

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ibn khaldoun DE TIARET
institut DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE Sante animale

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU diplôme DE DOCTEUR
VETERINAIRE

sous le theme

*PHARMACOLOGIE DES NEUROTRANSMETTEURS DU
SYSTEME NERVEUX CENTRAL :*
APPLICATION A LA THERAPEUTIQUE AUX ANIMAUX
DE LABORATOIRE

PRESeNTé PAR:

m^{LLE} AISSAOUI IBTISSEM

m^{LLE} BOUCENNA HALIMA

ENCADRE PAR:

d^R RABAI



REMERCIEMENT

✚ *Nous remercions d'abord notre grand Dieu de nous avoir protégé, guidé et donné ce savoir depuis nos premiers mots, jusqu' à l'obtention de notre diplôme. Nous le prions de continuer à nous aider de plus en plus jusqu' à la mort.*

✚ *Nous adressons notre grand respect à notre encadreur Mr RABAI pour son aide précieuse, de nous avoir suivi et guidé durant le développement de ce projet .Nous la remercions ainsi que les enseignants de l'institut de médecine vétérinaire de TIARET.*

✚ *Nous ne pourrons jamais oublier de remercier tous ceux qui nous ont appris la volonté de savoir et qui nous ont aidés depuis nos premières années d'études jusqu'à maintenant, nos chers professeurs.*

DEDICASE

Je dédie ce modeste travail :

✚ A Mes très chers parents en signe de reconnaissance pour tous les sacrifices consentis à mon égard pour leur soutien moral, matériel et leurs encouragements. Que Dieu me les gardes et prolonge leur vie

✚ A mes frères, A mes sœurs et a toute la famille BOUCENNA

✚ A tous mes amis de la promotion 2008-2013 et tous mes professeurs

✚ A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin

✚ A tous je dédie ce mémoire.

M^{lle} Halima

SOMMAIRE

- ❖ Remerciment
- ❖ Liste des abréviations
- ❖ Introduction

PREMIER CHAPITRE: Anatomie et physiologie du système nerveux.....1

1.1 Anatomie générale du système nerveux.....	1
1.1.1 Système nerveux périphérique.....	1
1.1.2 Système nerveux central.....	8
1.2 Organisation microscopique des neurones et des cellules gliales.....	15
1.2.1 Les neurones.....	15
1.2.2 Les cellules gliales.....	17
1.3 Rappels d'électrophysiologie.....	22
1.3.1 Rappels d'électricité.....	22
1.3.2 Propriétés électriques de la membrane.....	22
1.4 Communication nerveuse intercellulaire.....	23
1.4.1 Définition du potentiel d'action.....	23
1.4.2 Communication intercellulaire et synapses.....	24
1.4.3 Action du neuromédiateur sur son récepteur.....	44
1.4.4 Intégration électrique de l'information transmise par les neuromédiateurs.....	48
1.5 Rappels sur les phénomènes de signalisation intracellulaire.....	55
1.5.1 La signalisation calcique.....	55
1.5.2 Les contractions musculaires.....	61

DEUXIEME CHAPITRE : Etude des principaux neuromédiateurs et de leurs récepteurs.....66

2.1 Classification des neuromédiateurs.....	66
2.2 Classification des récepteurs.....	68
2.3 Les récepteurs ionotropiques.....	69
2.3.1 Généralités concernant tous les récepteurs ionotropiques.....	69
2.3.2 Les récepteurs ionotropiques pentamériques.....	70
2.4 Les Récepteurs Couplés aux Protéines G.....	72
2.4.1 Présentation des RCPG.....	72
2.4.2 Les grandes familles de RCPG.....	74
2.4.3 Les protéines G trimériques.....	76
2.4.4 Mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des RCPG.....	81
2.4.5 Les adénylatescyclases.....	82

2.5	Transmission cholinergique.....	83
2.5.1	Neurotransmetteur : Acétylcholine.....	83
2.5.2	Récepteurs et effets cholinergiques.....	85
2.5.3	Agonistes et antagonistes cholinergiques.....	90
2.6	Transmission adrénergique.....	101
2.6.1	Neurotransmetteur : les catécholamines.....	101
2.6.2	Récepteurs et effets adrénergiques.....	107
2.6.3	Agonistes et antagonistes adrénergiques.....	110
2.7	Transmission sérotoninergique.....	130
2.7.1	Localisation et métabolisme de la sérotonine.....	130
2.7.2	Les récepteurs sérotoninergiques et les voies de signalisation associées.....	132
2.7.3	Agonistes et antagonistes sérotoninergiques.....	132
2.8	Transmission glutamatergique.....	136
2.8.1	Le glutamate neuromédiateur.....	136
2.8.2	Les récepteurs glutamatergiques.....	138
2.8.3	Les ligands glutamatergiques.....	141
2.9	Transmission GABAergique.....	147
2.9.1	Métabolisme du GABA.....	148
2.9.2	Récepteurs du GABA et rôles physiologiques.....	150
2.9.3	Ligands GABAergiques.....	154
2.10	Transmission peptidergique et opioïdes.....	179
2.10.1	Neuropeptides : des peptides neurotransmetteur.....	179
2.10.2	Place des opioïdes parmi les neuropeptides.....	180
2.10.3	Etude des opioïdes endogènes.....	180
2.10.4	Récepteurs des opioïdes.....	183
2.10.5	Ligands opioïdes exogènes.....	187
2.11	Bilan des récepteurs neuronaux.....	193

TROISIEME CHAPITRE: Etude des principaux molecules neuro-actives en médecine vétérinaire.....194

3.1	Etude générale.....	194
3.1.1	Classification française des médicaments psychotropes.....	194
3.1.2	Principaux effets pharmacologiques des médicaments neuro-actif.....	194
3.1.3	Principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire.....	198
3.2	Etude spéciale.....	199
3.2.1	Atropine.....	199
3.2.2	Adrénaline.....	200
3.2.3	Médétomidine.....	201
3.2.4	Apomorphine.....	202
3.2.5	Métoclopramide.....	203
3.2.6	Acépromazine.....	204
3.2.7	Fluoxétine.....	205
3.2.8	Kétamine.....	206
3.2.9	Diazépam.....	207
3.2.10	Thiopental.....	208
3.2.11	Propofol.....	209
3.2.12	Isoflurane.....	209
3.2.13	Gabapentine.....	210

3.2.14 Morphine.....	211
3.2.15 Butorphano.....	212

❖ Conclusion

❖ Annexe

❖ Bibliographie

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Adénylatecyclase
C	Capacité
COMT	Catéchol-oxy-méthyl-transférase
DAG	Diacylglycerole
Ddp	Différence de potentiel
DHP	Dihydropyridines
G	Conductance
Gi/o	Protéines Gi et/ou Go
Gq	Protéines Gq
Gs	Protéine Gs
I	Intensité
IP3	Inositol triphosphate
JNM	Jonction neuromusculaire
MAO	Monoamine oxydase
MAPK	Mitogen-activated protéin kinase
ME	Moelle épinière
MLCK	Myosin Light Chain Kinase
MLCP	Myosin Light Chain Phosphatase
nAchR	Récepteurs nicotiques de l'acétylcholine
NT	Neurotransmetteur
PA	Potentiel d'action
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PKA	Protein kinase A
PKC	Protein kinase C
PLA	Phospholipase A
PLC β	Phospholipase C β
R	Résistance
Rc	Récepteur
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
SB	Substance blanche
SG	Substance grise
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SNV	Système nerveux végétatif
SU	Sous-unité
U	Tension

Introduction

INTRODUCTION

La pharmacologie est une discipline scientifique qui étudie les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle évolue, de façon à pouvoir ensuite utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques.

La pharmacologie comprend la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. La pharmacodynamie décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : il s'agit de l'étude détaillée de l'interaction récepteur/substance active, c'est-à-dire du mécanisme d'action de l'effet thérapeutique recherché.

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre phases, se déroulant simultanément : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la substance active. Dans ce travail, nous avons volontairement délaissé la pharmacocinétique au profit de la pharmacodynamie et privilégié ainsi l'étude du mécanisme d'action des principes actifs.

La pharmacologie des neurotransmetteurs du système nerveux central est complexe, une grande quantité de médicaments agit en modulant directement ou indirectement les transmissions nerveuses. L'objectif de ce manuscrit est d'organiser les connaissances nécessaires à la compréhension du mécanisme d'action de ces médicaments, et plus particulièrement des anesthésiques au sens large.

La première partie est donc consacrée à l'étude de l'anatomie et de la physiologie du système nerveux. Elle comporte également des rappels d'électrophysiologie et de signalisation intra- et Inter-cellulaires.

La deuxième partie présente les bases de pharmacologie moléculaire des récepteurs des neurotransmetteurs, ainsi que des notions de pharmacologie sur la modulation des principales transmissions nerveuses (cholinergique, adrénergique, dopaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABA ergique et opioïde).

La troisième et dernière partie correspond à un recueil de fiches sur 15 molécules choisies pour leurs fréquences d'utilisation en médecine vétérinaire. Notre objectif est de faire le lien entre leur mécanisme d'action et leur utilisation thérapeutique.

Chapitre I

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SN

1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX

1.1. Anatomie générale du système nerveux

Le système nerveux comprend :

- Le système nerveux central, ou SNC, qui est limité par le squelette (la boîte crânienne et la colonne vertébrale).
- Le système nerveux périphérique, ou SNP, qui correspond à l'ensemble des nerfs, ainsi qu'au relais ganglionnaires et aux plexus nerveux.

1.1.1. Système nerveux périphérique

1.1.1.1. Principales subdivisions du système nerveux périphérique

Les principales subdivisions du SNP sont présentées dans la Figure 1.

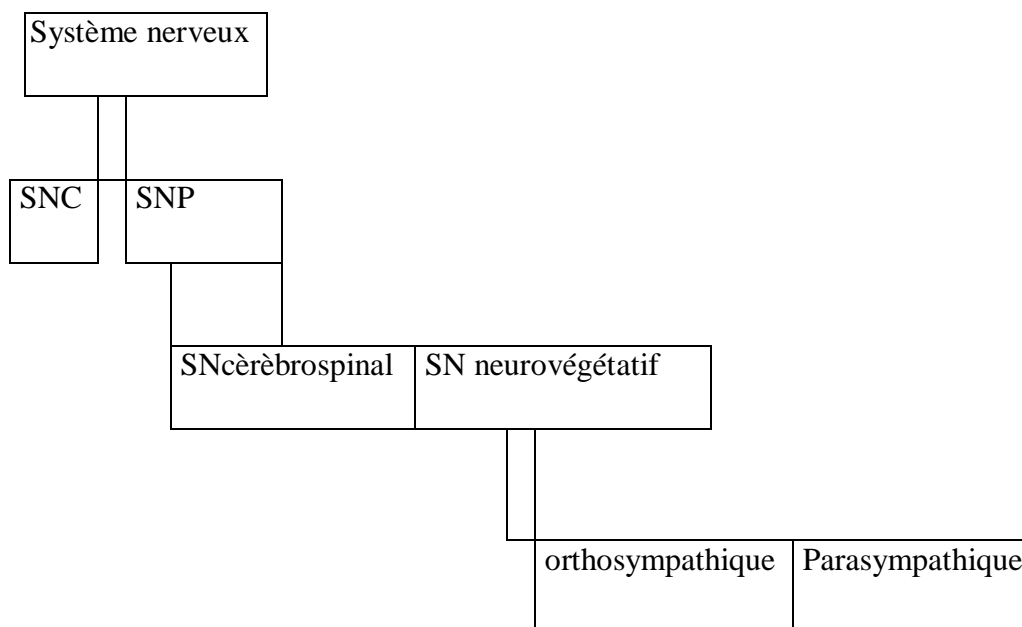


Figure 01 : Principales subdivisions du système nerveux périphérique

➤ Système nerveux cérébrospinal et système nerveux neurovégétatif

Cette distinction concerne surtout le SNP car leurs différences s'est ompent à l'intérieur du SNC

- Système nerveux cérébrospinal, ou SNCS : il comporte un seul motoneurone Périphérique: le motoneurone « A ».
- Système nerveux neurovégétatif, ou SNV : il comporte deux neurones périphériques successifs, qui forment une synapse dans un ganglion.

➤ **Système nerveux orthosympathique et système nerveux Parasymphathique**

Cette distinction ne concerne que le SNP neurovégétatif, qui se divise en systèmes

- Orthosymphathique : le relai ganglionnaire se fait à mi-chemin entre le SNC et l'organe effecteur.

Exemple cardiaque : les fibres cardiaques des nerfs rachidiens font relai à Mi-chemin dans le ganglion stellaire.

- Parasymphathique : le relai ganglionnaire se fait très près de l'organe effecteur.

Exemple cardiaque : le nerf vague (qui sort du noyau dorsal du bulbe) fait relai dans Le plexus cardio-aortique, très proche du cœur.

1.1.1.2. Les diverses voix nerveuses périphériques

Le SNP correspond à l'ensemble des nerfs, véritables câbles électriques conduisant l'information :

- De la périphérie vers le SNC : fibres sensibles afférentes.
- Du SNC vers la périphérie : fibres motrices efférentes (fibres motrices volontaires innervant les muscles striés d'une part, et fibres du système nerveux végétatif d'autre part, ortho et parasymphathiques).

➤ **Voies sensibles**

Elles sont constituées de neurones en T dont

- Le corps cellulaire est localisé respectivement dans les ganglions crâniens pour les nerfs crâniens et dans les ganglions rachidiens pour les nerfs rachidiens.
- L'extrémité axonale périphérique correspond aux organes récepteurs sensoriels, situés dans la peau et dans divers organes spécialisés.

L'information, sous forme d'influx nerveux, chemine de la périphérie vers le ganglion puis traverse le corps cellulaire et arrive à la corne dorsale de la moelle épinière ou au tronc cérébral. Là, une première intégration peut avoir lieu par l'intermédiaire d'un interneurone, avant que l'information ne remonte vers le cortex (ou donne lieu à un arc réflexe par stimulation d'un neurone moteur dont le corps cellulaire se trouve dans la corne ventrale de la moelle épinière).

Tableau 01 : Neuromédiateurs impliqués dans les voies sensitives

Neuromédiateurs	Excitateurs	Inhibiteurs
Acides aminés	Glutamate	GABA
Neuropeptides	Substance P	Enképhalines

➤ **Voies motrices somatiques**

On trouve les voies motrices somatiques à la fois au sein des nerfs crâniens et des nerfs rachidiens : elles innervent les muscles striés squelettiques et comprennent, d'une part, les mouvements volontaires et d'autre part les mouvements involontaires responsables de la station debout et de l'équilibre.

• **Nerfs rachidiens**

Tous les nerfs rachidiens portent une part sensitive (racine dorsale) et une part motrice (racine ventrale), qui se regroupent pour sortir ensemble du canal vertébral par le foramen intervertébral. La racine ventrale motrice comporte les axones de motoneurones α dont les corps cellulaires sont dans la corne ventrale de la substance grise de la moelle épinière, et les terminaisons axonales cheminent jusqu'aux muscles striés. Leur extrémité est très ramifiée, chaque ramification innerve une fibre musculaire.

• **Nerfs crâniens**

En ce qui concerne les nerfs crâniens, l'approche est plus complexe car tous les nerfs crâniens ne comportent pas une part motrice. Pour faciliter la compréhension de ce qui suit, résumons les propriétés des différents nerfs crâniens avant de s'intéresser plus spécifiquement à ceux qui comportent effectivement un rôle moteur.

plus spécifiquement, l'implication des nerfs crâniens dans les voies motrices somatiques est montrée dans le Tableau 2.

Tableau 02 : Implication des nerfs crâniens dans les voies motrices somatiques

Nerf Crânien numéro	Nom	Motricité somatique : Musculature squelettique de la tête, du cou et des épaules
I	Olfactif	Non
II	Optique	Non
III	Oculomoteur	Muscles oculomoteurs
IV	Trochléaire	Muscles oculomoteurs
V	Trijumeau	Muscles masticateurs
VI	Abducens	Muscles oculomoteurs
VII	Facial	Muscles de l'expression faciale
VIII	Vestibulo cochléaire	Non
IX	Glosso-pharyngien	Muscles pharyngiens
X	Vague	Muscles des cordes vocales et de la déglutition
XI	Accessoire	Muscles de la nuque et des épaules
XII	Hypoglosse	Muscles de la langue

Tableau03 : Implication des nerfs crâniens dans les différentes voies nerveuses : sensibles (S), motrices (M), ortho (O) et parasympathiques (P)

Nerf crânien numéro	Nom	Origine apparente		Qualité				Destination de l'innervation
				S	M	o	p	
I	Olfactif	Bulbe olfactif	Télocéphale	X				Muqueuse olfactive
II	Optique	Chiasma optique	Diencéphale	X				Rétine
III	Oculo-moteur	Crus cerebri	Mésencéphale		X		x	M : majorité des muscles oculomoteurs P : sphincter de la pupille
IV	Trochléaire	Face dorsale du pont	Métencéphale		X			Muscle oculomoteur oblique dorsal
V	Trijumeau	Face ventrale du pont		X	X			S : face, dents, cavité buccale... M : muscles masticateurs
VI	Abducens	Moelle allongée (pyramide) antérieure ventrale	Myélocéphale		X			Muscles oculomoteurs : droit latéral et une partie du rétracteur du bulbe
VII	Facial	Moelle allongée antérieure latérale		X	X		x	S : langue (2/3 rostral) M : face (expression) P : glandes lacrymales et salivaires
VIII	Vestibulocochléaire			X				Utricule, sacculé (audition) cochlée (équilibre)

IX	Glossopharyngien	Moelle allongée : cordon latéral		X	X		x	S : pharynx, bronches, poumons M : pharynx P : : ganglions zygomatiques, buccaux...
X	Vague	Moelle, allongée (pyramide) postérieure ventrale		X	X		x	S : larynx, gorge M: larynx et pharynx P : viscères thoraciques et abdominales
XI	Accessoire				X			Muscles trapèzes, céidocervicaux et sternocléido-mastoïdiens
XII	Hypoglosse				X			Musculature linguale

NB : Aucun nerf crânien n'appartient au système orthosympathique. Les nerfs orthosympathiques innervant un tissu ou un organe de la tête sont des nerfs rachidiens.

➤ Le système nerveux végétatif

Avant d'entamer l'étude des voies nerveuses végétatives, il est utile d'effectuer quelques rappels sur ce système nerveux particulier.

Le système nerveux neurovégétatif, exclusivement efférent et moteur (inconscient), se compose de deux sortes de fibres : orthosympathiques et parasymphathiques.

- Le système orthosympathique : dans l'étude de la transmission adrénérique (récepteurs α et β sur les organes cibles).

- Le système parasymphathique : dans l'étude de la transmission cholinérique (récepteurs muscariniques sur les organes cibles).

pour les deux systèmes (cf. Tableau 4), la transmission ganglionnaire est permise par les récepteurs-canaux cholinériques (nicotiniques).

Tableau04 : Innervation orthosympathique et parasymphathique

Localité du corps cellulaire	Neurone 1 : toujours cholinergique	Neurone 2 : dépend du système
Voies orthosymphathiques	Cornes ventrales de la moelle épinière : de T1 à L2	Adrénérique : Ganglions de la chaîne paravertébrale
Voies parasymphathiques	Encéphale et cornes ventrales de la moelle épinière cervicale et lombo-sacrée	Cholinergique : Ganglions juxtaposés aux organes cibles

➤ Voies orthosymphathiques

Elles sont constituées de deux neurones successifs, l'un cholinergique, puis l'autre adrénérique, faisant relai dans un ganglion situé à mi-chemin entre la Moelle Epinière (ME) et l'effecteur.

Les fibres orthosymphathiques ont clairement une disposition métamérique : elles émergent du canal vertébral entre T1 et L2 et forment une chaîne ganglionnaire parallèle à celui-ci de chaque côté, chaîne dite « paravertébrale ». Cette métamérie n'est cependant pas respectée aux extrémités : dans ces régions, il y a fusion des ganglions paravertébraux en ganglions plus volumineux. Sur les organes cibles, les neurones post ganglionnaires exercent leurs effets par la sécrétion de noradrénaline activant les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et β_3 .

le système orthosymphathique est :

- Excitateur : il augmente la fréquence et la force de contraction cardiaques
- Ergotrope : c'est-à-dire qu'il est susceptible de s'activer très rapidement lors de situations de stress
- Catabolique Autrement dit, c'est le système nerveux qui domine lorsqu'il s'agit d'une situation d'urgence, telle que le combat ou la fuite par exemple. Son nom, « ortho », qui signifie « droit », « vertical », vient d'ailleurs du fait que ce système est activé au réveil chez les bipèdes lors du passage de l'état couché à l'état debout.

Enfin, il faut évoquer le cas particulier de la médullo-surrénale : certaines fibres orthosympathiques sortant de la moelle épinière thoracique viennent innerver les cellules chromaffines de la médullo-surrénale, qui sont ainsi assimilées à des fibres postganglionnaires ortho sympathiques.

Cependant, à la différence des fibres postganglionnaires orthosympathiques proprement dites, les cellules chromaffines ne contrôlent pas directement un effecteur précis via un neuromédiateur mais libèrent dans le sang une hormone : l'adrénaline (dite « l'hormone de l'urgence »), qui affecte l'ensemble des effecteurs.

➤ Voies parasympathiques

Elles sont constituées de deux neurones successifs, cholinergiques tous les deux, faisant relai dans un ganglion situé très près de l'effecteur, voire à l'intérieur de celui-ci. Il faut savoir qu'un même segment nerveux ne peut pas être à la fois ortho et parasympathique. Les fibres parasympathiques ont donc une disposition exactement complémentaire des fibres orthosympathiques au sein du SNC, composée de deux pôles bien séparés :

- Le pôle crânai : encéphale et vertèbres cervicales (C1-C7)
- Le pôle caudal : à partir de L3

Dans le système parasympathique, la métamérie est très altérée, voire indiscernable en certains endroits.

➤ Le système nerveux entérique

Il existe une autre valence particulière du système nerveux périphérique : le système nerveux entérique. Il s'agit d'un « cerveau de l'intestin » qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du tube digestif. Il est en relation à la fois avec les fibres ortho et parasympathiques. Dans le SNE, on distingue deux populations de neurones intrinsèques :

- Les neurones du plexus d'Auerbach : dont les corps cellulaires sont dans le plexus myentérique, entre les muscles longitudinaux et les muscles circulaires.
- Les neurones du plexus de Meissner : dont les corps cellulaires sont dans le plexus sous muqueux, entre la muqueuse et les muscles circulaires.

