]quinoxalin-
4(5H)-one (6 μM)2,5-dihydro-2,5-dioxo-3-hydroxy-8-
methyl-1H-benzazepine (benzazepine-
8-Me-DDHB; K_b 0.47 μM)

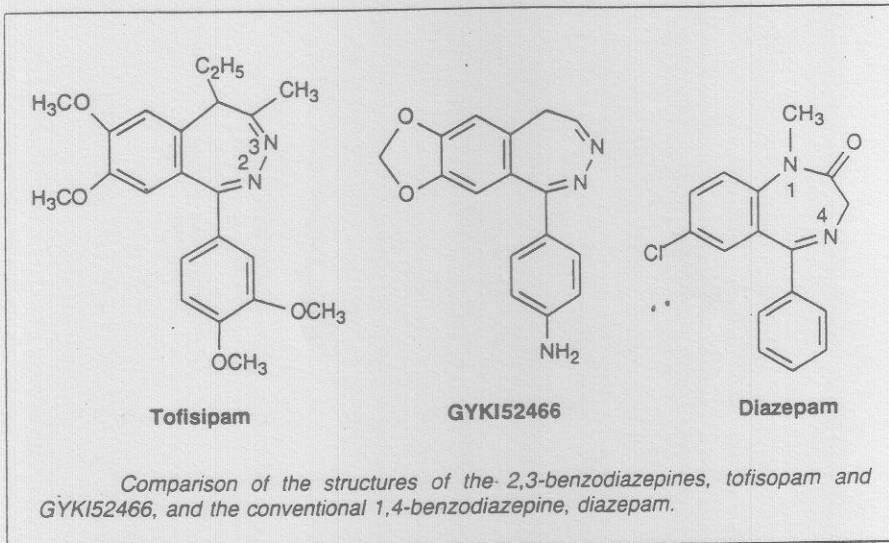
Antagonists at the NMDA receptor glycine modulatory site, and their IC_{50} values vs. [^3H]glycine binding.

Fig 26 (d'après Kemp et Leeson, 1993).

- favoriseraient les effets des agonistes dopaminergiques dans le traitement du Parkinson
- ont de nombreux effets secondaires (neurologiques, déficits neuropsychologiques : schizophrénique-like, troubles cognitifs et sensoriels). Les antagonistes non compétitifs (site barbiturique) sont moins toxiques.

2) Antagonistes AMPA/Kainate :

- quinoxalinediones : antagonistes compétitifs
- 2-3 benzodiazépines : antagonistes non compétitifs :



(d'après Rogawski, 1993).

- effet neuroprotecteur dans de nombreuses ischémies (focalisées et globales) cérébrales pourraient potentialiser les effets des agonistes DA (Parkinson)
- non déplacé par le glutamate ==> utilisable à faible dose.

PHARMACOLOGIE DES PEPTIDES OPIOIDES

I- NEUROBIOLOGIE DES PEPTIDES OPIOIDES

En 1975, les premiers ligands endogènes des récepteurs opioïdes (les enképhalines) ont été mis en évidence. On dénombre actuellement plus d'une quinzaine d'"endomorphines" (nom générique donné aux peptides opioïdes ou opiacés).

1) Généralités sur les opioïdes

• Les peptides opioïdes (cf. tableau ci-dessous) se subdivisent en 3 classes définies par les précurseurs protéiques de haut poids moléculaire dont ils dérivent (cf. fig. 26) :

- les dérivés de la **pro-opiomélanocortine (POMC)**
- les dérivés de la **pro-enképhaline A (ou pro-enképhaline)**
- les dérivés de la **pro-enképhaline B (ou pro-dynorphine)**

• Dérivés de la proenképhaline

met-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
leu-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
met-enképhaline-8	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
met-enképhaline-Arg ⁶ -Phe ⁷	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe

• Dérivés de la prodynorphine

α -néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β -néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
dynorphine A-(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
dynorphine A- (1-17)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln
dynorphine B-(1-13)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

• Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)

β -endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln
---------------------	---

Les peptides opioïdes endogènes, (d'après Magistretti, 1988).

• Le rôle physiologique de ces peptides reste à établir : s'agit-il de véritables messagers intercellulaires ou de fragments (artefactuels?) des précurseurs protéiques? Actuellement, 4 peptides opioïdes paraissent devoir être retenus comme messagers possibles : la Met-enképhaline, la Leu-enképhaline, la β -endorphine et la dynorphine.

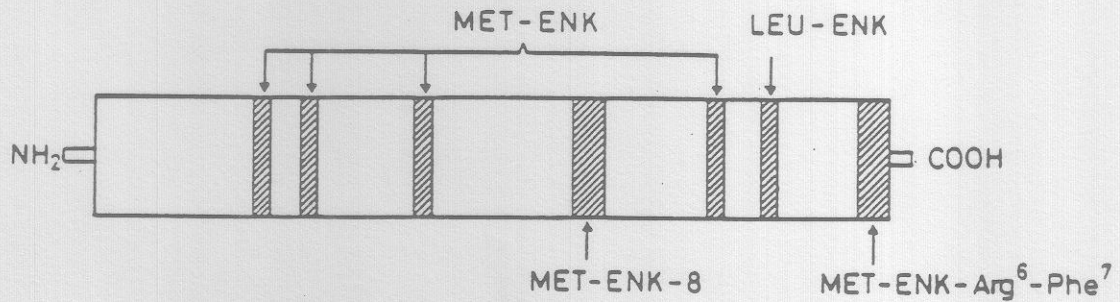
2) Localisation

a- Au niveau du SNC (cf. fig. 27)

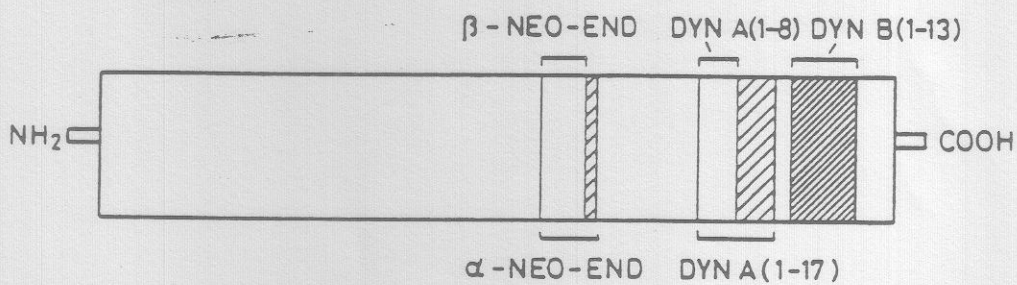
a1- Les neurones à β -endorphines

• La β -endorphine (peptide de 31 AA) se trouve à la fois dans des neurones et des cellules endocrines suggérant une double fonction de neurotransmetteur et d'hormone pour cette molécule.

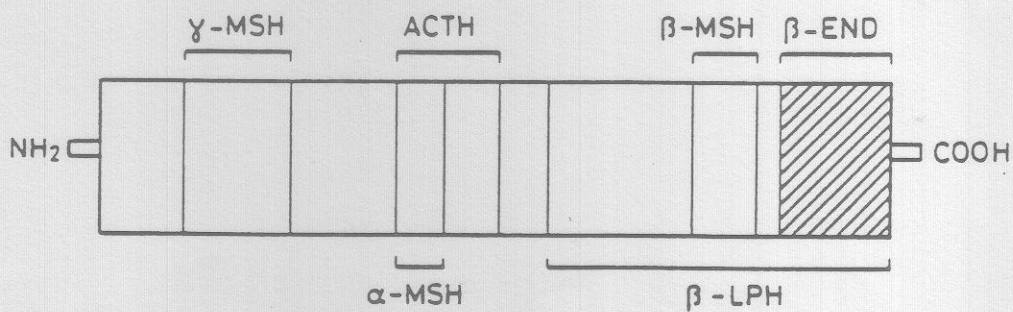
Proenképhaline



Prodynorphine



Pro-opiomélanocortine (POMC)*



NH₂ aminoterminal
 COOH carboxyterminal
 MSH *melanocyte stimulating hormone*
 LPH lipotropine
 ACTH corticotrop(h)ine

* Contient un seul peptide opiacé, le β-endorphine

Fig. 26 : Représentation schématique de la structure des trois familles d'opiacés endogènes, (d'après Magistretti, 1988).

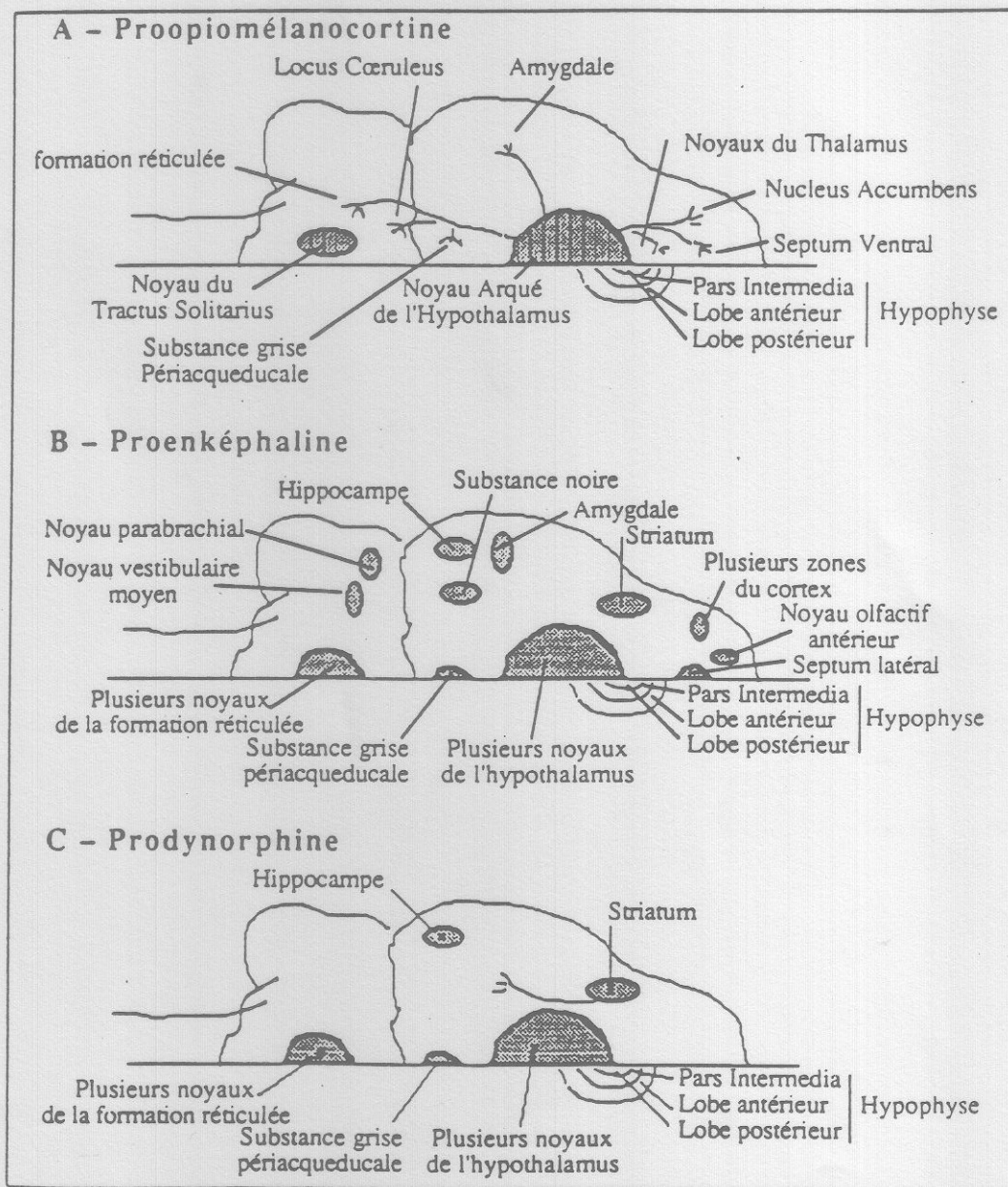


Fig. 27 : Distribution anatomique des sites de biosynthèse de pro-opiomélanocortine, de la pro-enképhaline et de la pro-dynorphine, (d'après Cros et Gairin, 1989).

- Au niveau de l'hypothalamus, on trouve de longs neurones suivant le système ventriculaire et aboutissant à la partie moyenne du tronc cérébral (locus coeruleus), ces neurones envoient notamment des projections dans la substance grise péri-aqueducale qui est impliquée dans le contrôle des messages nociceptifs.
- Au niveau de l'anté-hypophyse, on trouve des cellules endocrines qui contiennent à la fois de la β -endorphine et de l'ACTH.

a2- Les neurones à enképhalines

- Les enképhalines sont deux pentapeptides ne différant l'un de l'autre que par la nature de l'AA terminal : méthionine ou leucine.
- Ces neurones sont généralement de courts inter-neurones largement distribués dans la moelle épinière et le cerveau. Leur distribution présente un bon parallélisme avec celle des récepteurs morphiniques. Les plus fortes concentrations d'enképhalines se trouvent dans le striatum.
- Les enképhalines ont été détectées dans des neurones contenant d'autres neurotransmetteurs comme les catécholamines.

b- dans le SN périphérique

- On retrouve des neurones à enképhalines dans le tractus gastro-intestinal et la médullosurrénale.