De façon centrifuge, on retrouve donc

- La lumière du tube digestive, La muqueuse digestive, Le plexus de Meissner, Les muscles circulaires, Le plexus d'Auerbach, Les muscles longitudinaux. Ces neurones particuliers sont importants dans la régulation du péristaltisme intestinal, qui est une forme de réflexe local. Il est possible d'agir sur les neurones du SNE via l'utilisation de ligands sérotoninergiques et morphiniques.

1.1.2. Système nerveux central

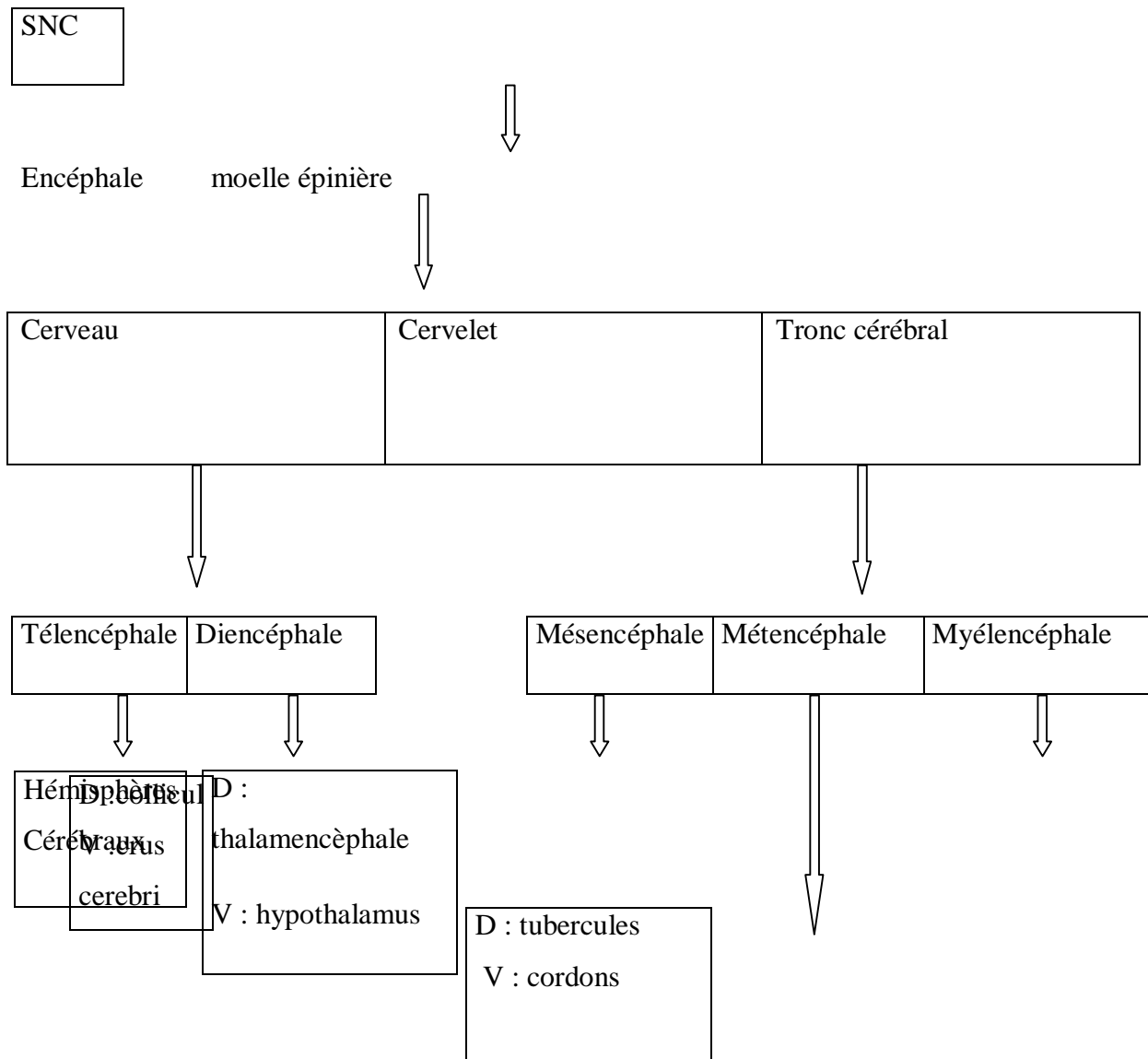
Le système nerveux central est anatomiquement enfermé dans un contenant osseux :

- Le crâne pour l'encéphale

- La colonne vertébrale pour la ME (formule du rachis du chien et du chat : 7 cervicales ; 13 thoraciques ; 7 lombaires ; 3 sacrées ; X caudales). L'organisation schématique de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) du SNC est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 05 : Organisation schématique des substances grises et blanches dans le SNC

Système Nerveux Central	Substance Grise Corps cellulaires neuronaux	Substance Blanche Voies de conduction myélinisées
Télocéphale Cervelet	Périphérique	Centrale
Diencéphale Mésencéphale Métencéphale Myélocéphale Moelle épinière	Centrale	Périphérique



D : pédoncules cérébelleux
 V : pont=protubérance annulaire

Figure02 : Principales subdivisions du système nerveux central

1.1.2.1.Le cerveau

➤ **Les hémisphères cérébraux**

Ils représentent 85% du poids du cerveau. La SG périphérique forme le cortex cérébral. Chaque hémisphère est divisé en 4 lobes (cf. Tableau 6).

Tableau06 : Présentation des quatre lobes d'un hémisphère cérébral

Lobe	Dénomination	Position	Remarques
Frontal	Cortex moteur	Lobe le plus antérieur.	Il contient des neurones dont les axones vont contacter les neurones moteurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, qui eux mêmes innervent les muscles squelettiques.
Pariétal	Cortex Somesthésique	Il est situé en arrière du lobe frontal, sur les côté et au dessus.	Sensibilité somatique = sensibilité de l'ensemble du corps.
Temporal	Cortex auditif	Il est situé sous le lobe frontal, sur les cotés et en dessous du lobe Pariétal.	Sur la face inférieure du lobe temporal est localisé l'hippocampe, structure corticale lui-même, jouant un rôle dans la mémoire.
Occipital	Cortex visuel	Lobe le plus en arrière.	Aire visuelle primaire V1 située à l'arrière du lobe, aire visuelle secondaire V2 située en avant autour de V1.

➤ Le diencephale

Le diencephale se situe à l'intérieur du télencéphale, il est limité vers le haut par le corps calleux qui relie les deux hémisphères cérébraux.

Si la SG du télencéphale est en surface, celle du diencephale est constituée d'un ensemble de Pôles ovoïdes, les noyaux, formant le thalamus, l'hypothalamus et l'hypophyse, le métathalamus, le subthalamus et l'épithalamus.

Le diencephale est un cerveau intermédiaire qui joue un rôle de relais dans le transfert et le traitement des informations sensibles ou motrices. Il a donc un rôle important en synergie avec le cortex. Il assure également des fonctions endocrines notamment par ses connexions avec l'hypophyse, des fonctions autonomes et des fonctions comportementales (cf. Tableau 7).

Tableau 07 : Fonction des diverses structures du diencephale

Structure	Fonction
-----------	----------

A dominance afférente, plus développés

Thalamus	Situé au centre du cerveau, c'est une structure paire d'origine diencephalique, appartenant aux noyaux gris centraux, et située de part et d'autre du IIIème ventricule dont il constitue les parois latérales. Il comporte des connexions bidirectionnelles avec toutes les régions du cerveau. Il relie un très grand nombre de signaux, ce rôle de transit permet d'analyser certaines informations sensibles avant qu'elles le soient par le cortex : il sert à filtrer les informations qui arrivent au cortex cérébral.
Métathalamus	Il correspond aux corps géniculés (vision et audition).
Epithalamus	Il désigne la portion dorsale du diencephale, formé notamment de l'épiphyse, encore appelée glande pinéale. Il participe via la sécrétion de mélatonine dans l'épiphyse au contrôle du sommeil et à la régulation de fonctions végétatives comme la faim et la soif. Par ailleurs, l'épithalamus joue un rôle d'interface entre le système limbique et le reste du cerveau.

A dominance efférente, moins développés

<p>Hypothalamus (et hypophyse)</p>	<p>Il s'agit d'une toute petite structure située au cœur de l'encéphale ayant un rôle majeur dans la régulation des fonctions végétatives de l'organisme. Lorsque l'hypothalamus, dans sa globalité, est stimulé, celui ci réagit par la sécrétion de plusieurs facteurs de libération hormonale : les « RH » (« Releasing Hormone »).</p> <p>Ces facteurs de libération sont véhiculés vers l'hypophyse, qui va sécréter</p> <p>secondairement les hormones impliquées dans le métabolisme (GH, TSH, LH, FSH....). L'hypothalamus est donc à la jonction du système nerveux et du système endocrinien.</p>
<p>Subthalamus</p>	<p>Il a un rôle (en liaison avec les noyaux gris centraux) dans l'activité musculaire inconsciente.</p>

1.1.2.2.Le cervelet

Le cervelet est situé sous le lobe occipital, sur la face dorsale du pont. Il coordonne les commandes motrices, conscientes ou non, émises par le cortex et le tronc cérébral avec les messages sensoriels rétroactifs des mouvements précédents.

1.1.2.3.Le tronc cérébral

Le tronc cérébral regroupe le mésencéphale, le pont et le bulbe (ou moelle allongée). Il est à l'origine de la plupart des nerfs crâniens. De plus, il comporte les noyaux qui contrôlent le sommeil et l'état de veille : c'est donc une cible particulière pour l'anesthésie, ou plus précisément pour la narcose.

1.1.2.4.La moelle épinière

La moelle épinière est située intégralement dans le canal vertébral, de C1 à C12 environ, la partie postérieure ne renfermant plus que la « queue de cheval », prolongation des nerfs Rachidiens seuls.

Le détail des caractéristiques neuro-anatomiques des faisceaux nerveux de la ME est montré dans le Tableau 8 (dans la ME, on parle des « cornes » de la SG alors qu'on parle des « Cordons » de la SB).

Tableau 0 8 : Caractéristiques des divers faisceaux nerveux de la moelle épinière

Moelle épinière	Faisceaux nerveux	Qualités	Fonctions
Substance Grise : cornes centrales	Corne dorsale : - Colonne extéroceptive - Colonne proprioceptive - Colonne viscéroceptive	Sensibilité : - Consciente - Inconsciente - Inconsciente	Reçoit les informations sensorielles qui pénètrent dans la ME par les racines dorsales des nerfs rachidiens (= spinaux).
	Corne ventrale : - Colonne viscéromotrice - Colonne somatomotrice	Motricité : - Inconsciente - Consciente	Corps cellulaire des neurones moteurs dont les axones sortent par les racines ventrales des nerfs rachidiens et se terminent sur les muscles squelettiques (motoneurons A)
Substance Blanche : cordons	Cordon dorsal : - Faisceau gracile - Faisceau cunéiforme	Sensibilité proprioceptive consciente	Véhicule les messages sensoriels ascendants

périphériques	<p>Cordon latéral :</p> <p>Superficiel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractus spinocérébelleux dorsal - Tractus spinocérébelleux ventral <p>Moyen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractus pyramidal latéral - Voies extrapyramidales 	<p>Sensibilité proprioceptive inconsciente (informe le cervelet sur l'exécution du mouvement)</p> <p>Motricité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Volontaire - Automatique inconsciente 	<p>Il contient les axones des neurones issus du cortex cérébral qui se terminent sur les motoneurones A (neurones moteurs spinaux).</p> <p>Il renseigne aussi le cervelet sur l'exécution des ordres moteurs.</p>
	<p>Cordon ventral :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractus spinothalamique - Tractus spino-olivaire - Tractus longitudinal médial - Tractus vestibulo-spinal 	<p>Sensibilité (S.) et Motricité (M.) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. extéroceptive consciente - S. proprioceptive inconsciente - M. automatique inconsciente - M. automatique d'équilibre 	<p>Il véhicule les messages ascendants concernant la douleur, la température et les messages descendants moteurs.</p>
	<p>Cordons profonds</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réflexes plurisegmentaires - Douleur 		

1.2. Organisation microscopique des neurones et des cellules gliales

Le système nerveux est composé de milliards de cellules. Chez l'homme, on estime à 10^{13} le nombre de neurones et à dix fois plus le nombre de cellules gliales. Chaque neurone intègre des informations en provenance de plusieurs centaines de milliers de neurones et distribue son propre message nerveux vers plusieurs centaines de milliers d'autres. Qu'il s'agisse de vertébrés évolués ou d'invertébrés, les neurones qui constituent ces réseaux fonctionnent selon des principes comparables.

1.2.1. Les neurones

1.2.1.1. Le corps cellulaire, ou soma

Comme pour les autres cellules, le corps cellulaire des neurones contient le noyau et l'essentiel du cytoplasme. On y observe l'ensemble des organites cellulaires commun à toute cellule animale.

Les neurones se caractérisent par l'importance des éléments du cytosquelette, qui déterminent leurs formes :

- Les microtubules (25 à 28 nm de diamètre)
- Les neurofilaments, équivalents neuronaux des filaments intermédiaires de kératine (10 nm de diamètre)
- Les microfilaments (3 à 5 nm de diamètre)

Leurs spécificités morphologiques, dendrites et axones, font leur diversité .

1.2.1.2. Les prolongements

➤ Dendrites

- **Particularités histologiques**

Les dendrites se distinguent des axones par :

- La présence d'épines dendritiques (représentant la structure pré- et postsynaptique de structures intercellulaires)
- La diminution de leur diamètre depuis le corps cellulaire jusqu'à leur extrémité
- La présence de ribosomes libres, permettant la synthèse de certaines protéines directement dans les dendrites (ce qui n'est pas le cas des axones).

- **Particularités physiologiques**

Le corps cellulaire et les dendrites, fines expansions arborescentes, sont spécialisés dans la réception des Potentiels d'Action (PA) par les nombreuses afférences qu'ils reçoivent. Ces PA sont sommés dans une région particulière du corps cellulaire : le cône axonal, qui génère à son tour des PA axonaux. Généralement les dendrites correspondent donc à des régions d'intégration postsynaptiques et les axones à des régions d'émission présynaptiques.

Cependant, des contre exemples existent:

- Certaines dendrites possèdent des différenciations présynaptiques, signifiant qu'elles peuvent transmettre directement un PA vers d'autres neurones.
- Certains axones, comme ceux des neurones sensitifs en T, ramènent l'information vers le corps cellulaire (sur la partie située entre le capteur sensitif et le soma).

➤ **Axone**

• **Présentation générale de l'axone**

Les axones sont des prolongements lisses, singuliers, émergents du soma par le cône axonique (ou « segment initial »), de diamètre régulier et dépourvus de ribosomes. Bien qu'il n'émerge qu'un seul axone par neurone, celui-ci se divise ensuite en collatérales, dont certaines viennent ré-innover le corps cellulaire. L'axone peut être très long et permet la communication entre des neurones éloignés. Chaque collatérale axonale se termine par un bouton synaptique. L'axone est capable de conduire les potentiels d'action, qui entraînent, dans le cas des synapses chimiques, la libération de neuromédiateurs par les boutons synaptiques.

• **Systèmes de transport dans l'axone**

Il existe deux grands systèmes de transports dans l'axone :

- Les transports antérogrades
- Les transports rétrogrades

Transports antérogrades

Ils peuvent se répartir en trois catégories :

- Le transport rapide, constitué par un déplacement de vésicules formées au niveau de l'appareil de Golgi, le long des microtubules de l'axone, à une vitesse de 100 à 400 mm par jour, apportant des protéines membranaires, des enzymes de synthèse des neuromédiateurs ainsi que les précurseurs des neuromédiateurs lorsqu'ils sont Peptidiques.
- Le transport lent, assurant le renouvellement de l'essentiel des protéines azonales (et en particulier du cytosquelette lui-même) à une vitesse de 0,1 à 2mm par jour.
- Le transport mitochondrial, assurant le transport des mitochondries depuis le corps cellulaire jusqu'à la partie terminale de l'axone à une vitesse de 10 à 40 mm par jour.

Transport rétrograde

Il permet d'éliminer les déchets. Les vésicules transportées dans ce sens sont de taille importante (100 à 300 nm) et cheminent le long des microtubules comme les vésicules du transport antérograde rapide. De plus, on suspecte un rôle informationnel du à l'absorption de

substances trophiques par l'extrémité axonale, telles que le NGF (Nerve Growth Factor :).

1.2.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales occupent l'espace laissé libre par les neurones : elles représentent 90% des cellules du cerveau chez l'homme. L'ensemble forme un tissu compact dans lequel les espaces intercellulaires sont de l'ordre de 20nm. Les cellules gliales, contrairement aux neurones, n'établissent pas de contact synaptique de type chimique mais sont reliées entre elles par des jonctions de type ga. Chez les vertébrés, on distingue différents types de cellules gliales : Les astrocytes, Les cellules épendymaires, Les oligodendrocytes, La microglie, Les cellules de Schwann → Dans le SNP.

1.2.2.1. Les astrocytes

➤ Origine

Les astrocytes sont d'origine neuro-ectodermique.

➤ Morphologie

Les astrocytes sont des petites cellules (6 à 11µm de diamètre), munies de nombreux prolongements ramifiés et terminés par des parties élargies : les pieds astrocytaires. Ils sont en contact non seulement avec les neurones, mais aussi et surtout avec les capillaires sanguins autour desquels ils sont jointifs et forment une barrière fonctionnelle entre les vaisseaux et les neurones. Les astrocytes ont ainsi un rôle non négligeable dans la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE).

➤ Organisation en réseau

Les astrocytes forment un réseau au sein duquel circulent les molécules de poids moléculaire Inférieur à 1 kDa : ions, nucléotides cycliques, IP3, glucose...

Leur fonctionnement se manifeste en particulier par la présence de « vagues calciques » qui se Propagent d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de jonctions gap.

➤ Fonctions

- **Guidage axonal**

Les astrocytes assurent le guidage mécanique des prolongements cellulaires lors de la croissance et de la migration neuronale à l'origine de l'organisation anatomique du cortex cérébral.

Barrière fonctionnelle

Ils participent à la mise en place puis au maintien de la délimitation de territoires neuronaux adjacents par synthèse et libération de molécules qui inhibent ou stimulent la croissance des prolongements neuronaux. Ils limitent de ce fait la progression des lésions lors de maladies neuro-dégénératives et ont une action antioxydant en dégradant le peroxyde d'hydrogène.

Myélinisation

Bien qu'ils soient eux-mêmes non myélinisants, les astrocytes participent au processus de myélinisation des fibres nerveuses centrales.

Immunité

Ils interviennent au sein du SNC lors de réactions inflammatoires en produisant de nombreuses cytokines et facteurs de croissance, ainsi qu'en participant à la présentation des antigènes intracérébraux (cependant ce dernier rôle revient majoritairement à la microglie).

Maintien du fonctionnement synaptique

Les astrocytes participent au maintien et au fonctionnement des synapses. Ils participent également au contrôle de la composition du milieu extracellulaire.

- **Barrière hémato-encéphalique**

Les astrocytes constituent une valence clef de la BHE. D'une part, les pieds astrocytaires bordent les parois externes des capillaires sanguins de l'encéphale. Les jonctions intercellulaires étant parfaitement étanches, les substances qui arrivent au territoire central sont sujettes à un contrôle astrocytaire préalable. Par exemple, les astrocytes constituent le site primaire de capture du glucose grâce à la présence des transporteurs de glucose GLUT-1 et GLUT-2 dans leur membrane. Chez les mammifères, le glucose est hydrolysé en lactate avant de diffuser vers les neurones à travers les jonctions gap. Lors d'une faible activité neuronale, le glucose peut être stocké sous forme de glycogène dans les astrocytes. D'autre part, les astrocytes forment l'épendyme : un épithélium qui tapisse les parois des ventricules cérébraux, le canal de l'épendyme de la moelle épinière, et les capillaires des plexus choroïdes (qui secrètent le LCR). Ils forment ainsi une barrière active entre le sang et le LCR. Les cils de certaines cellules astrocytaires baignent dans le LCR et en permettent la mise en mouvement.

Canaux ioniques et de récepteurs des astrocytes

Les astrocytes n'étant pas connecté aux neurones par des synapses, les neurotransmetteurs libérés par les neurones n'agiraient sur eux qu'après diffusion dans l'espace intercellulaire. Les canaux ioniques membranaires des astrocytes interviennent dans l'homéostasie neuronogliale.

Divers échangeurs ou transporteurs ioniques astrocytaires participent par exemple à la régulation des concentrations ioniques intra ou extracellulaires, en particulier $[Ca^{+2}]$ intracellulaire et $[K^{+}]$ extracellulaire grâce à des canaux spécifiques et à une pompe Na^{+}/K^{+} membranaire.

L'organisation des astrocytes en réseau via les jonctions gap permet une rapide dilution du K^{+} Recapté.

Ces canaux interviennent également dans la régulation du PH extracellulaire grâce à :

- Un Co-transporteur Na^{+}/HCO_3
- Des échangeurs Na^{+}/H^{+} et Cl^{-}/HCO_3

Enfin, les astrocytes interviennent dans la recapture des neuromédiateurs et dans leur dégradation grâce à des enzymes spécifiques. Dans les cas du GABA et du glutamate, les astrocytes participent même à la synthèse de ces neuromédiateurs.

1.2.2.2.La microglie

➤ Origine

D'origine mésodermique, ces cellules gliales sont peu nombreuses (20% des cellules gliales centrales) et semblent jouer un rôle essentiel dans le développement embryonnaire, au cours duquel elles se différencient à partir de monocytes sanguins qui ont franchi la BHE.

➤ Morphologie et propriétés

La cellule microgliale au repos, ou microglie ramifiée, est une petite cellule ovoïde dotée de Prolongements épineux plus ou moins longs. Lorsqu'elle est activée, par exemple lors du développement, la cellule microgliale subit des modifications morphologiques qui la transforment en microglie amiboïde, où les prolongements disparaissent et le corps cellulaire s'agrandit. Ses propriétés sont comparables à celles des monocytes et des macrophages périphériques.