3) Métabolisme des peptides opioïdes

a- Synthèse

- Les peptides opioïdes sont synthétisés au niveau des corps cellulaires des neurones à endomorphine sous forme de précurseurs, à la différence des neurotransmetteurs classiques qui sont synthétisés au niveau des terminaisons nerveuses.
- La pro-opiomélanocortine (POMC) conduit, par hydrolyse séquentielle, à la β -endorphine. La POMC contient également la séquence d'hormones hypophysaires comme l'ACTH, les hormones mélanotropes (MSH α , β ou γ), la β et la γ lipotropine (cf. fig. 26). Une partie de la séquence de la β -endorphine correspond à la séquence de la Met-enképhaline.
- La pro-enképhaline A contient les séquences de la Met-enképhaline, de la Leu-enképhaline et de divers autres peptides.
- La pro-enképhaline B contient notamment les séquences de la Leu-enképhaline, des dynorphines A et B et de divers neuropeptides.

NB : les 3 types de précurseurs contiennent les séquences de la Met et/ou de la Leu-enképhaline mais elles ne semblent libérées de façon physiologique que par la pro-enképhaline A.

b- Stockage

- Ces précurseurs sont stockés dans des vésicules de réserve.
- Ils sont véhiculés par le transport axonal jusqu'à la terminaison nerveuse où ils sont clivés en peptides actifs.

c- Libération

- Les neuropeptides actifs sont formés par protéolyse du précurseur de haut poids moléculaire, un même précurseur pouvant donner naissance à des peptides différents suivant le tissu dans lequel s'effectue la maturation.
- La libération se fait par un phénomène d'exocytose calcium-dépendant.
- Contrôle dopaminergique: \uparrow par stimulation des récepteurs D2
 \downarrow par stimulation des récepteurs D1.

d- Inactivation

- Au même titre que les neurotransmetteurs classiques, le temps de demi-vie des neuropeptides libérés est court.
- La dégradation des enképhalines fait intervenir différentes enzymes et plus particulièrement :
 - l'enképhalinase (dont l'inhibiteur spécifique est le thiorphan)
 - l'aminopeptidase M (dont l'inhibiteur spécifique est la bestatine)
 - l'enzyme de conversion de l'angiotensine (EC)
- Jusqu'à maintenant, aucun mécanisme de recapture n'a été mis en évidence.
- L'administration chronique de morphine augmente l'activité enképhalinasique dans le cerveau d'animaux traités. L'augmentation, de l'ordre de 30%, subsiste quelques jours après l'arrêt de l'administration de morphine. Ce phénomène d'adaptation pourrait intervenir dans le syndrome d'abstinence.
- La β -endorphine subit un catabolisme rapide par des enzymes inconnues.

4) Les récepteurs opioïdes

a- Classification

- Actuellement, on distingue 3 types principaux de récepteurs opioïdes :

-les récepteurs μ (mu) par référence à leur agoniste préférentiel : la morphine. Ces récepteurs semblent responsables des effets majeurs des morphiniques de synthèse (analgésie, dépression respiratoire, induction du phénomène de dépendance et de tolérance, bradycardie, myosis, hypothermie, indifférences aux stimuli extérieurs, hyperactivité locomotrice)

-les récepteurs κ (Kappa) par référence à leur agoniste préférentiel : la kétocyclazocine. Ils sont susceptibles de provoquer des effets analgésiques, sédation,

- les récepteurs δ (delta) qui seraient responsables d'une action analgésique et convulsivante, d'effets comportementaux (euphorie, excitation), stimulation vasomotrice.

-NB: les sites σ (sigma; cf. tableau IX) fixant préférentiellement le SKF 10047 (N-allyl nor métazocine) sont responsables des hallucinations, des dysphories et de l'agitation observés sous morphiniques, tachycardie, augmentation du rythme respiratoire. Il existerait en fait 2 entités différentes sur un même complexe moléculaire : un site sigma et un site de liaison d'un puissant psychomimétique, la phencyclidine (PCP ou "angel dust").

- L'existence d'autres sous-classes de récepteurs opioïdes a été suggérée: ϵ (epsilon) et λ (lambda).
- La transmission peptidergique est caractérisée par la très grande affinité entre le peptide et son récepteur spécifique (affinité environ 10^4 fois supérieure à celle d'un neurotransmetteur conventionnel).
- Principales propriétés :

TYPE	mu μ	delta δ	kappa κ
Efficacité	β -end > dyn-A > met > leu	β -end = met = leu > dyn-A	dyn-A >> β -end >> leu = met
Agonistes	Morphine Morphiceptine Fentanyl DAGO	DPDPE DSBULET	U69593 Ketocyclazocine
Antagonistes	Naloxone Naloxonazine β -funaltrexamine CTOP	Naltrindole	Nor-binaltorphimine
Couplage	Activation des canaux K ⁺		Inhibition des canaux Ca ⁺⁺ Phosphoinositides

Tableau d'après Neurotransmetteurs, (1992).

b- Distribution des récepteurs

- Cette distribution a été étudiée par des techniques autoradiographiques: elle n'est pas homogène et est en accord avec la plupart des actions des peptides opioïdes.
- Ces récepteurs existent au niveau du SNC :
 - au niveau des voies véhiculant la sensibilité douloureuse nociceptive et thermique : corne dorsale de la moelle épinière (substance gélatineuse de Rolando) ou substance grise péri-aqueducule (cf. annexe 1).
 - au niveau du striatum : la rigidité musculaire induite par les morphiniques serait une conséquence de la stimulation des récepteurs opioïdes du striatum.
 - dans le système limbique : une telle localisation pourrait expliquer les actions anxiolytiques, sédatives et euphorisantes des opiacés.
 - dans certains noyaux du tronc cérébral : les propriétés antitussives, dépressives respiratoires, bradycardisantes, hypotensives et émétisantes des opiacés pourraient être dues à la stimulation de ces récepteurs.
 - dans l'hypothalamus : la présence de nombreux récepteurs rend compte de l'action de la morphine sur certaines sécrétions hypothalamo-hypophysaires (stimulation de la sécrétion d'ADH, réduction de la sécrétion d'ACTH, de FSH, de LH et de TRH).

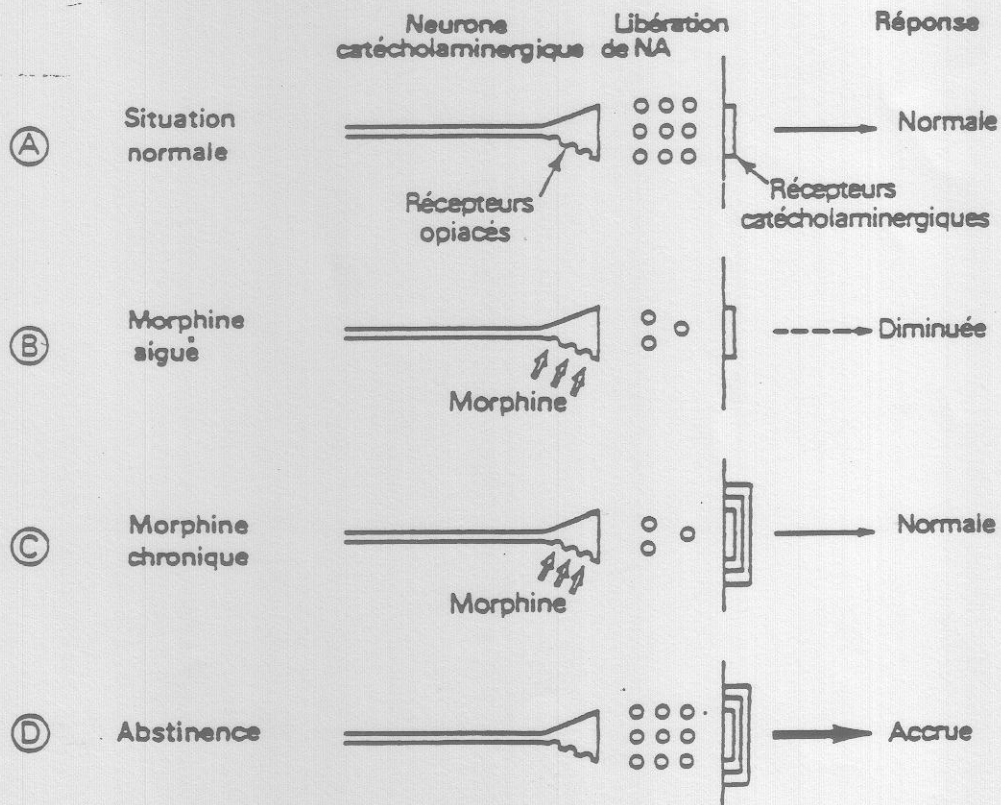
• Ils existent également au niveau périphérique :

- dans le tube digestif, expliquant l'action antidiarrhéique des extraits d'opium.
- dans la médullo-surrénale

c- Interactions avec les neurotransmissions DA-et NA-ergique

• La présence de récepteurs opioïdes sur les corps cellulaires des neurones catécholaminergiques pourrait rendre compte des effets inhibiteurs de la morphine sur la transmission noradrénergique et de ses effets facilitateurs sur la transmission dopaminergique.

• Lors d'une administration prolongée de morphiniques, la diminution chronique des transmissions noradrénergiques induit progressivement un mécanisme compensatoire, l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs des cellules cibles. Ce mécanisme rend en partie compte de certaines manifestations du syndrome d'abstinence (cf. fig. ci-dessous).



Effets aigus et chroniques de la morphine sur la transmission noradrénergique cérébrale : modèle hypothétique de tolérance et de dépendance, (d'après Lecomte et Schwartz, 1983).

II- EXEMPLES DE DROGUES MODIFIANT LE METABOLISME DES PEPTIDES OPIOIDES

1) Drogues inhibant la dégradation enzymatique

a- Inhibiteurs des enképhalines

- le thiorphan (chélate le zinc indispensable à l'action de l'enképhalinase; cf. fig. 28).

- Action au niveau du SNC ==> propriétés analgésiques (cf. fig. 29).
- Action périphérique: ==> application en gastro-entérologie :
(Acétorphan :antidiarrhéique; per os).

==> en cardiologie
(Insuffisance cardiaque et HTA : ↓ de la dégradation du facteur natriurétique atrial; **sinorphan**).
==> en hépatologie.

b- Inhibiteurs des aminopeptidases

- La bestatine

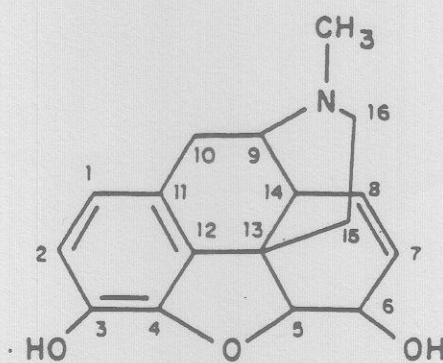
c- Inhibiteurs des deux enzymes citées précédemment

- Le kélatorphan

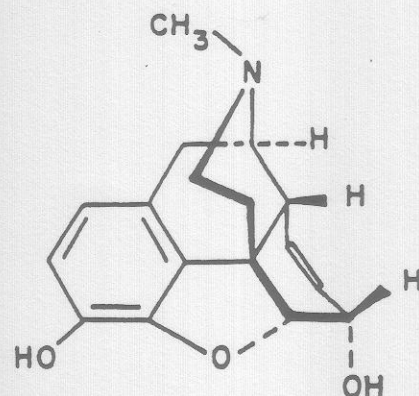
III- EXEMPLES DE DROGUES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS OPIOIDES

1) Agonistes purs ou morphinomimétiques (cf. tableau X)

- La morphine : c'est un alcaloïde pentacyclique (cf. ci-dessous), donc très différent des morphines endogènes qui sont des peptides. Les agonistes et les antagonistes morphiniques dérivent pour la plupart de cette structure de base :