➤ Rôles

Au cours du développement, la microglie participe sous sa forme activée, dite « amiboïde », au processus de réparation et de remodelage du cerveau par élimination axonale lors de l'histogénèse.

chez l'adulte, la microglie activée disparaît pour laisser place à une microglie au repos, dite « Ramifiée ». Cependant, la microglie peut être réactivée à tout moment en cas de situation pathologique pour retrouver ses capacités phagocytaires. De plus, de nombreuses cellules de la microglie être peuvent exprimer les antigènes du CMH et devenir ainsi des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA). La transformation rapide de la microglie vers une forme activée signe une atteinte nerveuse centrale (infection, traumatisme, etc...). Ces cellules s'accumulent dans les zones d'altération neuronale, provoquées par exemple par la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque... elles remplissent ainsi le rôle de macrophages résidents qui épurent les débris cellulaires par endocytose.

1.2.2.3. Les oligodendrocytes

➤ Origine

Les oligodendrocytes se différencient tardivement au cours du développement, leur guidage est assuré à la fois par les neurones et par les astrocytes.

➤ Morphologie et rôles

Ils forment une gaine de myéline autour de certains axones du SNC : leurs corps cellulaires de Petite taille sont localisés au sein de faisceaux d'axones et leurs expansions forment des languettes membranaires qui s'enroulent autour des axones environnants. Les segments d'axone myélinisé ont une longueur d'environ 1mm et sont séparés d'espaces où la membrane de l'axone retrouve un contact direct avec le milieu extérieur : les nœuds de Ranvier.

Les oligodendrocytes conditionnent la forte densité de canaux au niveau de ces nœuds de Ranvier.

Les oligodendrocytes sont les seules cellules du SNC riches en anhydrase carbonique. Or, cette enzyme catalyse la réaction d'addition d'une molécule d'eau sur une molécule de gaz carbonique pour former l'acide carbonique, qui se dissocie au pH physiologique en un ion bicarbonate et un proton : $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ Cette réaction est réversible et aboutit à un état d'équilibre que la catalyse enzymatique ne change pas.

Les oligodendrocytes participent donc de façon privilégiée à la régulation du Ph extracellulaire.

Enfin, ils libèrent des molécules inhibitrices de la croissance axonale et interviendraient ainsi dans la délimitation des substances grises et blanches.

1.2.2.4. Les cellules de Schwann

➤ Origines

Les cellules de Schwann proviennent pour l'essentiel des crêtes neurales.

➤ Organisation

La plupart des cellules de Schwann sont myélinisantes et forment une gaine de myéline autour de certains axones périphériques, interrompue par les nœuds de Ranvier. Les cellules de Schwann sont donc l'équivalent périphérique des oligodendrocytes centraux, mais la différence de ces derniers, dont les prolongements cytoplasmiques s'enroulent autour de plusieurs axones différents, une cellule de Schwann s'enroule entièrement autour d'un seul axone.

➤ **Fonctions**

• **Conduction saltatoire des potentiels d'action**

Les cellules de Schwann myélinisantes synthétisent la myéline, un isolant électrique qui augmente la distance de régénération du PA et par voie de conséquence la vitesse de propagation de l'influx nerveux A/ Oligodendrocytes (centraux) et B/ Cellules de Schwann (périphériques)

• **Régénérescence des fibres nerveuses périphériques**

Au niveau des jonctions neuromusculaires, lorsque les neurones ou les fibres musculaires ont été endommagés, les cellules de Schwann non myélinisantes phagocytent les débris cellulaires et émettent des prolongements denses qui recouvrent la jonction et libèrent des neuromédiateurs, induisant ainsi la repousse axonale et son guidage. D'une façon générale, elles modulent les relations trophiques entre les terminaisons axonales et les fibres musculaires.

La différenciation des cellules de Schwann entre myélinisantes et non myélinisantes étant réversible (ce qui n'est absolument pas le cas des oligodendrocytes, qui sont tous myélinisants), les phénomènes de régénérescence post-lésionnelle sont facilités.

Les cellules de Schwann commencent par offrir un support trophique intense aux axones en repousse avant de les remyéliniser.

1.3.Rappels d'électrophysiologie

Des rappels d'électrophysiologie sont indispensables à la compréhension de la Communication nerveuse intercellulaire.

1.3.1.Rappels d'électricité

1.3.1.1.Définitions

➤ **Différence de potentiel (ddp) ou tension (U)**

Les charges électriques exercent une force électrostatique les unes sur les autres, telle que les charges de même signe se repoussent et les charges de signe opposé s'attirent. Cette force d'attraction/répulsion décroît lorsque la distance entre les charges augmente. Imaginons deux charges séparées d'une certaine distance : il faut fournir un certain travail pour les rapprocher

(ce travail est positif si les charges sont de même signe et négatifs si elles sont de signe opposé). Plus les charges sont importantes, plus le travail à fournir pour les rapprocher est important.

Plus la distance entre les charges est grande, plus le travail à fournir pour les rapprocher est important. La ddp entre deux points est la mesure de ce travail, exprimée en volts.

Dans le cas de la membrane cellulaire, les charges séparées sont de signe opposé et le travail à fournir est négatif (-60mV). Ainsi, le flux électrique se produit spontanément lorsque la membrane devient momentanément perméable aux ions. Cela se passe lors d'une dépolarisation : la membrane se perméabilise momentanément aux cations (Na⁺ puis K⁺).

C'est la reconstitution de la ddp par la pompe Na⁺/K⁺ATPase qui s'active pour retrouver le potentiel de repos qui constitue la véritable dépense énergétique.

1.3.2. Propriétés électriques de la membrane

La membrane de toute cellule vivante est soumise à une ddp, ou potentiel de repos, qui est en moyenne de -60mV (elle varie généralement de -110 à -40mV suivant les cellules considérées). Elle correspond à une énergie de réserve, constituée par les transports primaires actifs (notamment la pompe Na⁺/K⁺ATPase) que les cellules utilisent pour le fonctionnement.

Des transports secondaires mettant à profit les gradients électrochimiques générés (les cotransports : antiports et symports). L'originalité du neurone est de pouvoir aussi utiliser cette énergie pour engendrer des variations de ddp porteuse d'information.

En termes d'électricité, tout se passe comme si les deux faces de la membrane constituaient les deux pôles d'une pile électrique de -60mV, pôle négatif vers l'intérieur.

Les protéines membranaires sont chargées électriquement et sont donc susceptibles de conduire un courant électrique : cette propriété se traduit par une conductance transversale g_m de la membrane, ou encore une résistance transversale R_m .

A l'opposé la bicouche phospholipidique est constituée d'éléments non conducteurs et confère à la membrane des propriétés de condensateurs, qui se traduisent par une capacité C_m .

1.4. Communication nerveuse intercellulaire

1.4.1. Définition du potentiel d'action

Le potentiel d'action est une utilisation originale du potentiel de repos par les neurones. En effet, si le potentiel de repos est utilisé comme une source d'énergie pour les transports secondaires actifs et les transports passifs, les cellules excitables l'utilisent en plus de façon spécifique pour coder et véhiculer de l'information, sous forme de variations de potentiel

d'amplitude constante : les potentiels d'action.

Selon que les cellules excitables concernées sont nerveuses ou musculaires, on distingue deux Origines ioniques possibles du potentiel d'action, respectivement Na^+/K^+ (système nerveux) et $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ (cellules musculaires lisses cardiaques et intestinales).

Comme le potassium est toujours impliqué, on parle par abus de langage de « potentiel d'action sodique » et de « potentiel d'action calcique ». On limitera volontairement notre étude au potentiel d'action sodique exclusivement.

On peut aisément mettre en évidence le potentiel d'action sodique en enregistrant la ddp membranaire d'un axone de Calmar isolé suite à une stimulation électrique.

1.4.1.1. Le canal potassium du potentiel d'action

Les protéines canal K^+ tensio-dépendantes possèdent un seul site de déformation, tel que Lorsque la membrane est dépolarisée, le canal est ouvert. La fermeture n'a lieu que lorsque la membrane se repolarise.

1.4.1.2. Le canal sodium du potentiel d'action

Le fonctionnement des protéines canal Na^+ tensio-dépendantes est plus complexe : elles Possèdent deux sites de déformation, l'un d'activation et l'autre d'inactivation.

1.4.2. Communication intercellulaire et synapses

1.4.2.1. Notion de neuromédiateur

Sherrington donna le nom de synapse à la jonction entre deux neurones en 1897, tandis que Dale énonça les principes de caractérisation d'un neuromédiateur vers 1930 : c'est une substance chimique synthétisée par le neurone présynaptique, libérée lors d'une stimulation Présynaptique, rapidement dégradé par des enzymes postsynaptiques (à moduler) et dont l'application dans le milieu a les mêmes effets postsynaptiques qu'une stimulation présynaptique.

1.4.2.2. Du Potentiel de Plaque Motrice au Potentiel Post-Synaptique Excitateur

➤ Potentiel de Plaque Motrice et jonction neuromusculaire

Le modèle d'étude de la synapse est historiquement la jonction neuromusculaire (JNM), ou Plaque motrice. Il s'agit d'une synapse du SNP reliant le nerf moteur à l'effecteur musculaire, via des cellules musculaires particulières.

Une préparation nerf-muscle dans un liquide physiologique permet de constater la formation de PA dans la fibre musculaire après stimulation de la fibre nerveuse. Le délai de transmission synaptique est de 0,5 à 1ms.

Si on ajoute du curare à la préparation, la stimulation pré-synaptique n'entraîne plus la formation de PA au niveau musculaire : la transmission synaptique est bloquée.

Si on replace la préparation dans un liquide physiologique normal, le curare se dilue progressivement et on observe lors des stimulations pré-synaptiques l'apparition de variations de la ddp différentes du PA : on les qualifie de potentiels de plaque motrice (PPM).

Lorsque la décurarisation est suffisante, un PA se produit immédiatement à la suite du PPM et le masque partiellement. On en déduit qu'en temps normal, le PPM précède le PA et en Permet la genèse.

Le PPM est un phénomène :

- de faible amplitude
- de ddp au sommet de 15mV
- d'une durée de 10ms (relativement long)
- au cours duquel la membrane devient perméable aux cations (préférentiellement au Na⁺).

➤ **Potentiel Post-Synaptique Excitateur et système nerveux central**

Pour des raisons pratiques, les synapses du SNC ont initialement été moins étudiées que la JNM. Cependant, leur principe de fonctionnement est similaire : la mise en jeu d'une synapse excitatrice provoque également la formation locale d'un potentiel qualifié ici de potentiel post synaptique excitateur (PPSE), dont les caractéristiques de durée et d'amplitudes sont sensiblement les mêmes que celles du PPM.

Cependant, tandis qu'un PA présynaptique provoque toujours la formation d'un seul PA postsynaptique au niveau de la JNM, dans le SNC ce même PA pré-synaptique peut entraîner au niveau du neurone post-synaptique la formation d'un nombre variable de PA, allant de zéro à une dizaine.

1.4.2.3.La transmission synaptique

➤ **La synapse en général**

Une synapse est une zone de jonction entre deux neurones, ou entre un neurone et un autre type de cellules, assurant le transfert de l'information. Le sens du transfert est dirigé de la terminaison axonale, présynaptique, vers la cellule cible, postsynaptique. L'espace qui les sépare s'appelle la fente synaptique.

Dans le cas particulier de la jonction entre un neurone et une fibre musculaire squelettique (Montage le plus étudié), la synapse est appelée jonction neuromusculaire et la membrane Postsynaptique, repliée et riche en récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, est appelée plaque motrice.

La plus répandue des synapses est la synapse chimique : elle implique l'intervention d'un

neuromédiateur, c'est-à-dire d'une molécule sécrétée par le neurone présynaptique et stimulant l'élément postsynaptique.

Cependant, la possibilité d'un transfert intercellulaire de l'information sans intermédiaire chimique est possible : il existe bien quelques synapses purement électriques.

➤ **Synapse électrique**

• **Définition**

Les synapses électriques sont des zones de contact particulières, existant seulement entre deux neurones, dont les membranes plasmiques sont reliées par des jonctions (synonymes : jonctions serrées, jonctions étroites, jonctions communicantes).

• **Structure**

A ces points de jonction, l'espace entre membrane pré- et postsynaptiques est très réduit, permettant un contact entre les connexons de chaque cellule. Chaque canal est formé de deux connexons, un par membrane cellulaire. Un connexon est un hexamère de 6 protéines transmembranaires appelées connexines ménageant entre elles un canal hydrophile de 2 nm de diamètre.

• **Fonctionnement et propriétés**

Cela permet deux types de couplage:

- Un couplage métabolique : toutes les molécules solubles dans l'eau inférieure à cette taille peuvent donc le traverser. Ceci représente à peu près 900 Da.
- Un couplage électrique : les signaux électriques peuvent passer d'une cellule à l'autre comme s'il ne s'agissait que d'une seule cellule.

A l'opposé des synapses chimiques, très majoritairement unidirectionnelles, les jonctions communicantes, ou jonction gap, fournissent au système nerveux une jonction intercellulaire bidirectionnelle. Une jonction gap est en effet une voie de perméabilité passive mettant en communication les deux compartiments intracellulaires et permettant ainsi, en plus d'un couplage métabolique, un couplage électrique laissant passer les lignes de courant électrique comme s'il s'agissait d'une cellule unique.

Ces synapses, communes chez les invertébrés et les vertébrés inférieurs, permettent une réponse rapide et synchrone d'un ensemble fonctionnel.

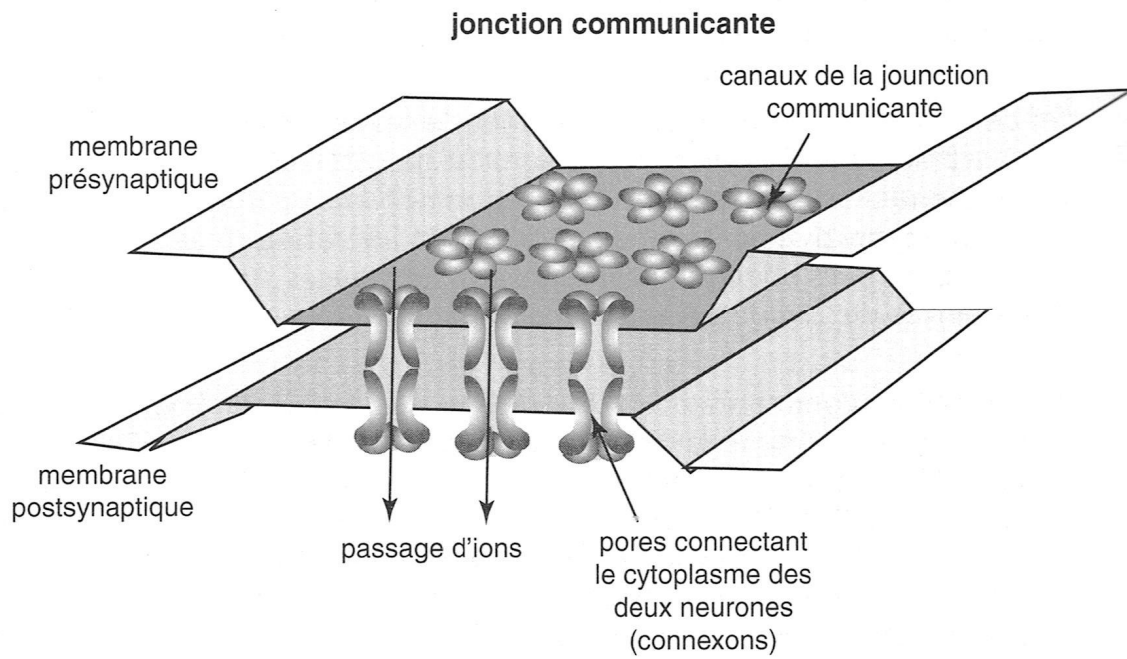
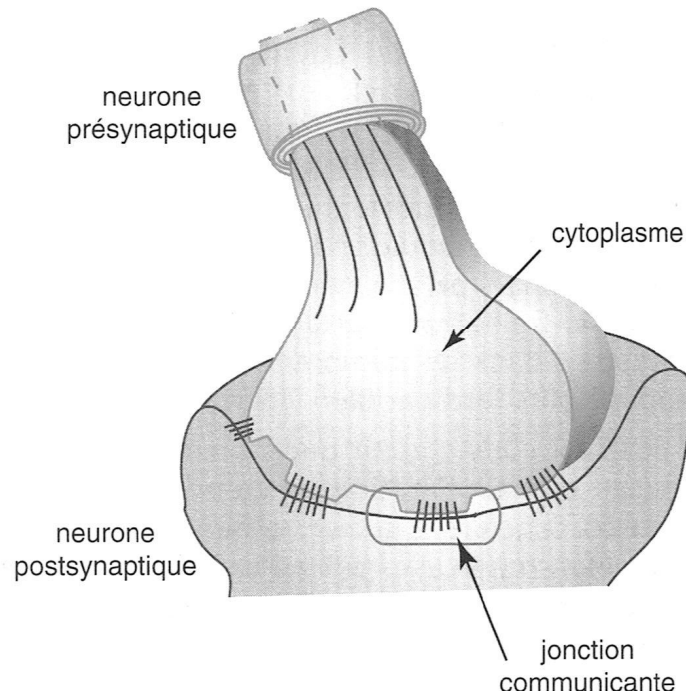
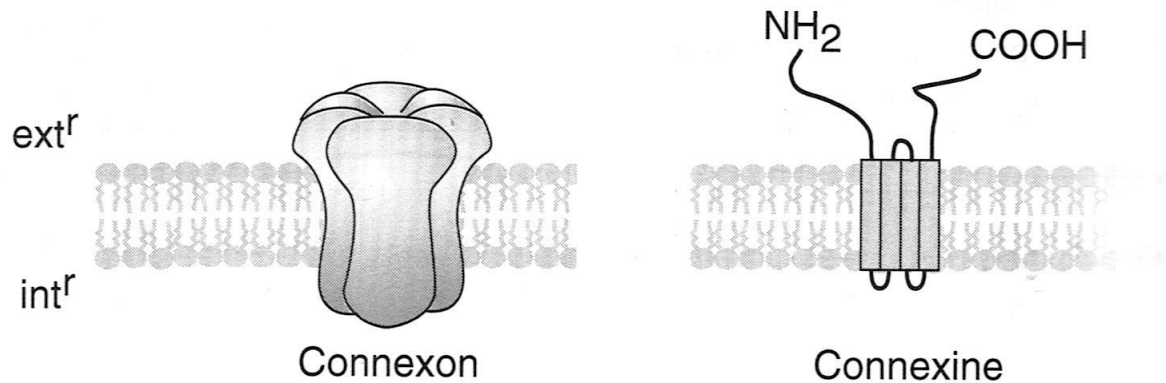


Figure 03 : Structure générale d'une synapse électrique**Figure 04 : Structure de l'un des deux connexons d'une jonction gap de synapse Électrique**

➤ Synapse chimique

• Définition

Les synapses chimiques se caractérisent par :

- La synthèse et le stockage des neuromédiateurs
- L'ouverture de canaux calciques tensio-dépendants à l'extrémité présynaptique en réponse aux potentiels d'actions axonaux, avant l'exocytose des neuromédiateurs.

Le fonctionnement des synapses chimique nécessite que le signal transmis soit de courte durée, grâce à :

- La diffusion du neuromédiateur dans l'espace extracellulaire
- Sa dégradation par des enzymes présentes dans la fente synaptique
- Et/ou sa réabsorption : par le neurone présynaptique ou les cellules gliales environnantes.

Les agents pharmacologiques utilisés comme médicament peuvent interférer avec tous ces processus, qu'il convient donc de bien connaître.

• Structure

L'organisation typique d'une synapse chimique comprend

- Un espace inter-synaptique, d'environ 10 à 50 nm de large
- La présence de vésicules contenant un neuromédiateur dans la fibre nerveuse Présynaptique
- Une membrane post synaptique « épaisse », témoin d'une densité élevée en protéines (dans la JNM, la membrane postsynaptique est fortement repliée, ce qui en augmente la surface).

• Diversité des synapses chimiques

Il existe de nombreux types anatomiques et fonctionnels de synapses :

- Axo-somatiques
- Axo-dendritiques
- Dendro-dendritiques
- Dendro-axonales
- Synapse « en passant » (mettant en relation deux axones ou un axone et des cellules effectrices)
- Synapse « en série » (la membrane présynaptique s'étend sur plusieurs pôles postsynaptiques)
- Synapse « à ruban » (le ruban correspondant à l'agglomération de vésicules synaptiques en file autour d'un tuteur protéique, le tout permettant une libération rapide et de longue durée du neuromédiateur).

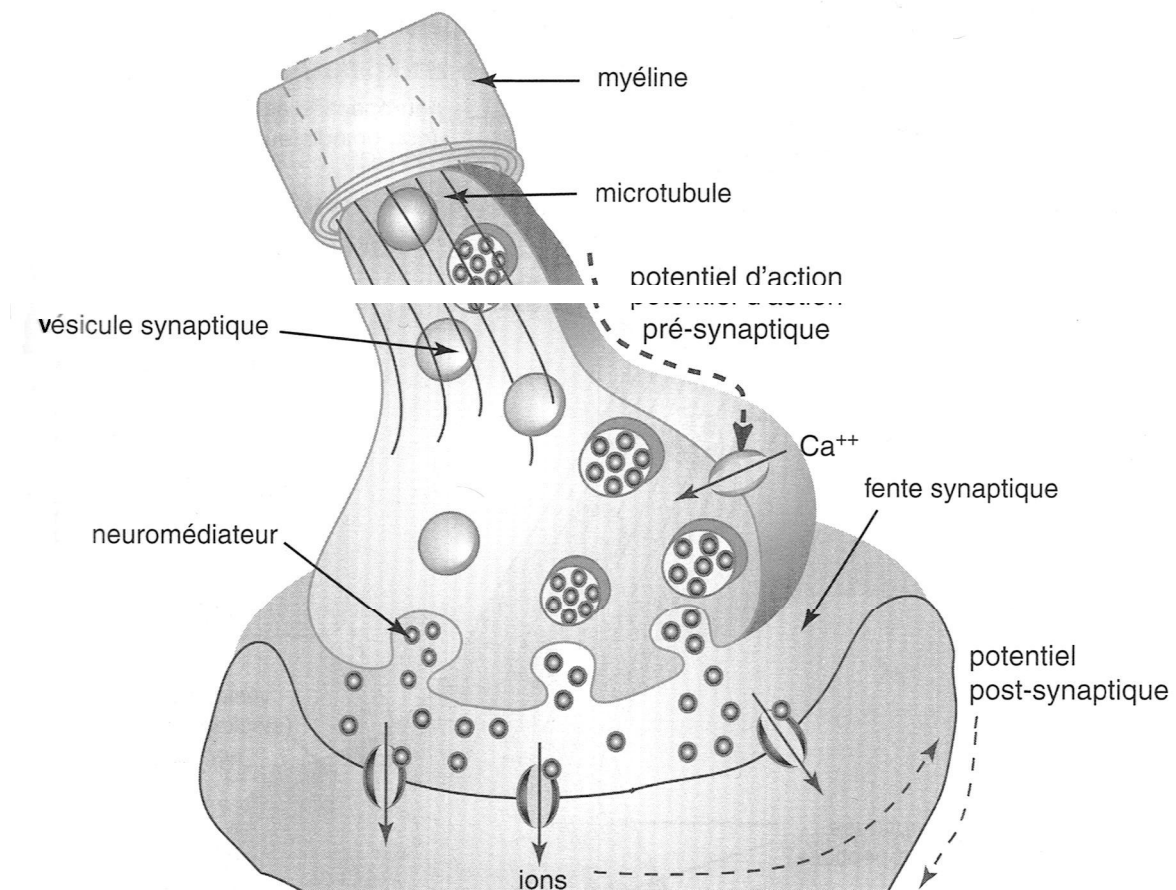


Figure 05 : Structure générale d'une synapse chimique

Dans le cas des synapses à ruban, certains neurones sensoriels transmettent l'information sur de courtes distances, le codage utilisé est alors un codage en amplitude (et non pas en fréquence de PA comme c'est plus souvent le cas) et la conduction de l'information le long de la membrane est purement électrique, les synapses impliquées sont donc soumises à une libération de neuromédiateurs à la fois longue et intense. Elles se différencient au plan anatomique par ces rubans le long desquels se concentrent les vésicules, rendues ainsi cinq fois plus mobilisables. Toutes ces synapses sont glutamatergiques. A titre d'exemple, les synapses à ruban sont décrites au niveau des récepteurs rétiniens des vertébrés et des neurones bipolaires, ainsi que dans les cellules ciliées de l'oreille interne.

- **Synapses bidirectionnelles**

Par ailleurs, certaines synapses permettent une communication intercellulaire dans les deux sens - Synapses symétriques (vésicules et membrane dense dans les deux compartiments pré et post-synaptiques) - Synapses réciproques (une moitié de synapse fonctionne dans un sens et l'autre moitié dans l'autre) - Synapses mixtes (où la synapse chimique est contiguë à une jonction communicante, synapses électriques).

1.4.2.4. Synthèse et stockage des neuromédiateurs

- **Nature chimique du médiateur**

Synthèse et stockage font appel à des processus distincts en fonction de la nature chimique du médiateur (peptidique ou non).

- **Les médiateurs peptidiques**

Les médiateurs peptidiques (endorphines, NPY...) sont synthétisés dans le corps cellulaire du neurone, codé par un gène transcrit en ARN messager, la synthèse du neuropeptide débute sur le reticulum endoplasmique, puis passe classiquement dans les vésicules de l'appareil de Golgi pour y subir une série de transformations post-traductionnelles. Sa maturation se poursuit dans les vésicules de transport tout au long de l'axone. Ce transport, guidé par les microtubules du cytosquelette, consomme de l'ATP. La vitesse de transport axonal atteint 10 à 20 centimètres par heure.

- **Les médiateurs non peptidiques**

Les médiateurs non peptidiques (acétylcholine, noradrénaline, glutamate, GABA...) quant à eux sont synthétisés directement dans le cytosol des terminaisons nerveuses. Les enzymes nécessaires y sont livrées par des vésicules cheminant lentement le long de l'axone, quelques millimètres par jour.

Les médiateurs synthétisés sont stockés dans des vésicules grâce à des transporteurs membranaires vésiculaires. Ces transporteurs membranaires comprennent 10 ou 12 hélices α transmembranaires :

- Les transporteurs à 10 hélices sont sélectifs des acides aminés, c'est-à-dire du glutamate ainsi que des médiateurs inhibiteurs : GABA et glycine.

- Les transporteurs à 12 hélices permettent le stockage de tous les autres, à savoir l'acétylcholine et les monoamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine, histamine et sérotonine).

L'énergie nécessaire à ces transports est issue du fonctionnement d'une H⁺ATPase vésiculaire, qui assure un courant entrant de protons, ce gradient de protons permet l'entrée des médiateurs dans les vésicules par le transporteur, fonctionnant.

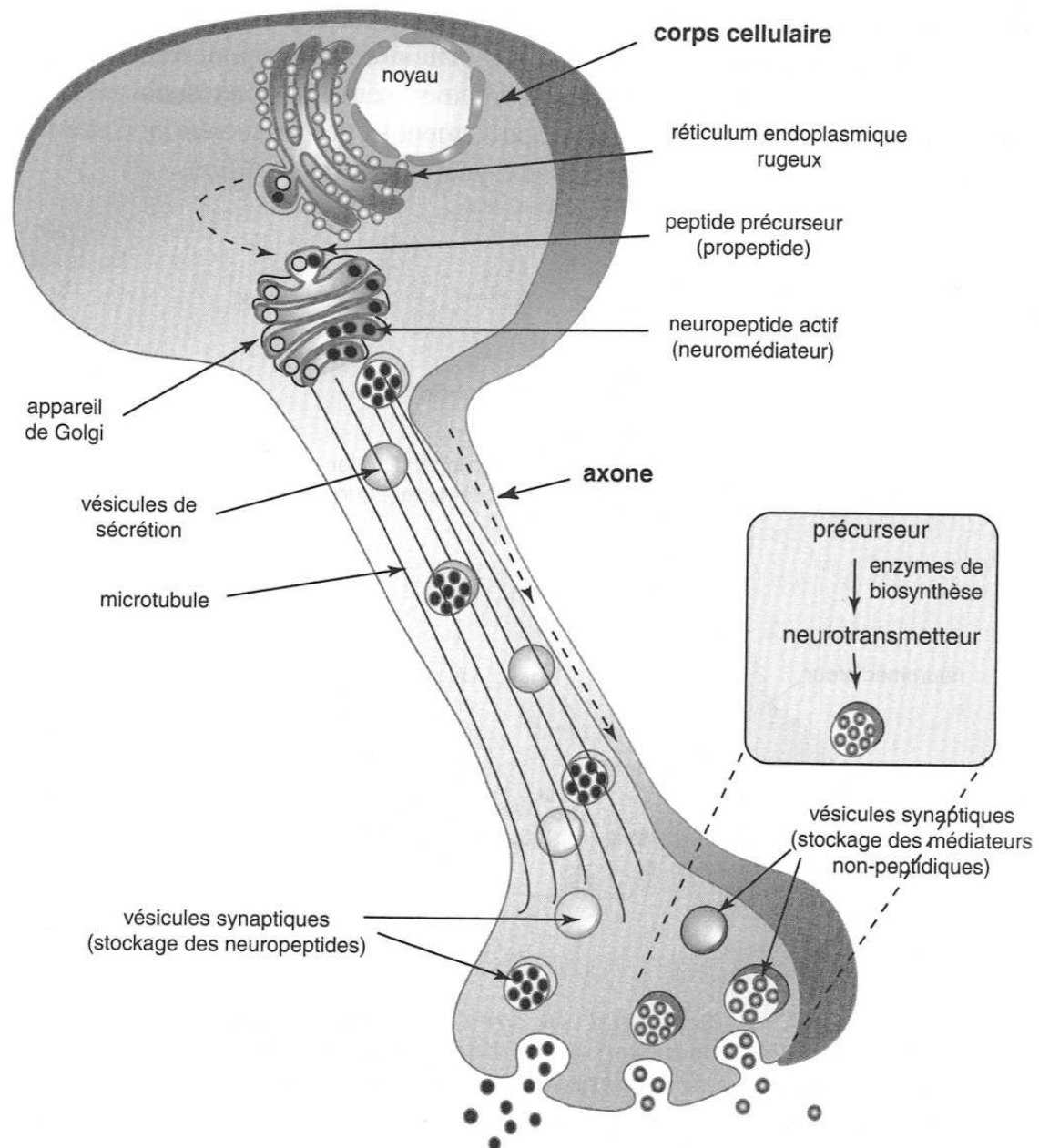


Figure 06 : Synthèse et stockage des neuromédiateurs peptidiques

1.4.2.4.2. Au microscope

Les vésicules présynaptiques stockant :

- Les neuropeptides, ainsi que la sérotonine et l'histamine, sont grandes avec un centre dense, relativement loin de la membrane présynaptique.
- Les autres neuromédiateurs (acétylcholine, catécholamines et acides aminés) sont petites, claires et localisées à proximité immédiate de la membrane présynaptique.

➤ **Neurones à plusieurs neuromédiateurs**

De nombreux neurones contiennent deux neuromédiateurs, voire davantage. Cela implique la possibilité d'une Co-transmission. Il peut s'agir de :

- Deux peptides : stockés conjointement ou dans des vésicules distinctes
- Un peptide et un neuromédiateur non peptidique : stockés obligatoirement dans des vésicules distinctes. Dans ce dernier cas, l'expérience montre que :
 - Des stimulations de basse fréquence : libèrent uniquement les médiateurs non peptidiques
 - Des stimulations de haute fréquence : libèrent tous les neuromédiateurs stockés.

Ainsi, selon la fréquence des potentiels d'action, un même neurone peut transmettre une information différente, plus ou moins complexe, à la cellule postsynaptique.

1.4.2.5. Gradient calcique et exocytose des neuromédiateurs

Le gradient calcique permet l'utilisation du calcium en tant que relai entre le potentiel d'action membranaire et l'exocytose des neuromédiateurs.

➤ **L'exocytose des neuromédiateurs**

• **Utilisation neuronale spécifique du gradient calcique**

De la même façon que les neurones mettent à profit le potentiel de repos de façon spécifique pour véhiculer l'information sous forme de PA le long de l'axone, elles utilisent ensuite le gradient calcique comme relai de l'information entre le PA et le neuromédiateur.

Les neuromédiateurs sont libérés par l'arrivée d'un PA sur la terminaison présynaptique, cette libération ne peut être suivie expérimentalement que par l'enregistrement des mesures de PPM ou PPSE postsynaptiques. La libération de neuromédiateurs est précédée d'un flux de calcium entrant dans l'élément présynaptique par des canaux calciques à haut seuil de type N, provoquant donc un courant entrant de calcium appelé : $I_{Ca^{+2}}(N)$, qui s'effectue pendant la phase de repolarisation du PA, donc avant le PPM/PPSE. En résumé, les mécanismes qui aboutissent à la libération du neuromédiateur se produisent dans l'ordre suivant :

- Le courant électrique du PA arrive en amont de la terminaison synaptique
- Il provoque l'ouverture des canaux calciques (lents de type N) tensio-dépendants
- Le calcium pénètre dans l'élément pré-synaptique, suivant ainsi simplement son gradient électrochimique

- La $[Ca^{+2}]$ intracellulaire augmente
- Cela permet la migration puis l'exocytose des vésicules synaptiques.

- **Exocytose et de vésicule de stockage**

Le mécanisme intime de l'exocytose est fonction du type de vésicule de stockage.

Petites vésicules et les médiateurs non peptidiques, non histaminergique et non serotonergique

Stockées à proximité directe de la membrane présynaptique, l'arrivée d'un PA de basse fréquence entraîne l'ouverture de canaux calciques tensio-dépendants locaux, produisant très localement une augmentation de la concentration de calcium autour des vésicules.

La $[Ca^{+2}]$ locale s'élève de 10^{-7} à 10^{-4} mol/L, provoquant la fusion de la membrane vésiculaire et de la membrane axonale pour former un pore déversant le contenu vésiculaire dans la fente synaptique. Ce phénomène d'exocytose est rapide, de l'ordre de 0,2ms.

Grandes vésicules et les médiateurs peptidiques, histaminergique et Serotonergique

Dans ce cas l'exocytose est plus lente (environ 50ms) car l'augmentation de la concentration de calcium est généralisée à l'ensemble de l'extrémité axonale présynaptique par l'ouverture de nombreux canaux calciques, initiée par des PA de haute fréquence. Cela permet d'abord une migration des vésicules vers la membrane axonale, puis la fusion membranaire, similaire à celle des petites vésicules.

- **Mécanismes de fusion membranaire des vésicules synaptiques**

Les protéines assurant le relai entre l'augmentation de la concentration de calcium et la fusion membranaire (protéines de la fusion membranaire) sont regroupées sous le terme de synaptogamines.

Ce sont des protéines variées, toutes transmembranaires, présentes à la fois sur la membrane des vésicules de sécrétion et sur la membrane axonale des extrémités présynaptiques.

Lorsque la concentration de calcium augmente, les synaptogamines acquièrent la propriété d'interagir avec les phospholipides des membranes adjacentes et avec d'autres protéines membranaires, regroupées sous le terme de protéines SNARE (pour Soluble Nethylmaleimide sensitive factor Attachment Receptor).

Le déplacement de la vésicule vers la zone de fusion fait intervenir la petite protéine G (rab3A), associée à la membrane vésiculaire. L'augmentation de la concentration $[Ca^{+2}]$ intracellulaire permet l'échange du GTP par du GDP au sein de cette protéine, autorisant ainsi le déplacement vésiculaire.

Concernant la fixation de la membrane vésiculaire à la membrane plasmique, la membrane plasmique possède deux protéines SNARE : la syntaxine et la SNAP-25 ; l'augmentation de $[Ca^{+2}]$ intracellulaire permet la formation d'un premier pré-complexe entre les deux. La membrane vésiculaire possède elle-aussi une protéine SNARE, appelée synaptobrevine : arrivée aux alentours du pré complexe de la membrane plasmique, elle se combine à se dernier pour former un gros complexe reliant enfin membrane vésiculaire et membrane plasmique, permettant leur fusion et la libération du neuroméiateur dans la fente synaptique. Le complexe protéique est alors dissocié par une ATPase.

➤ **Régulation de l'exocytose par les autorécepteurs**

• **Les autorécepteurs presynaptiques**

Les autorécepteurs sont des récepteurs sélectifs du neuroméiateur libéré, mais localisés sur le neurone d'origine du neuroméiateur.

Ils assurent un rétrocontrôle de sa sécrétion en modulant :

- Le processus d'exocytose : pour les autorécepteurs présynaptiques
- La genèse du potentiel d'action axonal : pour les autorécepteurs somato-dendritiques.

Le premier autorécepteur découvert en 1972 par S. Langer fut le récepteur $\alpha 2$ adrénergique, par rapport au récepteur $\alpha 1$ postsynaptique, au niveau des extrémités des neurones postganglionnaires orthosympathiques. L'existence d'autres autorécepteurs présynaptiques, aussi bien récepteurs canaux que RCPG, a été largement démontrée sur des synapses périphériques et centrales. La stimulation des autorécepteurs présynaptiques peut entraîner, suivant le cas, l'augmentation ou la diminution de la sécrétion de neuroméiateur induite par les PA axonaux.

L'affinité relative d'agents pharmacologiques exogènes et du neuroméiateur endogène pour ces récepteurs conditionne les effets obtenus lors de l'administration de cet agent. Cela devient particulièrement vrai lorsque les récepteurs pré- et postsynaptiques ne sont pas semblables. En effet, chaque neuroméiateur peut se lier à plusieurs récepteurs, avec des affinités différentes, souvent proches. Les récepteurs pré- et postsynaptiques peuvent être différents, mais ils sont forcément stimulés par un même neuroméiateur, c'est la définition même de l'autorécepteur. Il est possible de moduler la sélectivité des molécules de synthèses, agonistes ou antagonistes, vis-à-vis des deux types de récepteurs pour tenter d'optimiser les effets thérapeutiques voulus.

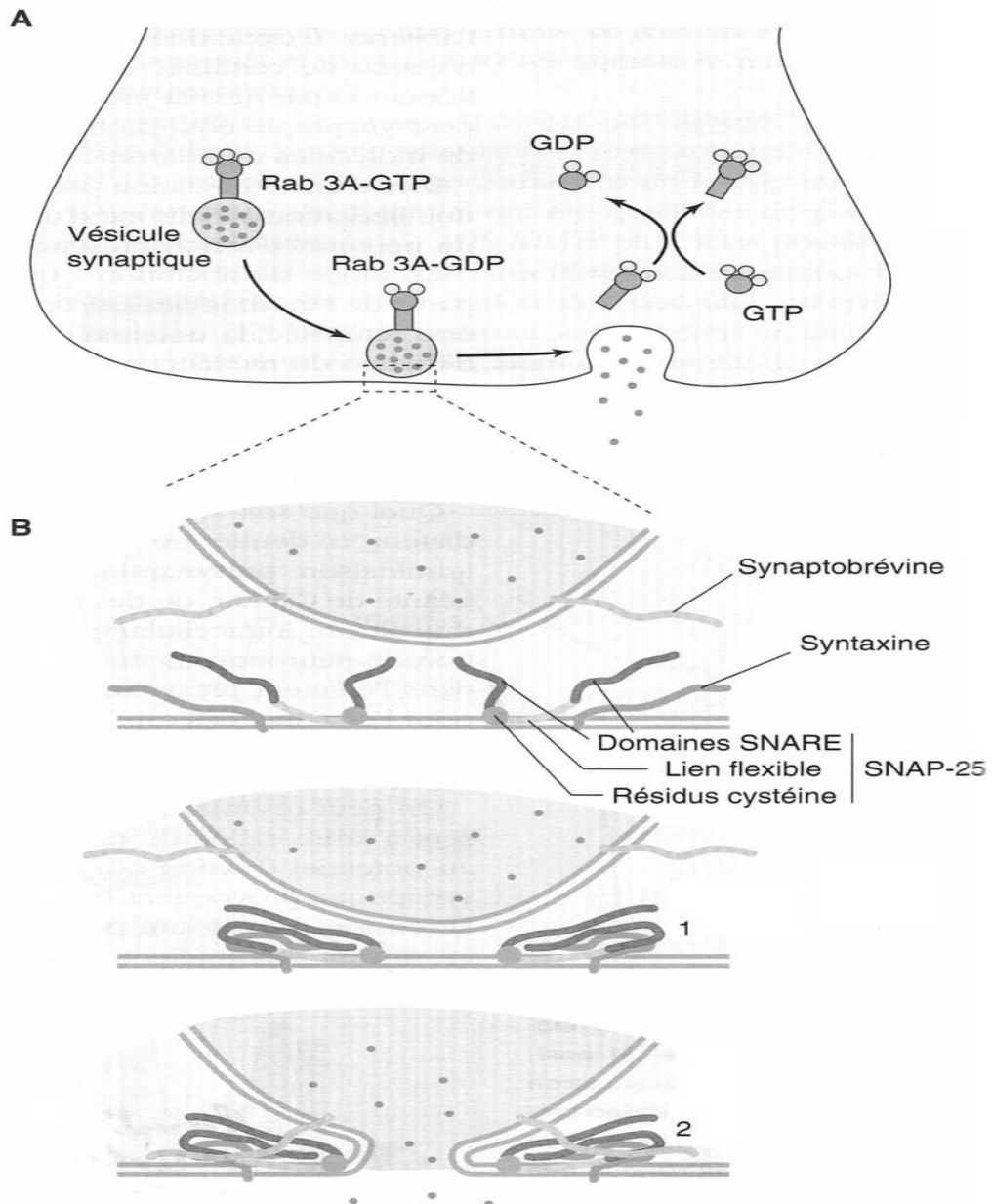


Figure 07 : Mécanisme de la fusion membranaire lors de l'exocytose des neuromédiateurs

Légende :

A : rapprochement des membranes vésiculaire et présynaptique :

- o : l'augmentation de $[Ca^{+2}]$ permet l'échange du GTP par du GDP au sein de la petite protéine G (rab3A)

B : fusion membranaire proprement dite :

- 1 : l'augmentation de $[Ca^{+2}]$ permet la formation du pré-complexe entre la syntaxine et la SNAP

- 2 : formation du complexe final des protéines SNARE nécessaire à la fusion membranaire.

- **Les hétéro-récepteurs présynaptiques**

De nombreuses synapses comportent des récepteurs présynaptiques répondant à un autre neuromédiateur (appelé B) que celui libéré par l'axone considéré (appelé A) : il s'agit alors d'hétéro-récepteurs présynaptiques. On peut les considérer comme des récepteurs postsynaptiques en référence à l'axone libérant le neuromédiateur B. Cette situation est particulièrement importante dans le SNC, où les multiples neurones interagissent fortement. C'est par exemple le cas des récepteurs cannabinoïdes (principes actifs du cannabis), dont la stimulation inhibe la sécrétion de nombreux neuromédiateurs.

1.4.2.6. Recapture et dégradation des neuromédiateurs

- **Généralités**

Cette partie nécessite de faire appel à des notions concernant le classement des différents neuromédiateurs. Ces notions sont exposées en début de seconde partie, le lecteur peut s'y reporter en cas de besoin.

Les médiateurs chimiques ont une action très fugace (quelques millisecondes), permise par la présence locale d'enzyme de dégradation et de systèmes de recapture. Les modalités d'inactivation en fonction du neuromédiateur concerné.

- **Dégradation du neuromédiateur**

La dégradation ne concerne pas tous les neuromédiateurs. La dégradation

Peut être :

- Extracellulaire/intrasynaptique (acétylcholine, neuropeptides) : dans ce cas les produits de dégradation (choline et acides aminés) sont recaptés par l'extrémité présynaptique et les autres cellules environnantes.

- Intracellulaire (monoamines).