Formule plane



Formule spatiale

Structure de la morphine

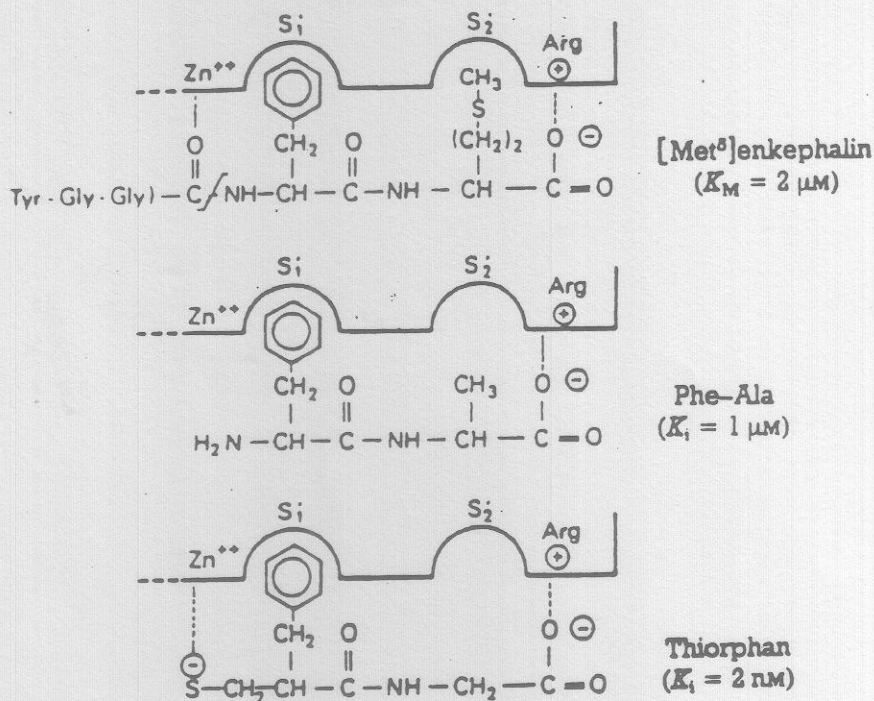
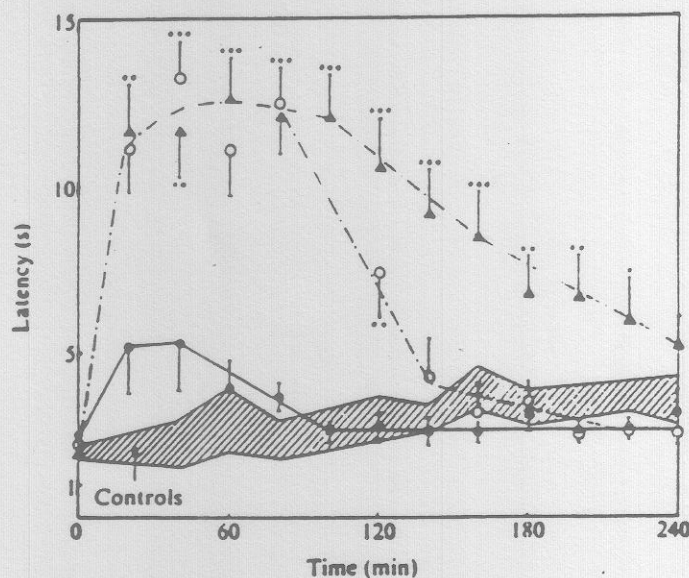


Fig. 28 : Modèle du site actif de l'enképhalinase et inhibiteurs de l'enképhalinase, (d'après Schwartz et al., 1983).



Effects of thiorphan on the analgesic activity of (D-Ala²-Met³)-enkephalin in the mouse tail withdrawal test. Swiss mice (20-22 g, Charles River) were tested at 20-min intervals over 4 h. The time (in seconds) between tail immersion into a water bath maintained at 48°C and withdrawal was recorded as the response latency²⁸. The 'cutoff time' was 15 s and the value at zero time represents the average of three determinations carried out before drug injection. (D-Ala²-Met³)-enkephalin (20 µg) was administered i.v. under a volume of 5 µl (3% ethanolic solution) either alone or together with thiorphan (30 µg). In the third group of animals thiorphan was administered i.v. (100 mg per kg) 15 min before (D-Ala²-Met³)-enkephalin (20 µg, i.v.). Controls received an i.v. administration of solvent alone. Each point represents the mean ± s.e.m. of data from 14 or 15 experiments. The shaded area corresponds to means ± s.e.m. of controls. Δ, (D-Ala²-Met³)-enkephalin + thiorphan (i.v.); O, (D-Ala²-Met³)-enkephalin alone (i.v.); ●, (D-Ala²-Met³)-enkephalin alone. * P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001.

Fig. 29 : Potentialisation de l'activité analgésique de la (D-Ala-Met)-enképhaline par le thiorphan, inhibiteur de l'enképhalinase, (d'après Roques et al., 1980).

Agonistes	Agonistes partiels	Agonistes antagonistes mixtes	Antagonistes
Morphine Codéine Oxycodone Etorphine Lévorphanol Kétazocine Péthidine Fentanyl Alfentanil Méthadone Dextromoramide Dextropropoxyphène Phénopéridine	Buprenorphine Propiram Profadol	Nalorphine Pentazocine Nalbuphine Butorphanol	Naloxone Naltrexone Diprénorphine Lévallorphane

Tableau X : Comportements des dérivés morphiniques vis à vis des récepteurs opioïdes.

• **Morphinomimétiques utilisés en analgésie :**

- **morphine** Skénan LP : gélules à libération prolongée, analgésique central (douleurs chroniques intenses et rebelles aux autres antalgiques : cancers).
Moscontin
- **péthidine (DOLOSAL)** : action analgésique 10 à 15 fois moins puissante que celle de la morphine.
- **Dihydrocodéine (DICODIN LP)** : traitement des affections douloureuses d'intensité moyenne
- **dextromoramide (PALFIUM)** : 3 à 6 fois plus puissant que la morphine.

• **Morphinomimétiques utilisés en anesthésiologie :**

- **phénopéridine (RP 1406)** : 10 à 45 fois plus puissante que la morphine selon l'espèce animale
- **fentanyl** : 50 fois plus puissant que la morphine
- **alfentanil (RAPIFEN)** : plus puissant que le fentanyl
- Le **sulfentanyl** : même puissance que le fentanyl mais durée d'action plus courte.
- **méthadone** : agoniste μ : anesthésie générale (pré-médication et analgésique per et post-opératoire)
péridurale , intrathécale.

• **Morphinomimétiques utilisés en gastroentérologie**

- **lopéramide (Imodium)** : antidiarrhéique

2) **Agonistes partiels (cf. tableau X)**

3) **Agonistes-antagonistes (cf. tableau X)**

• Les propriétés pharmacologiques des substances appartenant à ce groupe sont complexes; On distingue :

- les agonistes partiels**, ayant une action agoniste quand ils sont administrés seuls mais pouvant antagoniser les agonistes purs.
- les agonistes-antagonistes "mixtes", agonistes pour certains récepteurs et antagonistes sur d'autres. Il induisent moins de dépression respiratoire que les agonistes purs et ne semblent pas provoquer de phénomènes de dépendance comme les morphiniques.