Tableau 09 : Exemples d'enzymes de dégradation de neuromédiateurs

Localisation possible de l'enzyme de dégradation	Exemple
Dans la fente Synaptique	Dans la transmission cholinergique : l'acétylcholinestérase qui dégrade l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques muscariniques.
	Dans les transmissions peptidergiques : de nombreuses peptidases dégradent les neuropeptides
Intracellulaire (intraneuronale ou intraganglionnaire)	<p>Dans la transmission noradrénergique (récepteurs : α_1 et α_2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les MAO : Monoamines Oxydases - La COMT : Catéchol-Oxo-Méthyl Transférase <p>Elles sont responsables de la biodégradation de la noradrénaline</p> <p>(qui correspond à 10% de l'élimination de ce neuromédiateur : 90% est recapturé.)</p>

- **Recapture du neuromédiateurs**

Les neuromédiateurs (ou leurs produits de dégradation dans le cas de l'acétylcholine) sont recaptés par les transporteurs de recapture de la membrane plasmique de l'élément présynaptique, qu'il ne faut pas les confondre avec les transporteurs vésiculaires vus plus haut.

La dégradation des neuromédiateurs par les enzymes se fait par la suite en intracellulaire.

On distingue deux familles de transporteurs de recapture des neuromédiateurs :

- Les transporteurs à 8 hélices α transmembranaires (qui ne concernent que le Glutamate).

- Les transporteurs à 12 hélices α transmembranaires (qui concernent tous les autres neuromédiateurs).

Tableau 10 : Transporteurs de recapture et transporteurs vésiculaires

Localisation du transporteur	Structure du Transporteur	Mécanisme d'action : règlement du coût énergétique	Exemples
Membrane Présynaptique : Transporteurs de recapture	Possède 12 domaines intramembranaires en hélice alpha	Co-transport avec les ions Na^+ et Cl^-	Cas général, Peut aussi avoir lieu sur la membrane plasmique de cellules avoisinantes non neurones : exemple de la noradrénaline (60% neuronale, 30% extraneuronale)
	Possède 6 ou 8 domaines intramembranaires en hélice alpha	Co-transport avec les ions Na^+ uniquement, dont le gradient est maintenu par la pompe Na^+/K^+	
Membrane vésiculaire : transporteurs vésiculaires	Possède 12 domaines intramembranaires en hélice alpha	Echangeur neuromédiateur-protons, permis par le gradient entretenu par une pompe ATPase qui puise les protons dans le cytoplasme ($\text{pH} = 7,2$) et les concentre dans la vésicule ($\text{pH} = 5,5$)	Cas général (tous les neuromédiateurs sont concentrés dans une vésicule présynaptique à un moment ou à un autre)

- **Les transporteurs à 12 hélices α**

Ils permettent la recapture :

- De la choline provenant de l'hydrolyse de l'acétylcholine :

CT = Choline Transporter

- Des monoamines (cf. Tableau 11) :

NET = NorEpinephrine Transporter

DAT = DopAmine Transporter

SERT = SERotonine Transporter

- Des acides aminés inhibiteurs : GABA et glycine.

GAT (1 à 4) = GAba Transporter

Tableau 11 : Substrats et inhibiteurs des transporteurs de recapture des monoamines

Nomenclature	Transporteur de la noradrénaline : NET	Transporteur de la dopamine : DAT	Transporteur de la sérotonine : SERT
Substrats endogènes	Noradrénaline Adrénaline Dopamine	Dopamine Adrénaline Noradrénaline	Sérotonine
Substrat synthétique	Amphétamine		
Inhibiteur non sélectif	Cocaïne		
Inhibiteurs sélectifs	Masindol Nisoxétine	Masindol	Paroxétine Fluoxétine

La choline et les neuromédiateurs sont importés dans le cytoplasme conjointement à :

- Un flux entrant de chlore
- Un flux entrant de sodium
- Un flux sortant de potassium

Les inhibiteurs de synthèse de ces transporteurs sont utilisés en thérapeutique, par exemple :

- L'imipramine (TOFRANIL®) : inhibiteur de la recapture de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine,
- La fluoxétine (PROZAC®) : inhibiteur de recapture de la sérotonine.

- **Les transporteurs à 8 hélices α du glutamate**

Les transporteurs de recapture du glutamate sont aussi appelés les EAAT, pour Excitatory Amino Acid Transporter. Ils sont localisés sur les cellules gliales et sur le corps cellulaire et les dendrites des neurones.

Les transporteurs EAAT des cellules gliales transportent le glutamate conjointement à un flux entrant de sodium (et de protons) et un flux sortant de potassium.

Les transporteurs EAAT des neurones transportent le glutamate conjointement à

- Un flux entrant de chlore
- Un flux entrant de sodium (et de protons)
- Un flux sortant de potassium

Le Tableau 12 récapitule la synthèse, le stockage et l'exocytose des principaux Neuromédiateurs.

Tableau 12 : Récapitulatif des modalités de synthèse, stockage et exocytose des principaux neuromédiateurs

Neuromédiateur			Synthèse	Morphologie des vésicules	Exocytose des vésicules	Modalité d'arrêt du signal	Transporteurs de Recapture
Acétylcholine						Dégradation enzymatique : par l'acétylcholinestérase	12 hélices α transmembranaires
Monoamines	Catécholamines	Adrénaline Noradrénaline Dopamine	Dans le cytoplasme présynaptique, par des enzymes neuronales	Transporteurs de concentration vésiculaires à 10 hélices α transmembranaires	Petites, claires, proches de la membrane plasmique	Rapide, PA de faible fréquence, $[Ca^{+2}]$ augmentée localement	Recapture du neuromédiateur intact par le neurone ou les cellules gliales

	Sérotonine				Grandes, denses, loin de la membrane plasmique	Lente, PA de haute fréquence, $[Ca^{+2}]$ augmentée globalement				
	Histamine									
Acides Aminés	<i>Inhibiteurs</i>	GABA		Transporteurs de concentration vésiculaires à 12 hélices α transmembranaires	Petites, claires, proches de la membrane plasmique	Rapide, PA de faible fréquence, $[Ca^{+2}]$ augmentée localement				
		Glycine								
	<i>Excitateurs</i>	Glutamate								
		Aspartate								8 hélices α transmembranaires
Neuropeptides	Tachykines	Entre autres : la substance	Dans le corps cellulaire d'un neurone, codé par l'ADN		Grandes, denses	Lente, PA de haute fréquence	Dégradation enzymatique	Variables suivant les acides		

		nce P		,	nce,	ue : par	aminés
	Opioides	Enképhalines		loin de la	[Ca ²⁺]	les nombreuses	concernés, issus des
		Dynorphines		membre	augmentation	peptidases	dégradations des
		Endorphines		plasmique	global	ement	peptides

1.4.3. Action du neuromédiateur sur son récepteur

1.4.3.1. Exemple de l'effet de l'acétylcholine à l'aide de la méthode voltage clamp

➤ Principe de l'expérience

La méthode des tensions imposées permet d'étudier le fonctionnement des canaux chimiodépendants. Dans le cas présent, on enregistre le PPM ainsi que les courants synaptiques sur une fibre de muscle strié lors de l'activation du canal cholinergique nicotinique par l'acétylcholine, et on répète l'expérience pour différentes valeurs de ddp transmembranaire croissantes.

1.4.3.2. Différentes modalités de signalisation intracellulaire lors de stimulation par un neuromédiateur

Il existe deux types de mécanismes d'action d'un neuromédiateur sur une cellule cible:

- Soit directement sur une protéine canal, comprenant le récepteur, dit ionotropique
- Soit par indirectement l'intermédiaire de messagers intracellulaires : le canal ionique est dans ce cas distinct du récepteur, qui est dit métabotropique. La classification des récepteurs aux neuromédiateurs est développée en début de seconde partie.

➤ Récepteurs ionotropiques

Un neuromédiateur se fixe directement sur un site spécifique de la protéine canal. Cette fixation provoque la modification de conformation qui rend le canal perméable à un certain ion.

On parle de récepteurs ionotropiques. Par exemple, on peut citer les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, au niveau de la plaque motrice ou au niveau des ganglions du SNV.

➤ **Récepteurs metabotropiques**

• **Définition**

Un neuromédiateur se fixe sur un site spécifique d'une protéine membranaire différente d'un canal. La modification de conformation de cette protéine effectrice provoque une succession d'événements métaboliques, qui aboutiront indirectement à l'ouverture du canal ionique.

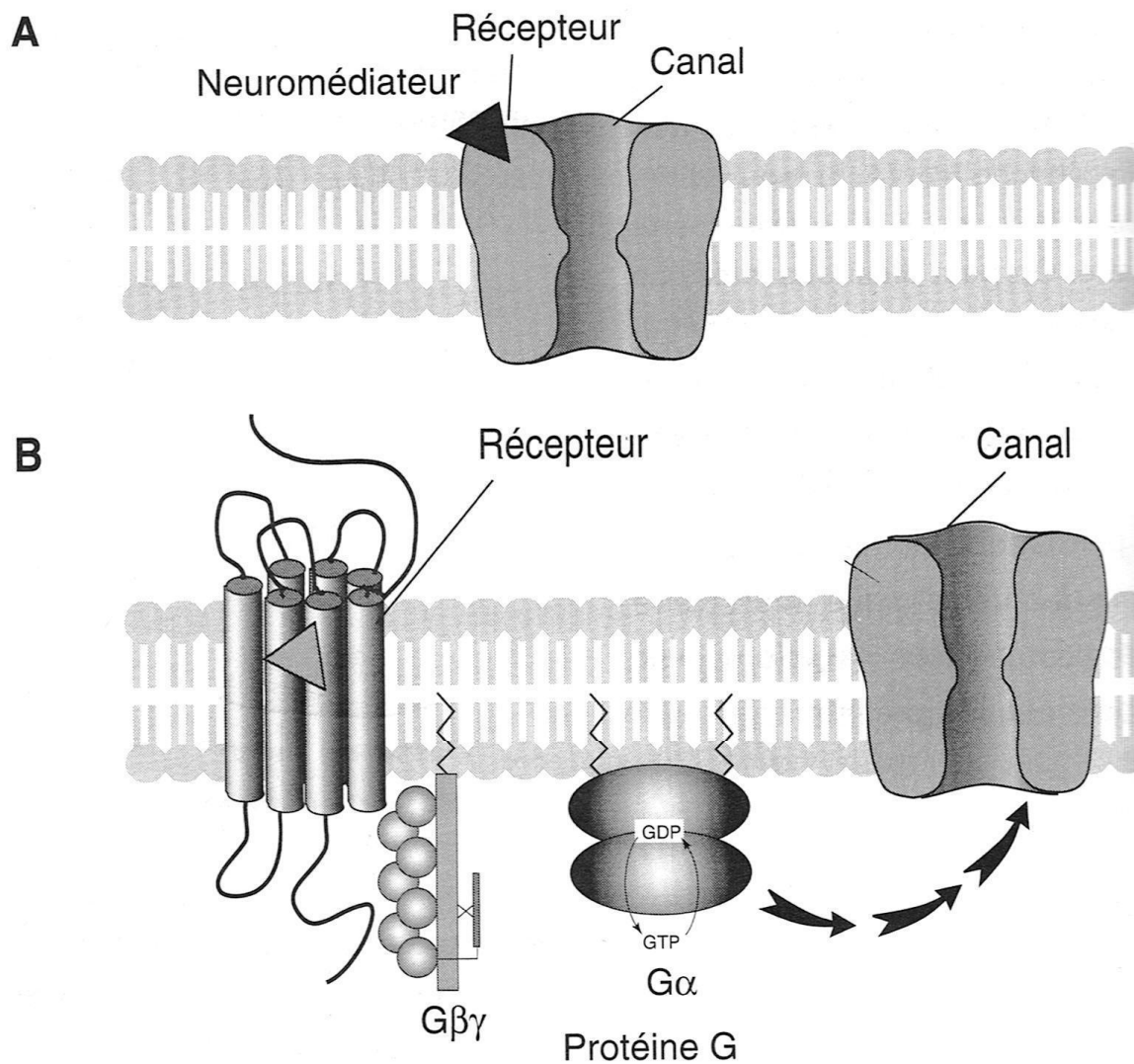


Figure 08 : Récepteurs ionotropiques (A) et metabotropiques (B)

- **Fonctionnement des récepteurs metabotropiques**

Il existe deux grandes familles de récepteurs metabotropiques :

- Les récepteurs-enzyme, à 1 domaine transmembranaire : agissant principalement par activation d'une tyrosine kinase
- Les récepteurs couplés à une protéine G, RCPG, à 7 domaines transmembranaires.

- **Les récepteurs à 1 domaine transmembranaire**

Ces récepteurs constitués d'une seule hélice alpha comporte logiquement deux extrémités :

- L'une extracellulaire : formant l'élément récepteur au neuromédiateur
- L'autre intracellulaire : possédant une activité enzymatique tyrosine kinase (ou Guanylyl cyclase) qui déclenche de multiples réactions enzymatiques ayant souvent des actions sur l'expression du génome.

Ces récepteurs sont généralement mis en jeu par des cytokines ou des hormones (l'insuline, l'ANF, des facteurs de croissance...).

- **Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires**

On distingue 3 domaines caractéristiques des récepteurs à 7 hélices alpha :

- La région N-terminale extracellulaire : présentant des sites de glycosylation
- La région C-terminale intracellulaire : présentant des sites de phosphorylation
- La troisième boucle (entre les hélices alpha 3 et 4) : intracellulaire, impliquée dans les interactions avec la protéine G.

Les récepteurs à 7 hélices alpha sont associés à des protéines G. Les protéines G sont une grande famille de protéines, qui se caractérisent par leur capacité à échanger du GDT (état inactif) avec du GTP (état actif). On distingue deux sous-familles de protéines G :

- Les protéines G hétéromériques : constituées de 3 sous-unités : α , β et γ .

Elles sont les seules à être associées à des récepteurs à 7 hélices alpha.

- Les protéines G monomériques, ou « petites protéines G », qui ne sont pas impliquées dans le rôle de second messenger des récepteurs à 7 hélices alpha mais que l'on retrouve dans de nombreux processus intracellulaires, comme la petite protéine G rab3 rencontrée dans le processus de fusion membranaire des vésicules synaptiques.

Les protéines G hétéromériques sont ancrées à la face interne de la membrane. Lors de l'activation du récepteurs à 7 hélices alpha par son ligand, le GDP porté par la sous-unité α de la protéine G est remplacé par du GTP et la sous-unité α se sépare des sous-unités β et γ pour aller activer l'effecteur.

Cette activation de l'effecteur peut se faire suivant différentes modalités :

- Soit la protéine G activée agit directement sur une protéine canal ;
- Soit la protéine G activée provoque la formation d'un second messager intracellulaire qui agit à son tour sur la protéine canal ;
- Soit la protéine G activée provoque la formation d'un second messager intracellulaire qui agit à son tour sur l'expression du génome, inhibant ou activant la synthèse de protéines.

➤ **Comparaison des récepteurs ionotropiques et metabotropiques**

Le Tableau 13 récapitule les caractéristiques des récepteurs ionotropiques et metabotropiques.

Tableau 13 : Comparaison récapitulative des récepteurs ionotropiques et Métabotropiques

	Récepteurs ionotropiques	Récepteurs metabotropiques
Définition et Mécanisme d'action	Le neuromédiateur se fixe et agit directement sur la protéine canal	Le neuromédiateur se fixe sur un récepteur membranaire protéique et agit indirectement s par second messager
Temps de réponse	La réponse est rapide	La réponse est plus longue à mettre en jeu
Temps d'action	Mais fugace	Mais son action est beaucoup plus durable
Rôle Physiologique	Système intervenant dans un simple transfert d'information	Effet plutôt neuromodulateur, type presque hormonal mais dans un espace qui reste très restreint

1.4.4. Intégration électrique de l'information transmise par les neuromédiateurs

1.4.4.1. Effet des neuromédiateurs en fonction des récepteurs

Un neurone intègre constamment une grande quantité d'informations simultanées grâce aux contacts synaptiques d'autres neurones environnants. Les neuromédiateurs libérés stimulent les récepteurs canaux ou les RCPG situés sur les dendrites, et plus rarement directement sur le corps cellulaire.

➤ Stimulation des récepteurs canaux

La stimulation des récepteurs canaux du neurone receveur de l'information peut générer un potentiel postsynaptique excitateur, dit « PPSE », ou un potentiel postsynaptique inhibiteur, dit « PPSI ».

- **Les PPSE**

Ils correspondent à une dépolarisation de la membrane produite par stimulation des récepteurs canaux à perméabilité cationique.

Exemples :

- Les récepteurs ionotropes du glutamate
- Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine
- Les récepteurs 5HT₃ de la sérotonine.

Les nombreux PPSE, chacun de faible intensité (quelques dixièmes de millivolt), générés simultanément ou de succession rapide (quelques ms) au niveau des dendrites s'additionnent pour permettre l'apparition d'un PA axonal.

- **Les PPSI**

Ils correspondent à une hyperpolarisation de la membrane produite par stimulation des récepteurs canaux à perméabilité anionique.

Exemples :

- Les récepteurs GABA-A (dans l'ensemble du SNC)
- Les récepteurs à la glycine (surtout dans le tronc cérébral).
- Les PPSI diminuent, voire annulent, l'effet des PPSE.

➤ Stimulation des RCPG

- **Modulation a moyen terme**

La stimulation des RCPG produit une modulation des signaux informationnels, c'est pourquoi les neuromédiateurs concernés sont davantage considérés comme des « neuromodulateurs ». Leurs effets sont produits par des voies de signalisations métaboliques (AMPc, IP₃, DAG, etc....) qui conditionnent la réponse donnée aux stimulations des récepteurs canaux :

par exemple, l'augmentation de l'AMPC entraîne la phosphorylation de canaux potassiques de la membrane dendritique via la protéine kinase A, ce qui diminue leur probabilité d'ouverture. ceci ne modifie pas en soi le potentiel de membrane (puisque au repos ces canaux sont fermés), mais augmente l'excitabilité de la membrane dendritique en augmentant la réponse excitatrice aux neuromédiateurs générant un PPSE (puisque les canaux potassiques servent à repolariser la membrane dans la phase descendante du PA).

- **Modulation a long terme**

Il est aussi possible d'avoir une régulation à long terme grâce à la modulation de la transcription génique par la stimulation des RCPG, elles conditionnent notamment l'expression des canaux ioniques et des enzymes du métabolisme des neuromédiateurs.

1.4.4.2. Transmission d'un potentiel d'action axonal

Lorsque la dépolarisation provoquée par les fibres afférents au niveau postsynaptique est suffisante (PPSE suffisant), il apparaît un potentiel d'action dans la cellule qui reçoit l'excitation. Il a été montré que ce phénomène (PA) naît après intégration des phénomènes périphériques (PPSE) en un point particulier du neurone.

- **Point d'initiation du potentiel d'action**

Le segment initial de l'axone correspond au point d'initiation du potentiel d'action.

L'excitabilité de la membrane d'un même motoneurone de la ME diffère d'un point à l'autre : le seuil de dépolarisation membranaire permettant de provoquer l'apparition d'un PA sur l'axone est de -35mV dans les dendrites alors qu'il n'est que de -60mV au niveau du segment initial du cône d'émergence axonal.

Ce faible seuil au niveau du segment initial est lié à la concentration importante de canaux tensio-dépendants du PA.

Sans modifier la probabilité d'ouverture de chaque canal pris individuellement, le fait d'en augmenter le nombre permet d'augmenter la probabilité générale d'ouverture et donc la perméabilité globale de la membrane. Le PA apparaît donc dans cette zone particulière, puis se propage de façon régénérative le long de l'axone.

A cause de l'excitabilité centripète du neurone, la formation d'un PPSE au niveau d'une dendrite est insuffisante pour entraîner la formation d'un PA (dépolarisation < -35mV).

Cependant, une fois le signal transmis électriquement au cône d'émergence axonal (malgré la chute d'amplitude due à la conduction électrique pure du signal le long des dendrites à cause de la résistance longitudinale de la membrane RL), son amplitude arrive supérieure au seuil de déclenchement d'un PA (dépolarisation atténuée > -60mV).