- **N-allyl normorphine (NALORPHINE)**
- **pentazocine (FORTAL)**
- **butorphanol (STADOL aux USA)**
- **buprénorphine** (TEMGESIC)** : effet analgésique supérieur à celui de la morphine ou pentazocine, fortement sédatif, n'entraîne ni euphorie ni manifestations psychotiques.
- **nalbuphine** (NUBAIN aux USA)**

3) **Antagonistes purs**

- **naloxone (NARCAN; antagoniste μ à faible dose et δ, κ à fortes doses)** et surtout la **naltrexone (NALOREX)** sont des antagonistes qui ne présentent pratiquement pas d'action

intrinsèque. Ils sont utilisés en anesthésiologie (traitement des surdosages pré-anesthésiques en morphiniques), dans le traitement des toxicomanies et du coma éthylique.

- **naltrindole** : antagoniste préférentiellement δ
- **Nor-binaltorphimine (Nor-BNI)** : antagoniste préférentiellement κ
- **cypridime** : antagoniste préférentiellement μ .
- **lévallorphane**
- **diprénorphine.**

ANNEXE 1 : (cf. fig. 30 à 33) :

- Les structures spinales ou cérébrales impliquées dans la nociception sont parmi les plus riches en récepteurs des opiacés :
 - corne postérieure de la moelle
 - substance grise périaqueducale
 - noyaux du raphé magnus
 - noyaux thalamiques.

- Au niveau de la corne postérieure de la moelle (substance gélatineuse de Rolando) se trouvent une forte densité de fibres enképhalinerigiques ainsi que le relai des informations nociceptives issues de la périphérie (véhiculés par les fibres fines A et C et provenant des nocirécepteurs) vers les centres supérieurs (faisceau spino-thalamique).

- D'après Jessel et Iversen, ces interneurons enképhalinerigiques spinaux pourraient inhiber, au niveau pré-synaptique, la transmission des messages nociceptifs par les fibres afférentes utilisant la substance P comme neurotransmetteur et sur lesquelles on a mis en évidence des récepteurs des opiacés. De fait, les opiacés et les opioïdes endogènes sont capables d'inhiber la libération de substance P au niveau spinal (inhibition pré-synaptique). Il existerait donc un freinage constant de la transmission douloureuse sous la dépendance des enképhalines, les enképhalines jouant davantage un rôle de neuromodulateur que de neurotransmetteur.

- La notion de récepteurs morphiniques médullaires a conduit à l'utilisation de la morphine par voie intrathécale. Cette voie permet l'utilisation de faible dose . D'autre part la morphine a une durée d'action beaucoup plus longue par cette voie.

- Au niveau central, les neurones enképhalinerigiques se trouvent dans la substance grise péri-aqueducale (dans le mésencéphale) stimulant de façon constante des neurones sérotoninerigiques descendant du raphé magnus. Ces neurones sérotoninerigiques vont stimuler les neurones enképhalinerigiques de la substance gélatineuse qui vont alors inhiber la libération de substance P.

- Action analgésique de la calcitonine : elle aurait une action facilitatrice sur la transmission 5-HT qui ==> un renforcement du contrôle inhibiteur des voies de la douleur par les enképhalines.