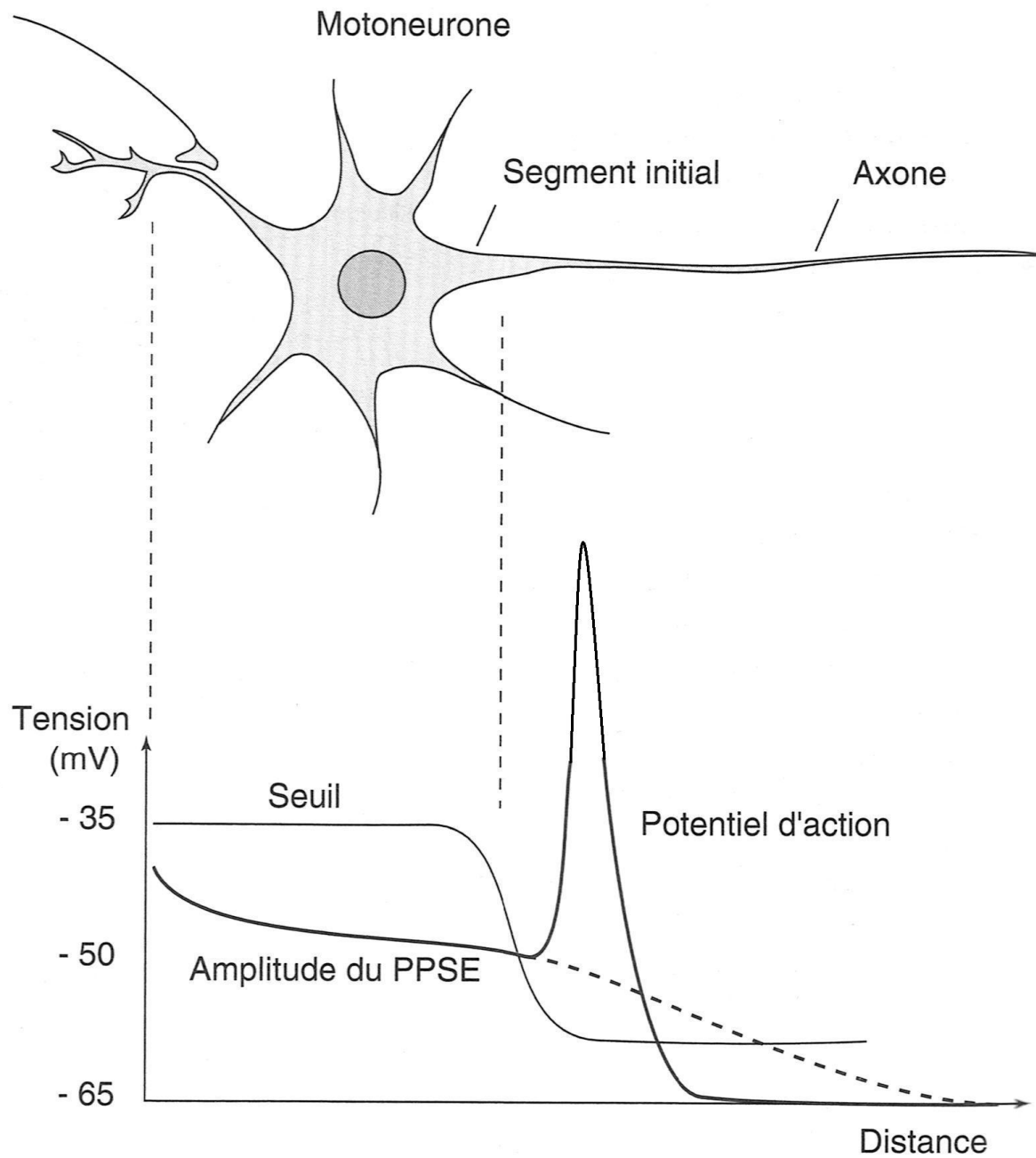


Figure 09 : Variation du seuil de déclenchement du potentiel d'action en fonction de la zone membranaire neuronale concernée

➤ **Résumé du cycle des événements de la transmission d'un PA**

Les événements survenant entre l'action d'un neuromédiateur sur la membrane Postsynaptique et la libération d'un neuromédiateur par l'élément présynaptique d'un même neurone excitateur sont les suivants :

- Fixation du neuromédiateur sur son récepteur
- Ouverture de protéines canal, qui deviennent perméables aux cations
- Le courant cationique entrant crée une zone de dépolarisation, où la ddp s'approche de 0
- La juxtaposition membranaire d'une zone dépolarisée avec des zones normalement polarisées entraîne la formation de lignes de courant, qui traversent la membrane en de nombreux endroits (au travers de tous les éléments conducteurs rencontrés, tels que les protéines)
- Les lignes de courant parviennent, atténuées certes, au segment du cône axonal
- A cet endroit, si la dépolarisation est suffisante, elle modifie la conformation des protéines canal tensio-dépendante du PA
- Les mécanismes ioniques responsables du PA s'enchainent, avec perméabilisations successives au Na⁺ et au K⁺
- Le PA crée engendre lui-même des lignes de courants, qui déclenchent un autre PA le plus loin possible sur l'axone
- La transmission régénérative amène le PA jusqu'à l'élément présynaptique
- Cela provoque l'ouverture des canaux calciques (lents de type N) tensio-dépendants
- Le calcium pénètre dans l'élément pré-synaptique, suivant ainsi simplement son gradient électrochimique
- La concentration [Ca⁺²] intracellulaire augmente
- Cela permet la migration puis l'exocytose des vésicules synaptiques
- Et le cycle recommence...

1.4.4.3.Fonctionnement des synapses inhibitrices

Nous venons de voir que les informations qui sont conduites entre les zones membranaires postsynaptiques où apparaissent les PPSE et le point d'initiation du PA, le sont de façon purement électrique. Compte tenu de ce que nous savons maintenant de la conduction électrique le long d'une membrane, l'importance des paramètres biophysiques des membranes (RL ou λ , et Rm) apparaît primordiale. Nous allons donc développer ces notions en nous intéressant:

- Aux synapses inhibitrices
- Aux relations entre la morphologie et le fonctionnement des neurones.

➤ **Points communs avec les synapses excitatrices**

Les mécanismes postsynaptiques au niveau des synapses inhibitrices sont similaires à ceux mis en jeu au niveau des synapses excitatrices : la fixation du neuromédiateur (GABA ou glycine) sur les récepteurs post synaptiques provoque l'ouverture de protéines canal et un courant ionique transmembranaire apparaît.

➤ **Differences avec les synapses excitatrices**

Les synapses inhibitrices peuvent permettre l'inhibition de la genèse d'un PA sur le neurone postsynaptique par plusieurs mécanismes, tels que l'hyperpolarisation membranaire ou le court-circuit d'une synapse inhibitrice.

Dans le cas d'une hyperpolarisation membranaire, les courants ioniques locaux entraînent une modification de la ddp transmembranaire allant dans le sens d'une hyperpolarisation, et non d'une dépolarisation membranaire. En effet, en règle générale, les canaux ioniques mis en jeu sont sélectifs au Cl⁻ (entrée de Cl⁻) ou au K⁺ (sortie de K⁺ : en effet perméabiliser la membrane au K⁺ le fait sortir de la cellule suivant son gradient électrochimique et concourt également à hyperpolariser la membrane). Le courant qui apparaît provoque de toute façon une hyperpolarisation membranaire et augmente ainsi la valeur absolue de la ddp transmembranaire (PPSI).

Dans le cas d'un court-circuit membranaire, l'ouverture des canaux ioniques des synapses inhibitrices provoque l'équivalent d'un court-circuit transmembranaire. On pourrait penser, a priori, que le PPSI étant de signe opposé au PPSE, il se produit une somme algébrique des effets qui s'annulent mutuellement. En réalité, le mécanisme intime de ce phénomène est légèrement différent. L'ouverture de canaux ioniques diminue la résistance électrique membranaire locale. Par conséquent, s'il apparaît en des sites membranaires différents un PPSI et un PPSE, les lignes de courants électriques correspondant à ce dernier (IPPSE) tendent à se diriger vers les zones membranaires de moindre résistance comme vers un paratonnerre :

les IPPSE qui subsistent sont plus faibles et insuffisantes pour entraîner l'ouverture des protéines canal du PA au niveau du segment initial, d'où l'effet inhibiteur.

Cela permet de comprendre pourquoi l'ouverture d'un canal Cl⁻, dans une cellule pour laquelle le potentiel de repos cellulaire (E_m) est proche du potentiel d'équilibre au Cl⁻ (E_{Cl^-}), provoque néanmoins une inhibition : l'effet court-circuit est conservé par la diminution de résistance membranaire locale (R_m).

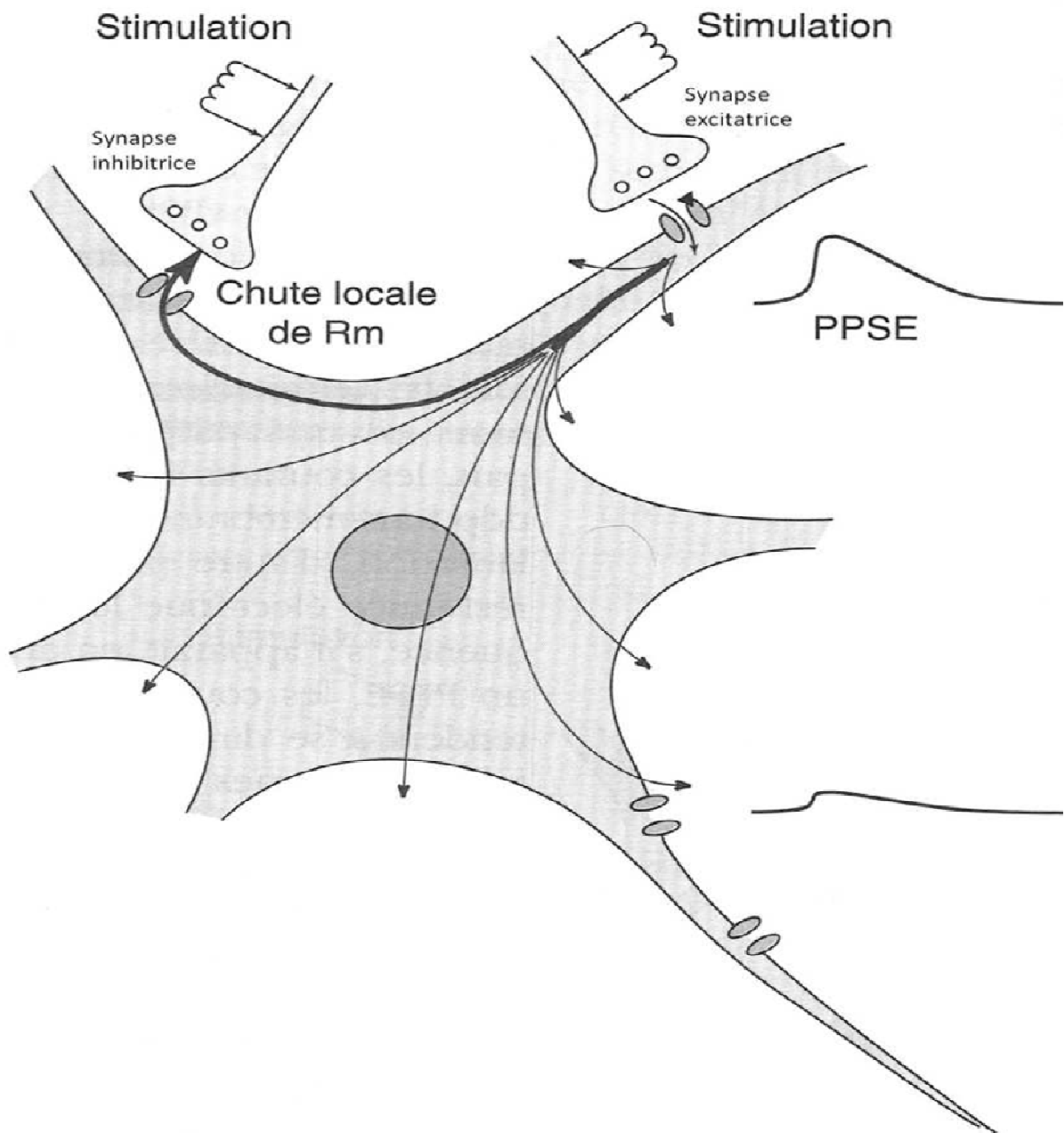


Figure 10 : Court-circuit d'une synapse excitatrice par une synapse inhibitrice

D'une façon générale, les mécanismes d'action des synapses inhibitrices sont indépendants de la variation de ddp transmembranaire qu'ils provoquent. Cette variation de ddp n'est qu'une conséquence observable de l'effet d'un neuromédiateur inhibiteur et peut varier en fonction de l'ion mis en jeu (de la place de son potentiel d'équilibre par rapport au potentiel de repos cellulaire). Il faut retenir que l'effet essentiel réside dans la formation du court-circuit membranaire local, qui dévie les courants excitateurs de leur site d'action normal (le segment initial axonal)

1.4.4.4. Importance de la morphologie des neurones

La morphologie des neurones joue un rôle essentiel dans l'intégration des informations à travers leurs caractéristiques membranaires et l'organisation de leurs synapses.

➤ Caractéristiques biophysiques des membranes

Les paramètres biophysiques des membranes (et en particulier la constante d'espace λ) dépendent du diamètre des fibres nerveuses considérées. Quand on observe la morphologie d'un neurone quelconque, on relève notamment :

- Qu'il existe des dendrites plus larges que d'autres
- Que le diamètre d'une dendrite n'est pas constant : il est plus élevé à proximité du corps cellulaire. Or, nous savons que la constante d'espace λ (conditionnée par la RL) est plus grande sur les zones de grand diamètre que sur celles de petit diamètre. Si la résistance transversale de la membrane (R_m) est considérée constante pour une même fibre, on en conclut que :
- Un PPSE, sur deux dendrites de diamètres différents, se déplace plus vite sur celle de plus grand diamètre et atteint presque sans diminuer d'amplitude la zone d'initiation du potentiel d'action (segment initial),
- Un PPSE, sur une même dendrite, se déplace vers le corps cellulaire de plus en plus vite.

➤ Localisation des synapses

La localisation de ses synapses conditionne l'influence du neurone. des synapses localisées sur le corps cellulaire, ou près de celui-ci, permettent de transmettre aisément une information alors qu'à l'inverse, des synapses localisées sur les branches dendritiques terminales restent quasiment sans effet au niveau du segment initial, le rôle physiologique de ces synapses périphériques reste d'ailleurs mal connu.

➤ **Importance fonctionnelle de la conduction électrique**

En résumé, si l'on tient compte de la morphologie des neurones, l'importance fonctionnelle de la conduction électrique le long des membranes dendritiques prend toute sa dimension. Seul l'axone conduit un potentiel d'action propagé de façon régénérative, l'ensemble des autres informations est conduit électriquement. De plus, de nombreux interneurons ne présentent jamais de potentiels d'action. Il s'agit d'interneurones dont quelques millimètres. Dans ce type de neurones, la quantité de neuromédiateurs libérés au niveau présynaptique dépend directement de l'amplitude de la variation de la ddp transmembranaire (exemple : neurones bipolaires de la rétine). Le codage de l'information sous forme d'une succession dans le temps de PA ne semble donc indispensable que lorsque les neurones impliqués doivent transmettre des informations sur de longues distances.

1.5.Rappels sur les phénomènes de signalisation intracellulaire

La compréhension des séquences de transmission exposées en seconde partie nécessite l'explication préalable des bases de la signalisation calcique et de la contraction musculaire.

1.5.1.La signalisation calcique

Après avoir présenté la signalisation calcique dans son ensemble, on étudiera successivement les canaux calciques de la membrane plasmique et les canaux calciques de la membrane du réticulum.

1.5.1.1.Les Canaux calciques : une étape clef, récurrente dans la signalisation cellulaire

➤ **La signalisation calcique**

Bien que la signalisation calcique ne soit pas le sujet de cette étude, elle est tellement omniprésente qu'il est indispensable d'en traiter les bases pour la bonne compréhension des voies de signalisation mises en jeu pour relier le neurotransmetteur à son effet cellulaire/tissulaire. A titre d'exemples :

- Les canaux calciques de la membrane plasmique (de type L) et du réticulum sarcoplasmique (RyR) sont couplés dans la contraction musculaire-
- Les canaux calciques membranaires de type N sont ceux impliqués dans l'exocytose des vésicules de neuromédiateurs présynaptiques
- Les canaux calciques du réticulum endoplasmique (RIP3) sont à la base de la signalisation médiée par Gq...Pour ne pas perdre le lecteur dans les explications des parties suivantes il

semble donc nécessaire de lui expliquer la classification et le fonctionnement des canaux calciques.

➤ **Classification des canaux calciques**

La classification des canaux calciques de la membrane plasmique (volto-dépendants) et du réticulum (ligand-dépendants).

1.5.1.2. Les Canaux calciques de la membrane plasmique

➤ **Généralités**

D'après les gradients électrochimiques exposés en première partie, l'ouverture des canaux calciques de la membrane plasmique entraîne une entrée de Ca^{2+} extracellulaire dans le cytosol. Ces canaux sont constitués :- d'une sous-unité principale, nommée α_1 , qui forme le pore du canal de ses 4 domaines à 6 hélices transmembranaires,- ainsi que de plusieurs sous-unités associées. La régulation de l'ouverture de ces canaux est fonction :- du potentiel de membrane : ce sont tous des canaux volto-dépendants - des sous-unités associées à α_1 : ce sont elles qui fixent la valeur seuil d'activation La nomenclature des canaux calciques de la membrane plasmique est basée à la fois :- sur le type de sous-unité α_1 du canal- sur les bloqueurs sélectifs- sur la localisation tissulaire préférentielle.

➤ **Les canaux de calciques de classe L : Cav1.1 a Cav1.4 (sensibles aux dihydropyridines)**

• **Caractérisation**

Les canaux de type L sont caractérisés par :

- Un seuil d'activation aux alentours de $-20mV$: ils s'activent donc suite à une dépolarisation membranaire, surtout suite à l'ouverture des canaux sodiques.
- Une cinétique d'inactivation lente : d'où la dénomination « L » pour « Low inactivation ».
- Une inhibition sélective par les dihydropyridines (DHP) : nifédipine et analogues (nicardipine, amlodipine, félodipine...). Ces inhibiteurs sélectifs de tous les canaux L agissent cependant de façon prépondérante au niveau vasculaire avec un effet vasodilatateur très puissant : ils diminuent donc la pression artérielle avec peu d'effet inotrope négatif ou chronotrope négatif. Ils sont ainsi indiqués dans les cas d'hypertension artérielle et dans le traitement préventif des crises d'angor.

- **Classification**

La classification des canaux de type L se base en grande partie sur leur localisation tissulaire préférentielle. On retrouve ainsi principalement :

- Cav1.1 sur les muscles squelettiques : ce sont les canaux responsables des IcaL, plus connus sous le nom de « spike », ou « étincelles calciques », couplées aux RyR du réticulum sarcoplasmique dans le phénomène de CICR (Calcium Induced Calcium Release).
- Cav1.2 sur le muscle cardiaque (ainsi que dans de nombreux autres tissus dont les muscles lisses vasculaires. Il existe de nombreux variants de Cav1.2 produits par épissage alternatif). Ils sont la cible majeure des inhibiteurs calciques (anti arythmiques de classe IV : diltiazem, vérapamil...).
- Cav1.3 sur les neurones et les cellules endocrines.
- Cav1.4 sélectivement sur la rétine

- **Les autres classes de canaux calciques (insensibles aux dihydropyridines)**

- **Caractérisation**

Les canaux calciques de la membrane plasmiques des autres classes (non L) se caractérisent par :

- Leur insensibilité aux DHP
- Leur localisation : restreinte aux neurones, aux cellules endocrines et neuroendocrines
- Un seuil d'activation, une vitesse d'inactivation et des inhibiteurs variables en fonction de la classe concernée.

- **Classification**

Les canaux non L se répartissent en 4 classes.

Tableau 14 : Classification générale des canaux calciques membranaires

Canaux calciques membranaires = voltodépendants	Localisation	Fonction	Seuil d'activation	Vitesse d'inactivation	Inhibiteurs spécifiques

Class e L	Cav1.1	Muscle squelettique	Spikes de la contraction musculaire	Haut : -20mV	Lente : « L » pour « Low »	Dihydropyridin es = DHP
	Cav1.2	Muscle cardiaque	Contraction Cardiaque			
	Cav1.3	Neurones et cellules endocrines	-			
	Cav1.4	Rétine	-			
Non L	Cav2.1 = classes P et Q	Neurones, Cellules endocrines et	-	Modéré : < L	Très lente : P Modérée : Q	ω-agatoxine IVA
	Cav2.2 = classe N	neuroendocrin es	Contrôle présynaptique de la sécrétion de neuromédiate ur	Haut : ≈- 20mV	Rapide	ω-conotoxine GVIA
	Cav2.3 = classe R		-	Modéré : < L	Rapide	-
	Cav3 = classe		-	Faible :	Très rapide	Mibéfradil et

	T			<< L		Ethosumixide
--	---	--	--	------	--	--------------

1.5.1.3. Les Canaux calciques du réticulum

➤ Généralités

Les canaux calciques du réticulum sont :

- Localisés sur la membrane du réticulum endoplasmique (cas général) et sarcoplasmique (muscles striés)
- Ce sont des récepteurs canaux, activés par liaison de messagers intracellulaires- Cette activation provoque l'ouverture du canal et le passage de Ca^{+2} stocké dans le réticulum vers le cytosol
- Ces canaux calciques sont : le récepteur à l'IP3 (cas général) et le RYR (muscles).

➤ Les récepteurs de la ryanodine :

Les récepteurs de la ryanodine sont des canaux de structure homotétramérique, chaque sous unité comporte 4 domaines transmembranaires Les RyR sont activés expérimentalement :

- Par la ryanodine, à concentration Nm
- Par le Ca^{+2} , à concentration μM - Par la caféine, à concentration mm La ryanodine est un outil pharmacologique extrait de la plante *Ryania speciosa*.

Il existe 3 isoformes de RyR :

- RyR1 : dans le muscle squelettique
- RyR2 : dans le cœur et le cerveau. Son activation répond aux étincelles calciques plasmiques dans le phénomène de CICR (calcium induced calcium released)
- RyR3 : dans le cerveau uniquement

➤ Les récepteurs à l'IP3 et la signalisation correspondante

Le récepteur à l'IP3 est l'équivalent ubiquitaire des RyR : c'est le canal calcique le plus répandu dans l'organisme.

• Place du récepteur a l'IP3 dans sa voie d'activation

De nombreuses réponses cellulaires sont initialement la conséquence de l'activation de la PLC (phospholipase C). Cette enzyme hydrolyse un phospholipide membranaire, le PIP2

(phosphatidylinositol-4,5-diphosphate) en IP₃ (inositol triphosphate) et DAG (diacylglycérol). L'IP₃ se fixe sur les récepteurs canaux du réticulum et provoque la sortie de Ca⁺² vers le cytosol tandis que le DAG active les PKC (protéines kinases C).

- **La phospholipase C**

Généralités

Les PLC sont des enzymes cytosoliques, qui interviennent dans des voies de signalisations très diverses, fonction de la famille à laquelle elles appartiennent. Chez les mammifères on distingue 4 types de PLC : β , γ , δ , et ϵ .

PLC β

Elles sont activées par les sous-unités α et $\beta\gamma$ des protéines Gq trimériques et sont donc mises en jeu en réponse à l'activation des RCPG.

PLC γ

Elles sont activées en réponse à la stimulation de récepteurs à activité enzymatique intrinsèque, tels que

- Les récepteurs à activité TK (tyrosine kinase)
- Les récepteurs associés à des TK cytoplasmiques. Les PLC γ peuvent également être activées par
- L'acide arachidonique : généré par les PLA₂- L'acide phosphatique : généré par les PLD

PLC δ

Leur rôle est encore assez mal défini, elles seraient :- Activées par le Ca⁺²
- Inhibées par une grosse protéine G, la Gh, en cours d'étude...

PLC ϵ

De découverte récente, les PLC ϵ seraient activées par les mêmes stimuli que les PLC δ ...

- **L'IP₃ et ses récepteurs**

IP₃

L'IP₃ est libéré de la membrane par action catalytique de la PLC. Il migre ensuite dans le cytosol vers le réticulum où il se lie à son récepteur membranaire pour l'ouvrir, ce qui provoque un influx de Ca⁺² dans le cytosol. Comme l'IP₃ est rapidement métabolisé dans la cellule, le signal cesse et le canal se referme. Il est généralement dégradé par déphosphorylations successives pour donner l'IP₂, l'IP puis de l'inositol, disponible pour entrer dans la synthèse du PIP₂.

Recepteurs à l'IP₃

Il existe 3 isoformes de récepteurs à l'IP₃ : IP₃-1, IP₃-2 et IP₃-3, codés par 3 gènes distincts. D'un point de vue structural, ce sont tous des homotétramères, dont chaque SU comporte 6 domaines transmembranaires. D'un point de vue fonctionnel, ce sont des récepteurs canaux activés par la fixation d'IP₃ sur leur extrémité N-terminale extracellulaire.

- **DAG et PKC**

Le DAG

A la différence de l'IP₃ qui part dans le cytoplasme, le DAG demeure un composant membranaire. Il active cependant des enzymes cytosoliques : les PKC (protéines kinases C).

Les PKC

Les PKC sont des séril/thréonyl-kinases, c'est-à-dire des enzymes susceptibles de phosphoryler les protéines sur des résidus sérine ou thréonine. Toutes les PKC sont activées par interaction avec la membrane et nécessitent la présence :

- De phosphatidylsérine
- De DAG

Il existe 3 familles de PKC

- Les PKCc : pour « PKC conventionnelles ». Elles se distinguent par leur interaction avec le Ca⁺², qui entraîne la migration de ces enzymes cytoplasmiques vers la membrane plasmique où la phosphatidylsérine et le DAG provoquent l'activation de leur activité séril/thréonyl-kinases.
- Les PKCn : pour « PKC nouvelles ». Elles fonctionnent exactement comme les cPKC sauf qu'elles n'interagissent nullement avec le Ca⁺².
- Les PKCa : pour PKC « atypiques ». Ces PKC ne nécessitent ni Ca²⁺ ni DAG pour leur activation, la phosphatidylsérine est leur seul activateur.

1.5.2. Les contractions musculaires

Afin de pouvoir comprendre parfaitement les séquences de signalisations des diverses transmissions neuromusculaires étudiées en seconde partie, il est nécessaire de faire un rappel des signalisations mises en jeu dans les contractions musculaires striée et lisse.

1.5.2.1. Contraction des muscles striés

Le relai entre l'influx nerveux et les éléments contractiles est effectué par un relai calcique.

➤ De l'influx nerveux au calcium

L'acétylcholine libérée par les nerfs moteurs se fixe sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) de la jonction neuromusculaire (JNM) et provoque une dépolarisation locale par influx sodique, qui se propage le long des tubules en T pour induire la stimulation des canaux calciques Cav1.1 ou « récepteurs aux dihydropyridines », responsables des spike ou « étincelles calciques ». Ces faibles entrées de Ca^{+2} de l'extérieur vers le cytoplasme à travers la membrane plasmique provoquent un énorme afflux de Ca^{+2} dans le cytoplasme depuis le réticulum sarcoplasmique à travers les RyR ou « récepteurs à la ryanodine ». Ce couplage est connu sous le nom de CICR : « Calcium Induced Calcium Release ».

Le sortie du calcium hors du cytoplasme se fait par :

- La pompe SERCA : qui transfère le Ca^{2+} à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique
- L'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$: qui transfère le Ca^{2+} à l'extérieur de la cellule.

Dans le cytosol, le Ca^{+2} est fixé à des protéines tampon, à forte capacité de liaison et affinité modérée :

- La parvalbumine dans le cytosol
- La calséquestrine dans le réticulum sarcoplasmique.

➤ Du calcium à la contraction musculaire striée

La contraction s'effectue concrètement par glissement des têtes de myosine ATPasiques sur les filaments d'actine. Ces derniers sont associés à un ensemble de 4 protéines régulatrices constituant le complexe des troponines :

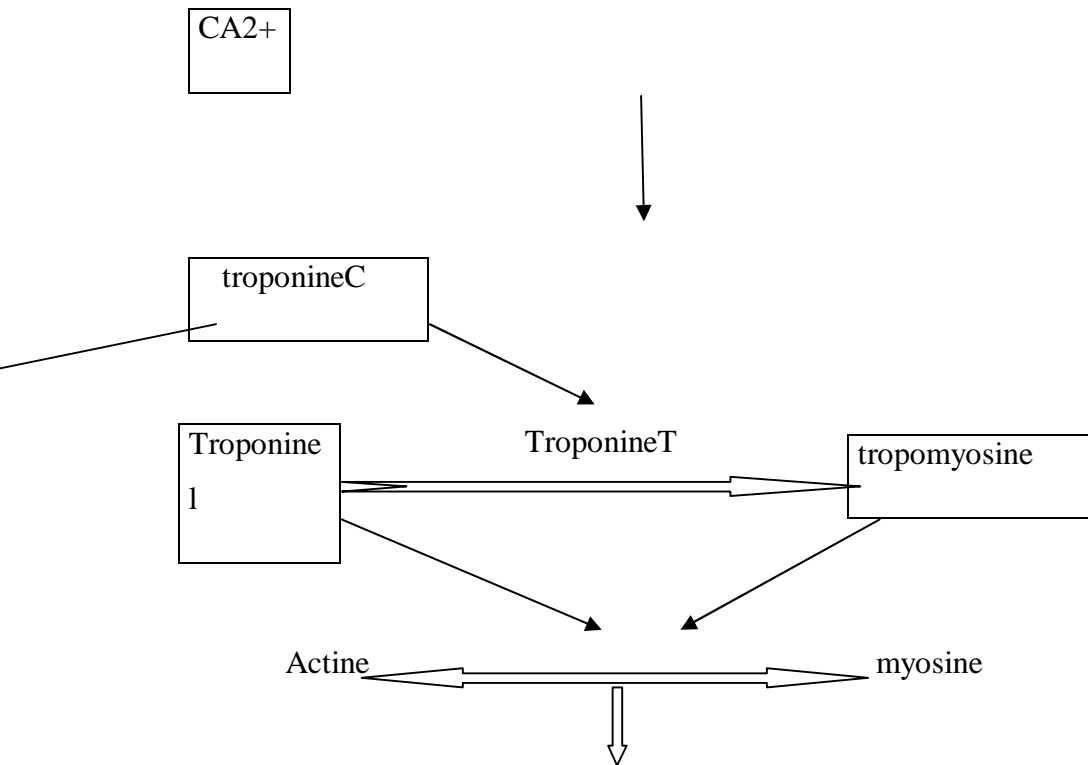
- La troponine C peut se lier au Ca^{+2} , elle inhibe alors la troponine I (levant ainsi l'inhibition de la troponine I sur l'interaction actine/myosine)
- La troponine I empêche la fixation de la tête de myosine sur les filaments d'actine.

Elle est reliée à la tropomyosine par la troponine T.

- La troponine T est une protéine allongée qui relie la troponine I (et C) à la Tropomyosine.

- La tropomyosine a également un rôle d'inhibition de l'interaction actine/myosine, redondant avec la troponine I.

La séquence de la contraction musculaire striée se présente ainsi.



Contraction musculaire muscles striés

Figure 11 : Représentation schématique de la contraction musculaire striée

On peut résumer :

- Lorsque les ions Ca^{+2} sont en faible concentration, le complexe troponine s'oppose à l'interaction actine/myosine et impose un état relaxé ;
- Lorsque la concentration des ions Ca^{+2} augmente dans le cytoplasme, la troponine C provoque une modification de conformation du complexe troponine, favorable à l'interaction actine/myosine et donc à la contraction.

1.5.2.2. Contraction des muscles lisses

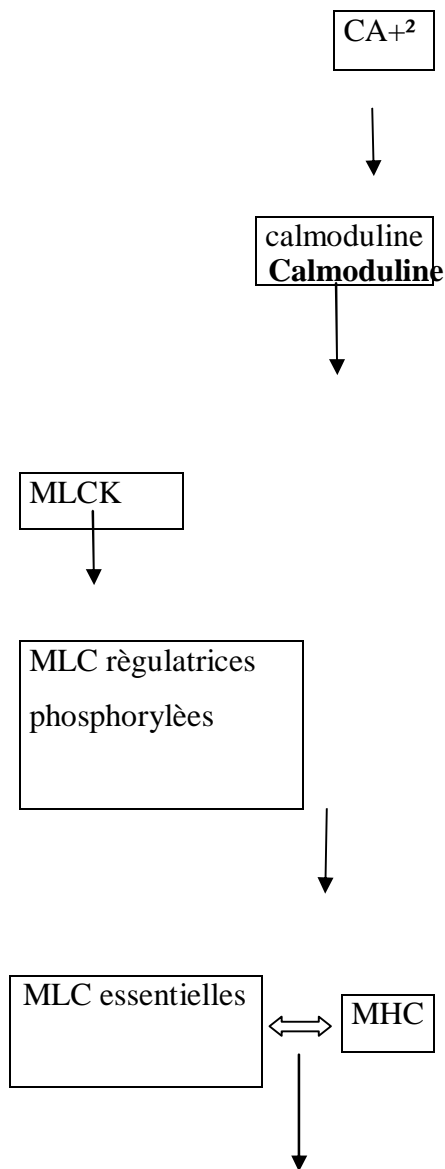


musculaire lisse

Du calcium a la contraction

Contrairement aux muscles striés, les muscles lisses ne comportent pas de troponine C. La calmoduline y est la principale cible des ions Ca^{+2} . Elle active la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) qui phosphoryle les chaînes légères régulatrices de la myosine, ce qui modifie l'interaction entre les chaînes légères et les chaînes lourdes de la myosine en faveur de l'activité ATPasique donc de la contraction.

Figure 12: Séquence de la contraction musculaire lisse



Contraction musculaire muscles lisses

➤ **La relaxation des muscles lisses**

Les mécanismes de relaxations des muscles lisses sont complexes. Le monoxyde d'azote NO stimule la guanylate cyclase, puis l'augmentation de GMPc stimule la protéine kinase G.

Celle-ci phosphoryle de nombreux substrats, qui contribuent tous à la relaxation musculaire :

- La MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) activée déphosphoryle les MLC régulatrices

- La protéine du réticulum IRAG (Inositol 1, 4,5-triphosphate Receptor Associated cGMP kinase substrate) est couplée négativement au RIP3 et diminue le Ca^{+2} cytoplasmique

d'origine intracellulaire - Le canal potassique KCa à forte conductance provoque une sortie massive de K^{+} qui hyperpolarise la cellule et inactive les canaux calciques de type L (volto-dépendant à Seuil élevé : -20mV) diminuant ainsi le Ca^{+2} cytoplasmique d'origine extracellulaire.

DEUXIEME CHAPITRE
LES NEUROMEIATEURS ET LEURS
RECEPTEURES

2. ETUDE DES PRINCIPAUX NEUROMEDIATEURS ET DE LEURS RECEPTURES

Après avoir présenté la classification des neuromédiateurs et celle des récepteurs cellulaires, on détaillera leurs deux grands modes de fonctionnement : ionotropique et métabotropique. Ensuite, seront étudiés chapitre par chapitre les principales transmissions neuronales par famille de neurotransmetteurs.

On abordera l'étude des principaux neuromédiateurs selon une approche classique :

- En s'intéressant d'abord au métabolisme du neurotransmetteur (synthèse, dégradation, Recapture),
- Puis aux récepteurs auxquels ils se lient ainsi qu'à leur mécanisme d'action,
- Et enfin on effectuera l'étude des ligands des récepteurs et leurs effets.

2.1. Classification des neuromédiateurs

La plupart des neuromédiateurs sont communs à l'ensemble du règne animal. Néanmoins, leurs récepteurs postsynaptiques, même s'ils possèdent des propriétés communes, sont le plus souvent différents d'un embranchement à l'autre. Les descriptions pharmacologiques les plus approfondies ont été réalisées chez les mammifères, c'est pourquoi les récepteurs décrits chez ces animaux servent de référence.

Les neuromédiateurs connus à ce jour sont classés en fonction de leur nature chimique.

Les 4 types principaux sont :

- L'acétylcholine
- Les monoamines
- Les acides aminés
- Les neuropeptides

On peut également rajouter les neuromédiateurs purinergiques et quelques neurotransmetteurs atypiques, beaucoup plus rare.

L'effet d'un neuromédiateur, excitateur ou inhibiteur, dépend en réalité de la nature des récepteurs qu'il active et des voies de signalisation qu'il met ainsi en jeu.

Tableau 15 : Classification des neuromédiateurs

Les 10 neuromédiateurs « classiques »	Acétylcholine		
	Monoamines = amines biogènes	<i>Catécholamines</i>	Adrénaline
			Noradrénaline
			Dopamine
		Sérotonine	
		Histamine*	
	Acides aminés	<i>Inhibiteurs</i>	GABA
			Glycine
		<i>Excitateurs</i>	Glutamate
			Aspartate
Neuromédiateurs moins connus	Neuromédiateurs purinergiques (RCPG pour la plupart)*	Adénosine, AMP, ADP, ATP...	
	Neuropeptides	<i>Tachykinines</i>	Entre autres : la substance P
		<i>Opioides</i>	Dynorphines
			Enképhalines
	Neurotransmetteurs atypiques*	Endocanamoïdes, NO	

**Les transmissions histaminergiques, purinergiques et endocannabinoïdes ne seront pas développés dans ce manuscrit en raison de leur moindre implication dans les mécanismes d'actions des molécules d'importance en médecine vétérinaire*

2.2. Classification des récepteurs

Les récepteurs cellulaires peuvent être membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires.

Parmi les récepteurs transmembranaires on distingue deux grands types de récepteurs : les récepteurs ionotropes et les récepteurs métabotropes.

La répartition des récepteurs des neurotransmetteurs dans ces deux grands types de récepteurs (ionotropes et métabotropes), en fonction du neurotransmetteur concerné, est résumée dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Classification des récepteurs des neurotransmetteurs en fonction des types de récepteurs et des neurotransmetteurs

Récepteurs		Ionotropiques		Métabotropiques
Acétylcholine		Nicotiniques	Pentamères	Muscariniques
Monoamines		5HT3		Tous les autres
Acides aminés	GABA	A et C		B
	Glutamate	iGlur = NMDA, AMPA et KA	Tétramères	MGlur
Purines		Types P2X	Trimères	Types A et P

Neuropeptides	Tachykinines	Φ	Tous
	Opioides		
Neurotransmetteurs Atypiques	Endo-cannabinoïdes	Φ	Tous
	NO		

2.3. Les récepteurs ionotropiques

Après avoir posé les bases du fonctionnement et de la classification de tous les récepteurs ionotropiques, nous étudierons plus en détail l'une des trois grandes familles de récepteurs ionotropiques : les récepteurs pentamériques, dits « Cys Loop ».

2.3.1. Généralités concernant tous les récepteurs ionotropiques

2.3.1.1. Présentation des récepteurs ionotropiques

Les récepteurs ionotropiques sont des récepteurs transmembranaires dont le fonctionnement met en jeu la traversée de la membrane par un flux d'ions, ce qui se traduit par une circulation de charges et donc par un courant électrique.

2.3.1.2. Fonctionnement des récepteurs ionotropiques : bases biophysiques de l'excitabilité

Le potentiel d'équilibre d'un ion correspond à son gradient électrochimique en équilibre : il se calcule par l'équation de Nernst. Dans les conditions physiologiques, le potentiel de repos $E_m = -60\text{mV}$. C'est cette valeur qui conditionne le sens de diffusion spontanée d'un ion à travers la membrane lors de l'ouverture d'un canal, c'est-à-dire lors d'une conductance.

2.3.1.3. Classification des canaux ionotropiques

Les récepteurs ionotropiques se classent en 3 superfamilles différentes, qui n'ont rien en commun à part d'être justement des récepteurs canaux. Tous ces canaux sont des protéines de structure quaternaire (c'est-à-dire un ensemble de peptides reliés par liaisons faibles), et ce qui définit une superfamille est la descendance d'un ancêtre commun, qui se traduit par la structure des sous-unités et le nombre de sous-unité par canal.

Tableau 17 : Classification des récepteurs ionotropiques en 3 superfamilles

Superfamilles Iotropiques	Trimérique = P2X	Tétramérique = IGluR	Pentamérique = Cys Loop
Nombre de sousunités par canal	3 sous-unités	4 sous-unités	5 sous-unités
Structure des sous-unités	2 domaines Transmembranaires	4 domaines transmembranaires	4 domaines Transmembranaires
Ligand et Récepteurs	Purines : Rc P2X	Glutamate : - Rc NMDA - Rc AMPA - Rc KA	Acétylcholine : nAchR Sérotonine : 5HT3 GABA : A et C Glycine

2.3.2. Les récepteurs ionotropiques pentameriques

2.3.2.1. Phylogenie de la superfamille pentamerique

Il est possible de rapprocher les récepteurs ionotropiques pentamériques

- D'un récepteur membranaire bactérien actuel,
- D'une protéine actuellement retrouvée exclusivement chez les mollusques.

2.3.2.2. Structure des récepteurs de la superfamille pentamerique

➤ Organisation moléculaire protéique

• Structure primaire

- Les domaines N et C terminaux sont extracellulaires
- Quatre domaines hydrophobes M1 à M4 sont transmembranaires
- Il y a une longue boucle intracellulaire entre M3 et M4
- Le domaine N-terminal constitue la partie extracellulaire du récepteur et comporte, à la jonction avec la partie transmembranaires, deux cystéines canoniques formant un pont

disulfure conservé dans tous les récepteurs pentamériques, d'où la dénomination de cette superfamille : « Cys Loop ».

- **Structure secondaire**

Le domaine extracellulaire N terminal est replié en feuillets β alors que les segments transmembranaires hydrophobes sont repliés en hélices α .

- **Structure tertiaire**

Il s'agit de la structure tridimensionnelle de la sous-unité.

- **Structure quaternaire**

Il s'agit de l'assemblage des 5 SU en canal ionique, lui conférant des propriétés allostériques.

Les 5 segments M2 forment toujours la bordure du canal ionique.

Les nAChR

Il existe au sein des nAChR énormément de sous-unités différentes, mais elles ne s'assemblent pas au hasard. On distingue trois types d'assemblages (Tableau 18).

Tableau 18 : Types d'assemblages des sous-unités des nAChR

Type de nAChR	Pentamère	Sous-unités
nAChR de la JNM (jonction neuro-musculaire)	hétéropentamère	$\alpha\beta\gamma\delta$ (torpille)
nAChR neuronaux	Homo ou hétéopentamères	énorme diversité
AchBP (Acétylcholine Binding Protein)	hétéropentamère	ABCDE

Les 5HT3

Les récepteurs 5HT3 peuvent être des homopentamères ou des hétéropentamères

Les GABA A et C

Ce sont tous des hétéropentamères (cf chapitre transmission GABAergique).

Les canaux glycine

Les récepteurs glycinergiques sont des hétéropentamères.

➤ **Influence de la structure sur la pharmacologie des récepteurs de la superfamille pentamerique**

• **Site agoniste**

Le terme de « site agoniste » désigne le site de liaison du neurotransmetteur. Il s'agit aussi du site de liaison des agonistes ou des antagonistes compétitifs. Il est toujours dans le domaine extracellulaire, à l'interface entre deux sous-unités. Les récepteurs Cys Loop fixent:- 2 molécules de neurotransmetteurs s'ils sont hétéropentamériques, tels que les nAChR de la JNM et les nAChR hétéropentamériques neuronaux, ainsi que tous les récepteurs GABA ionotropiques, et tous les récepteurs à la glycine.- 5 molécules de neurotransmetteurs s'ils sont homopentamériques, tels que les nAChR homopentamériques neuronaux, et peut-être les 5HT3.

• **Sites de régulation**

Ces sites sont la cible d'agonistes et d'antagonistes non compétitifs. Ils sont majoritairement transmembranaires:

- Sites bloquant non compétitif du neurotransmetteur : il s'agit du pore lui-même, blocable par des cations/anions de taille excessive, qui bouchent le canal
- Sites des anesthésiques : ce sont des sites transmembranaires qui sont plus ou moins potentiateurs du canal. Ils existent chez les canaux cationiques mais on les retrouve surtout au sein des canaux anioniques, plus particulièrement les canaux GABA. Ce sont les sites qui fixent les benzodiazépines (site peu potentiateur du GABA endogène) et les sites qui fixent les anesthésiques généraux (barbituriques, propofol... Ils sont différents de ceux des benzodiazépines, extrêmement ostentateurs du GABA endogène).

2.4. Les Récepteurs Couples aux Proteines G

Après quelques généralités sur les RCPG, nous exposerons la classification des RCPG puis nous étudierons les protéines G trimériques, les différents mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des RCPG et la cascade de signalisation des adénylates cyclases.

2.4.1. Présentation des RCPG

2.4.1.1. Historique

Ces récepteurs existent dans toutes les cellules et sont actuellement la cible d'un tiers des médicaments. Les premiers RCPG à avoir été clonés (1984-1986) sont :

- Le récepteur de la rhodopsine
- Le récepteur β -adrénergique
- Le récepteur muscarinique M1 de l'acétylcholine.

Depuis, le nombre de RCPG connus a énormément augmenté : on en compte plus de 800 codés par des gènes distincts, dont 600 sont des récepteurs olfactifs, qui constituent une famille à part de RCPG.

2.4.1.2. Structure

Ces protéines présentent une structure commune à sept hélices alpha transmembranaires : l'extrémité amino-terminale de la protéine est extracellulaire et l'extrémité carboxy-terminale est intracellulaire.

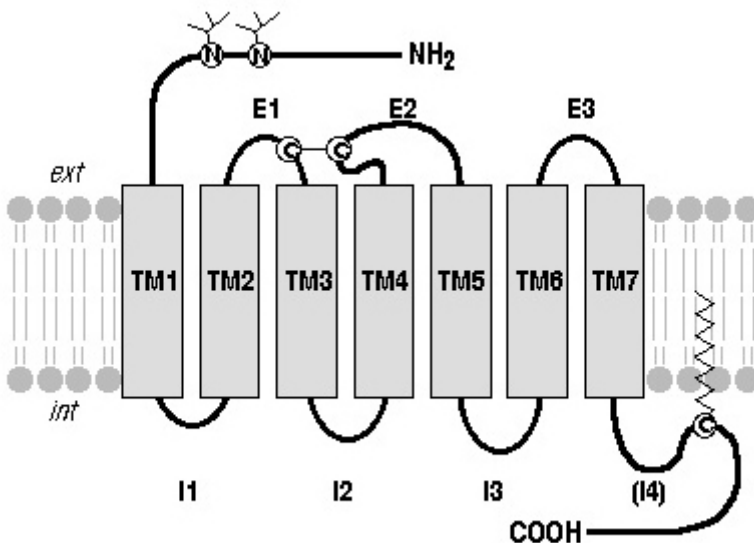


Figure 13: Structure des RCPG

On peut observer :

- 3 boucles extracellulaires (nommées E1, E2 et E3)
- et 3 boucles intracellulaires (I1, I2 et I3). Ces protéines peuvent être sujettes à des modifications post-traductionnelles, de type : N-glycosylation, acylation par des composés lipidiques (formant parfois une pseudo-quatrième boucle intracellulaire, formation de ponts disulfures entre les chaînes latérales de 2 résidus de Cystéine E1-E2).