Schéma des voies descendantes de contrôle de la douleur

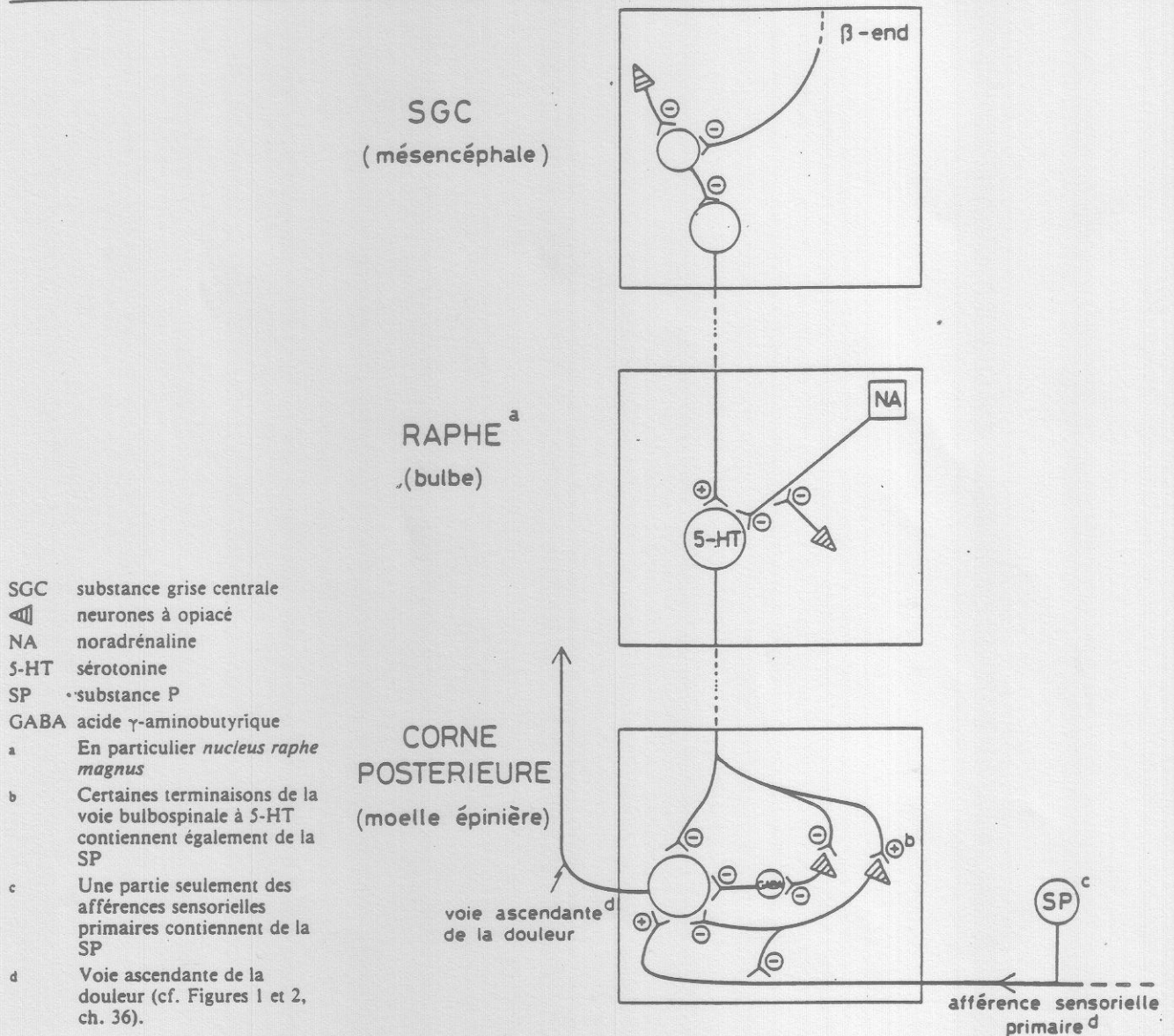
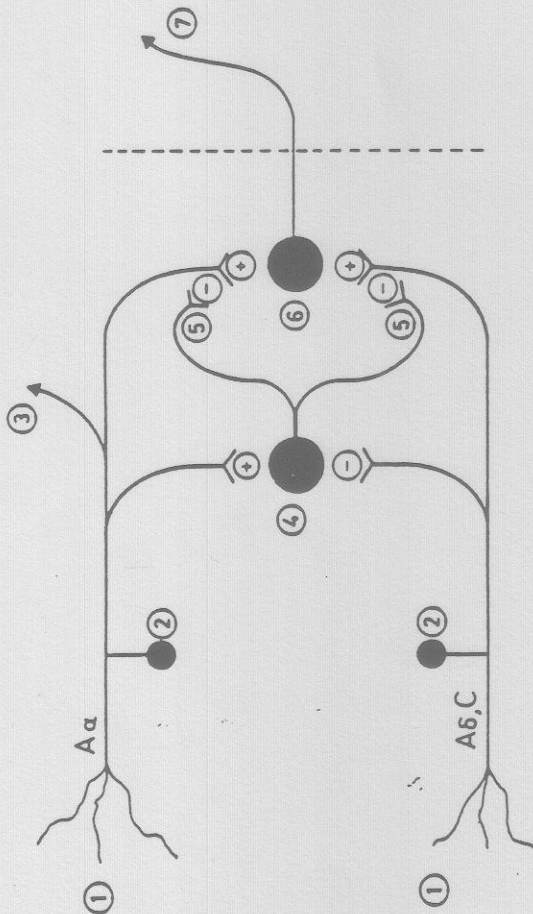
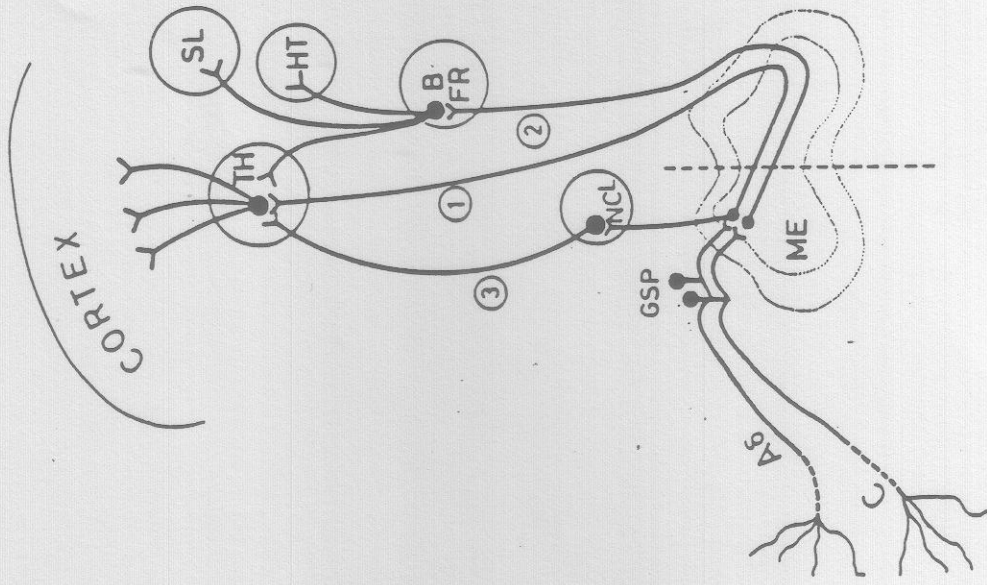


Fig. 30 : Représentation schématique du contrôle enképhalinergique de la transmission douloureuse dans la corne postérieure de la moelle (d'après Schorderet, 1988).

La théorie des guichets de contrôle de la douleur («gate control theory»)



Terminaisons cutanées, musculaires et viscérales des fibres A_α, A_δ et C.
 Corps cellulaires des fibres A_α, A_δ et C (ganglions spinaux postérieurs).
 Voie discriminative de la localisation spatio-temporelle et de l'intensité du stimulus (non nociceptif).
 Interneurone de la substance gélatineuse, activé par les collatérales de A_α (⊕) et inhibé par celles de A_δ et C (⊖). L'activation de ④ renforce en ⑤ l'inhibition présynaptique (⊖), donc réduit le passage des impulsions se dirigeant par le neurone médullaire ⑥ vers le faisceau spinothalamique ⑦ (voie nociceptive, Figure 2). Inversement, l'inhibition de ④ par les fibres A_δ et C supprime l'inhibition présynaptique en ⑤, et favorise par conséquent la propagation des messages nociceptifs vers le faisceau spinothalamique. Si les fibres A_α sont détruites (varicelle, zona, herpès, etc.), l'inhibition présynaptique en ⑤, relayée par ④ est supprimée: les messages nociceptifs propagés par les fibres A_δ et C ne sont plus soumis aux systèmes de contrôle inhibiteur opérationnel en ⑤ et la douleur est amplifiée.



- ① Voie spinothalamique.
 - ② Voie spinoréticulaire.
 - ③ Voie spinocervicothalamique.
- Abbreviations: A_δ: Fibres A_δ | afférences nociceptives
 C: Fibres C |
- GSP: ganglions spinaux postérieurs
 ME: moelle épinière
 NCL: noyau cervical latéral
 FR: formation réticulaire
 B: bulbe
 HT: hypothalamus
 TH: thalamus
 SL: système limbique
 • relais neuronocorticaux synaptiques

Fig. 31 (d'après Schorderet, 1988).

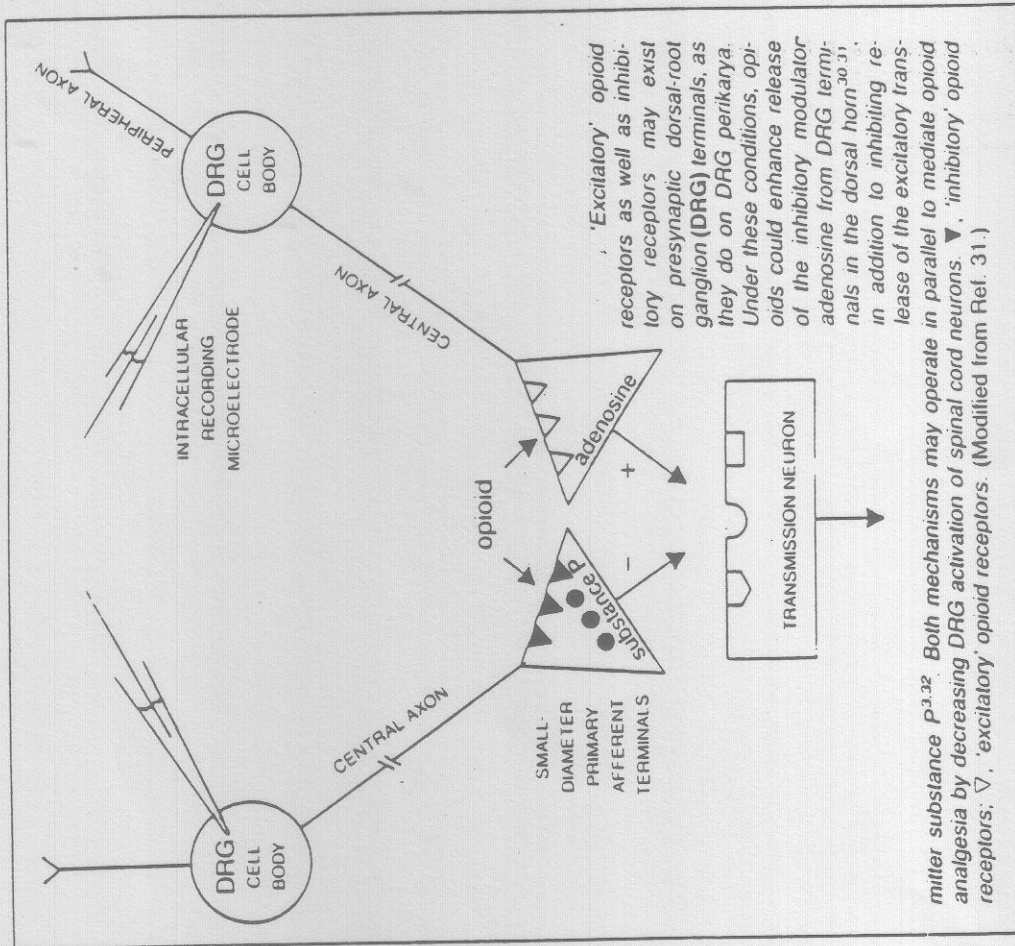


Fig. 33 (d'après Crain et Shen, 1990).

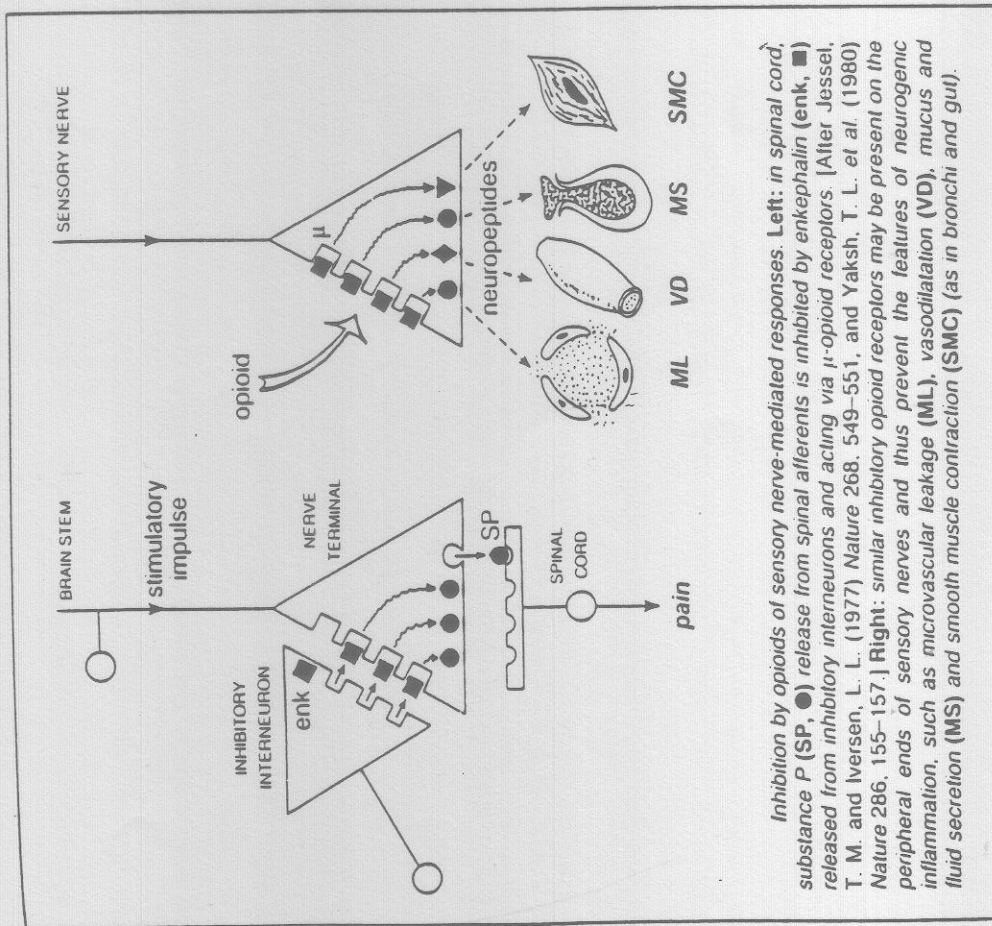


Fig. 32 (d'après Barnes et al., 1990).

BIBLIOGRAPHIE

- "PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE-Mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments"
Y. LANDRY et J.P. GIES (MEDSi/ Mc GRAW-HILL -1993, 2ème ed).

- "NEUROBIOLOGIE CELLULAIRE" C. HAMMOND et D. TRITSCH (DOIN -1990).

- PHARMACOLOGIE, DES CONCEPTS FONDAMENTAUX AUX APPLICATIONS THERAPEUTIQUES,
M. SCHORDERET (SLATKINE -1989).

- AIDE MEMOIRE DE PHARMACOLOGIE
J.L.ELGHOZY et D. DUVAL, (FLAMMARION- 1987).