2.4.1.3.Principe de fonctionnement

Les RCPG sont des protéines de communication, dont le rôle consiste à transmettre un message extracellulaire reçu sous une forme 1 en message intracellulaire sous une forme 2. Grâce à l'ampleur de la famille des RCPC ces formes sont extrêmement variables.

➤ Variété des stimuli capables d'activer un RCPG

Des stimuli de nature très variée peuvent activer les RCPGs :

Des ions (Ca^{+2})

Des stimuli sensoriels

- les photons (rhodopsine des bâtonnets et opsines rouge, verte et bleue des cônes)
- molécules olfactives, gustatives et phéromones.

Des petites molécules endogènes :

- acides aminés (acide glutamique et gamma amino-butérique)
- amines (acétylcholine, adrénaline, noradrénaline, dopamine, histamine, mélatonine, sérotonine)
- nucléosides (adénosine) et nucléotides (ADP, ATP, UTP)
- lipides (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane A2, anandamide, PAF : Facteur d'activation Plaquettaire...).
- peptides endogènes

Des composés exogènes :

- cannabinoïdes (delta 9 tétra hydro cannabinol)
- peptides d'amphibiens (ranatensine, bombésine).

Des composés impliqués dans les réactions du système immunitaire :

- les chimiokines
- les anaphylatoxines C3a et C5a du complément.

Des protéines :

- hormones glycoprotéiques (thyrotropine TSH, lutropine LH, follitropine FSH, Choriogonadotropine HCG)
- protéases (thrombine).

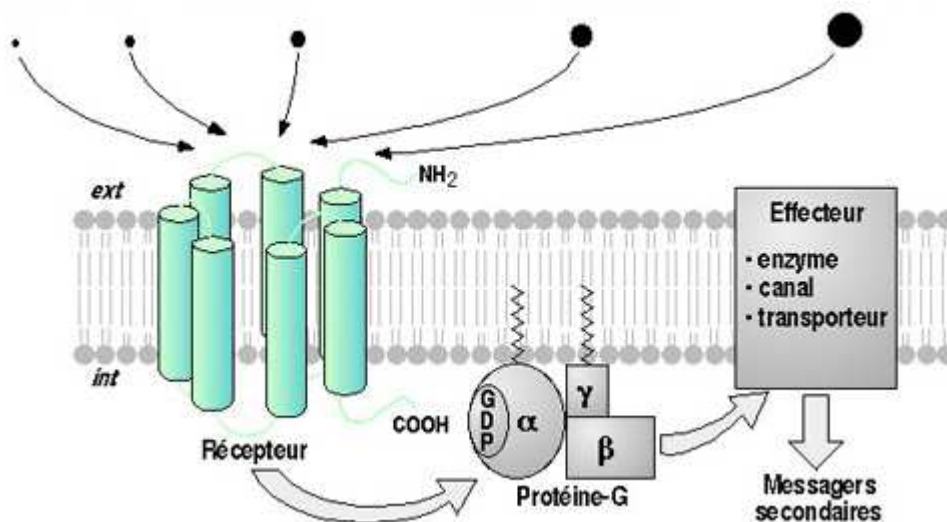


Figure 14 : Variété des stimuli capables d'activer un RCPG

➤ **Variété des voies de signalisation activables par un RCPG**

L'activation d'un récepteur couplé aux protéines-G, par son ligand, entraîne un remaniement de la structure du récepteur, qui devient capable d'activer des protéines-G intracellulaires. Ces protéines-G activent à leur tour toute une série d'effecteurs intracellulaires (enzymes, canaux ioniques, transporteurs...), membranaires (comme représenté) ou cytosoliques. Ces effecteurs permettent, la plupart du temps, la modulation de la concentration intracellulaire de messagers secondaires à travers deux voies majoritaires :

- La voie de l'AC = adénylate cyclase (augmentation ou diminution de l'AMPc)
- La voie de la PLC = phospholipase (IP3 et le calcium d'une part, DAG et PKA d'autre part).

2.4.2. Les grandes familles de RCPG

Nous limiterons ce chapitre à la description :

- des RCPG à 7 domaines transmembranaires associés aux protéines G trimériques, en considérant qu'un RCPG unique est lié à une protéine G trimérique unique (majoritaire)
- des principales voies de signalisation : l'AC, la PLC, les phosphodiésterases du GMPc et quelques activations indirectes de récepteurs canaux.

Les familles de RCPG ont été définies selon deux paramètres :

- Les analogies de structure primaire
- Les sites d'interaction avec les ligands agonistes.

Un RCPG peut compter 300 à plus de 1200 acides aminés.

Or chaque hélice transmembranaire en comporte une vingtaine soit environ 150 acides aminés pour les 7 hélices. La variabilité importante résiduelle est surtout due à la longueur de l'extrémité N terminale (extracellulaire) qui va de quelques acides aminés à plus de 600. La conformation de cette extrémité du récepteur fait partie de sa structure primaire et intervient souvent pour une large part dans le site d'interaction avec le ligand : elle compte donc pour beaucoup dans la définition des familles de RCPG.

Tableau 19 : Les grandes familles de RCPG

Famille de RCPG		Caractéristiques	Ligands
Famille 1	groupe a	Récepteurs de petits ligands, le site d'interaction est transmembranaire. Seul groupe dont les ligands n'interagissent pas avec l'extrémité N-terminale du récepteur.	Le rétinol toutes les monoamines l'acétylcholine, les opiacés, les enképhalines, les purines, les endocannabinoïdes, une partie des agents olfactifs et gustatifs.

	groupe b	Les ligands interagissent avec : - l'extrémité N-terminale - les boucles E1 et E2 - la partie supérieure des TM1 à 5	Neuropeptides, hormones peptidiques - bradykinine - angiotensine II, cytokines, thrombine, PAF : facteur d'activation plaquettaire.
	groupe c	Les ligands interagissent avec : - l'extrémité N-terminale longue et très structurée - la boucle E1, voire E3	Hormones glycoprotéiques : - FSH - LH - TSH
Famille 2		La morphologie de la famille 2 rappelle celle de la famille 1c mais sans analogie de structure primaire.	Hormones protéiniques de masse importante : - Glucagon - PTH - Calcitonine - GnRH...
Famille 3		Les ligands interagissent	CaR : Rc du Ca ²⁺

	uniquement avec l'extrémité Nterminale, qui comprend plus de 600 résidus d'acides aminés organisés en une structure caractéristique	extracellulaire Rc GABA-B RC mGluR
--	---	--

2.4.3. Les protéines G trimériques

2.4.3.1. Structure

La sous-unité α (39 à 52 kDa) présente une analogie de structure avec les petites protéines G. Les sous-unités β (36 kDa) et γ (8 kDa) forment un dimère fonctionnel indissociable. Les protéines G trimériques sont localisées à la face interne de la membrane plasmique (par isoprénylation ou myristilation de α et γ) qu'elles ne quittent jamais.

2.4.3.2. Cycle fonctionnel

Au repos, le site catalytique de la sous-unité α du trimère $\alpha\beta\gamma$ est occupé par une molécule de GDP. L'activation d'un RCPG par son agoniste produit un changement de conformation de ce RCPG qui induit à son tour l'activation de la protéine G trimérique à laquelle il est couplé : concrètement cette activation se traduit par une diminution de l'affinité de α pour le GDP et une augmentation de l'affinité pour le GTP. Se produit alors un échange entre le GDP et le GTP, ce qui induit la dissociation de α et $\beta\gamma$, qui peuvent alors chacune interagir avec des effecteurs variés (enzymes et canaux ioniques) et ainsi générer des seconds messagers intracellulaires.

Cependant, l'activité GTPasique intrinsèque de α hydrolyse rapidement le GTP en GDP : α Perd alors l'affinité pour son effecteur et retrouve l'affinité pour $\beta\gamma$. Le trimère $\alpha\beta\gamma$ se reforme rapidement et redevient disponible pour un nouveau cycle d'activation.

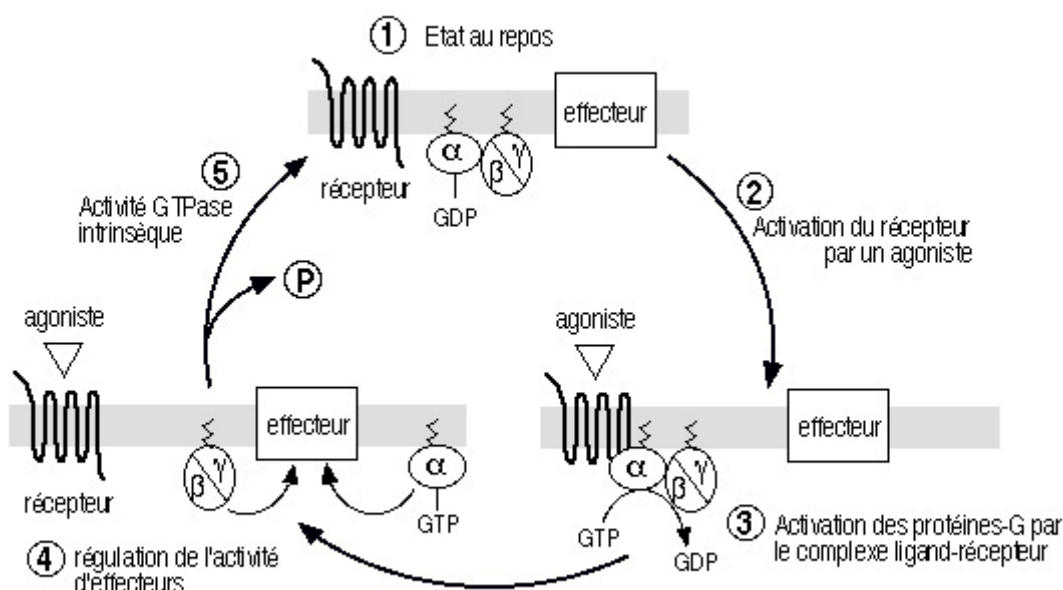


Figure 15 : Cycle fonctionnel des RCPG

2.4.3.3. Diversité des protéines G trimeriques

Il existe au moins 20 sous-unités α , 5 β et 13 γ codées par des gènes différents donc potentiellement un très grand nombre de trimères $\alpha\beta\gamma$.

La classification des protéines G trimérique est basée sur les analogies de structure des sous-unités α (les sous-unités $\beta\gamma$ sont considérées interchangeables et leur nature précise est souvent encore mal identifiée au sein des trimères). On distingue 4 familles : Gs, Gi/o, Gq et G12.

➤ La famille Gs

Elle est composée :

- De quatre types de sous-unités α s (α sL1, α sL2, α sS1, α sS2) issues d'un épissage alternatif, que l'on retrouve dans la plupart des tissus, « s » pour : « stimulant l'adénylate cyclase »
- Et de la protéine α olf, « olf » pour « olfactif », spécifique de l'épithélium olfactif ; le mécanisme d'activation passe aussi par la stimulation de l'adénylate cyclase.

➤ La famille Gi/o

Elle est composée :

- De trois types de sous-unités α i : « i » pour : inhibant l'adénylate cyclase
- De trois types de sous-unités α o : « o » pour « other », car elles font autre chose en plus de moduler l'activité de l'adénylate cyclase (activation de certains canaux ioniques)

- Des transducines de la rétine $\alpha 1$ (des cellules en cônes) et $\alpha 2$ (des cellules en batonnet), dont la stimulation entraîne l'activation des phosphodiésterases spécifiques du GMPc.
- De la gustducine = la sous-unité α_{gust} , dont la stimulation entraîne l'activation des phosphodiésterases non spécifiques (clivant le GMPc comme l'AMPc)
- Et de la sous-unité α_z , inhibitrice de l'adénylate cyclase.

➤ **La famille Gq**

Elle est composée de :

- α_q et α_{11} , largement réparties,
- α_{14} et α_{15} , exprimées surtout dans les cellules hématopoïétiques
- et α_{16}

Elles activent toutes la PLC.

➤ **La famille G12**

Elle est composée de :

- G12 : largement répartie
- G13 : exprimée surtout dans les cellules gustatives

Le détail de leurs voies de signalisation n'est pas encore élucidé, il semblerait qu'elles activent les petites protéines G, ainsi que la phospholipase A2... Elles seraient impliquées dans la régulation du cytosquelette et de certains processus liés au mouvement.

2.4.3.4. Effecteurs des sous-unités α des protéines G

➤ **Les adénylates cyclases : AC**

Il existe à ce jour 9 adénylates cyclases caractérisées, mais nous ne rentrerons pas dans ce détail pour ne pas surcharger ce concept déjà très complexe.

- Toutes les SU α de la famille Gs stimulent toutes les AC et augmentent ainsi la concentration de l'AMPc intracellulaire
- Les SU α_i , α_o et α_z , de la famille Gi/o, inhibent certaines AC et diminuent ainsi la concentration de l'AMPc intracellulaire.

➤ **Les phosphodiésterases : PDE**

- Les transducines, de la famille Gi/o, activent les PDE sélectives du GMPc et diminuent ainsi la concentration de GMPc intracellulaire
- La gustducine, de la famille Gi/o, active les PDE non sélectives et diminue ainsi la concentration de GMPc et d'AMPc intracellulaires.

➤ **Les phospholipases C β : PLC β**

Toutes les SU α de la famille Gq activent les PLC β .

➤ **Certains canaux ioniques**

Les SU α s pourraient ouvrir des canaux Ca $^{2+}$, Na $^{+}$ ou Cl $^{-}$. Les SU α i ou α o pourraient inhiber des canaux Ca $^{2+}$, Na $^{+}$ ou Cl $^{-}$ et ouvrir des canaux K $^{+}$. Le bilan des couplages cellulaires des différentes protéines G est présenté dans le Tableau 20.

Tableau 20: Bilan des couplages des protéines G

Protéine G (SU α)		Sensibilité aux toxines	Effecteur	Second messenger
Gs	As	CTX	Activation des adénylates cyclases : AC $^{+}$	Augmentation de l'AMPc
	α olf			
Gi	At	CTX	Inhibition des adénylates cyclases : AC $^{-}$	Diminution de l'AMPc
	α gust	PTX		
	Ai	PTX		
	Ao			
	Az	NON		
Gq	Aq	NON	Activation des PLC β	IP3 (\uparrow Ca $^{2+}$) DAG (activation des PKC)
G12		NON	Effet de α via les petites protéines G	Effet de α via les petites protéines G

Légende :

AC : adénylate cyclase - cAMP : AMP cyclique - PKA : protéine kinase A –

PLC: phospholipase C - InsP₃: inositol 1, 4, 5-triphosphate - DAG: 1, 2-diacylglycérol –

PKC: protéine kinase C - MAPK: mitogen-activated protein kinase –

E.R. : réticulum endoplasmique

2.4.3.5. Protéines G et toxines bactériennes

➤ Définition

La toxine pertussique (PTX) et la toxine cholérique (CTX) sont des enzymes bactériennes qui transfèrent le groupement ADP-ribosyl du NAD sur les sous-unités α des protéines G trimériques, perturbant ainsi leur cycle fonctionnel.

➤ La toxine pertussique

Elle est produite par *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche- Elle ADP-ribosyl l'extrémité C-terminale des sous-unités α de la famille Gi/o (sauf α_z)- Ce gros groupement empêche l'interaction entre le RCPG et la protéine G- Le trimère $\alpha\beta\gamma$ ne se dissocie plus et les sous-unités ne peuvent plus stimuler leurs effecteurs respectifs.

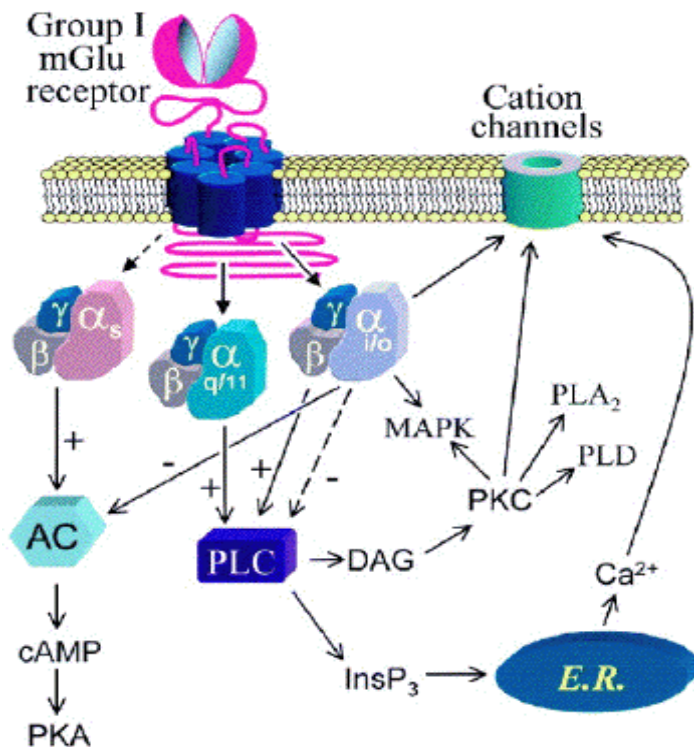


Figure 16: Représentation schématique et simplifiée des mécanismes de couplages des Protéines G

➤ La toxine cholérique

- Elle est produite par *Vibrio cholerae*, agent du choléra

- Elle ADP-ribosyl le site catalytique des SU α :

De la famille Gs (α_s et α_{olf})

Ainsi que des α_t et α_{gu} , appartenant aux Gi/o

- Ce groupement bloque l'activité GTPasique des sous-unités α concernées, qui restent

Donc associées au GTP

- Les sous-unités α et $\beta\gamma$ restent dissociées et stimulent leurs effecteurs respectifs en

Permanence.

2.4.3.6. Effecteurs des sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G

Les sous-unités $\beta\gamma$ stimulent aussi des effecteurs, nombreux, distincts des effecteurs des sous-unités α , et encore mal identifiés pour la plupart.

Les sous-unités $\beta\gamma$ stimulant des effecteurs sont principalement issues des Gi/o

(Particulièrement nombreuses dans les cellules) et à ce titre leurs effets sont inhibés par la

Toxine pertussique.

Les effecteurs modulés par $\beta\gamma$ sont caractérisés par la présence de domaines spécialisés dans la reconnaissance de $\beta\gamma$ (les domaines « PH »).

2.4.4. Mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des RCPG

A côté de la diffusion et de la recapture des neurotransmetteurs, qui mettent fin au signal apporté par le stimulus extracellulaire, il existe trois grands mécanismes qui contribuent à diminuer ce signal.

2.4.4.1. Le découplage fonctionnel par phosphorylation

L'activation d'un RCPG active les protéines G intracellulaires mais ce couplage est peu à peu inhibé, par une phosphorylation de la région intracellulaire du RCPG.

Les enzymes responsables de cette phosphorylation sont des GRK : G-protein-coupled Receptor Kinases, par exemple la β ARK (beta adrenergic receptor kinase), enzyme GRK spécifique des récepteurs β adrénergiques. Les sites de phosphorylation des RCPG par les GRK correspondent à des résidus séryls et thréonyls localisés sur l'extrémité C-terminale. Ces phosphorylations permettent l'interaction d'une protéine cytosolique, la β -arrestine, avec le RCPG. La β -arrestine joue alors le rôle de protéine adaptatrice et interagit avec plusieurs

Autres protéines cytosoliques dont la clathrine.

Ce phénomène est dénommé désensibilisation homologue si la phosphorylation du RCPG est induite par l'agoniste de ce même RCPG. On parle de désensibilisation hétérologue lorsque la phosphorylation d'un RCPG est induite par l'agoniste d'un RCPG différent.

2.4.4.2.L'internalisation du complexe ligand-récepteur

Les mécanismes de phosphorylation des RCPG et de liaison de la β -arrestine engendrent la formation de puits recouverts de clathrine, ce qui initie l'endocytose et donc l'internalisation du complexe ligand-récepteur phosphorylé à l'intérieure de vésicules.

Les récepteur peuvent alors :

- Soit subir un recyclage vers la membrane plasmique (ce qui nécessite une déphosphorylation du récepteur et une élimination du ligand),
- Soit subir une dégradation, via la fusion des vésicules d'endocytose avec les lysosomes

2.4.4.3.La régulation négative du nombre total de récepteurs a la surface cellulaire, ou « down régulation »

Lors d'une exposition longue, chronique, à un ligand agoniste, on peut observer une diminution du nombre total de récepteurs à la surface cellulaire. Deux phénomènes sont impliqués dans la down régulation : une diminution de la synthèse de récepteurs et une augmentation de sa dégradation. Ces phénomènes sont cependant quantitativement très variables d'un RCPG à l'autre.

2.4.5.Les adenylates cyclases

2.4.5.1.Présentation

L'adénylate cyclase est une enzyme qui transforme l'ATP en AMPc (l'AMPc est hydrolysé par les phosphodiesterases). Il existe neuf isoformes membranaires et une forme cytosolique de l'AC. Les AC membranaires possèdent 2 domaines comportant chacun :

- 6 hélices transmembranaires- 1 site catalytique sur la boucle intracellulaire suivante.

2.4.5.2.Cibles et effets de l'AMPc : activation des PKA

Les PKA sont des hétérotétramères comprenant :- 2 SU catalytiques C- 2 SU régulatrices R Les 2 SU R fixent chacune deux molécules d'AMPc, ce qui induit la dissociation du tétramère, inactif, libérant les 2 SU C qui peuvent ainsi exercer leur activité

séryl/thréonylkinase pour phosphoryler des protéines cibles. Les PKA sont présentes :

- Dans le cytosol- Associées aux membranes des organelles. Les PKA forment des complexes avec leurs protéines substrats. Ces complexes comportent les protéines AKAP (Protéines d'Ancre des Kinases A) qui associent également les PKA aux membranes intracellulaires.

La nature et la localisation de ces complexes conditionnerait la réponse cellulaire à la variation de la concentration d'AMP

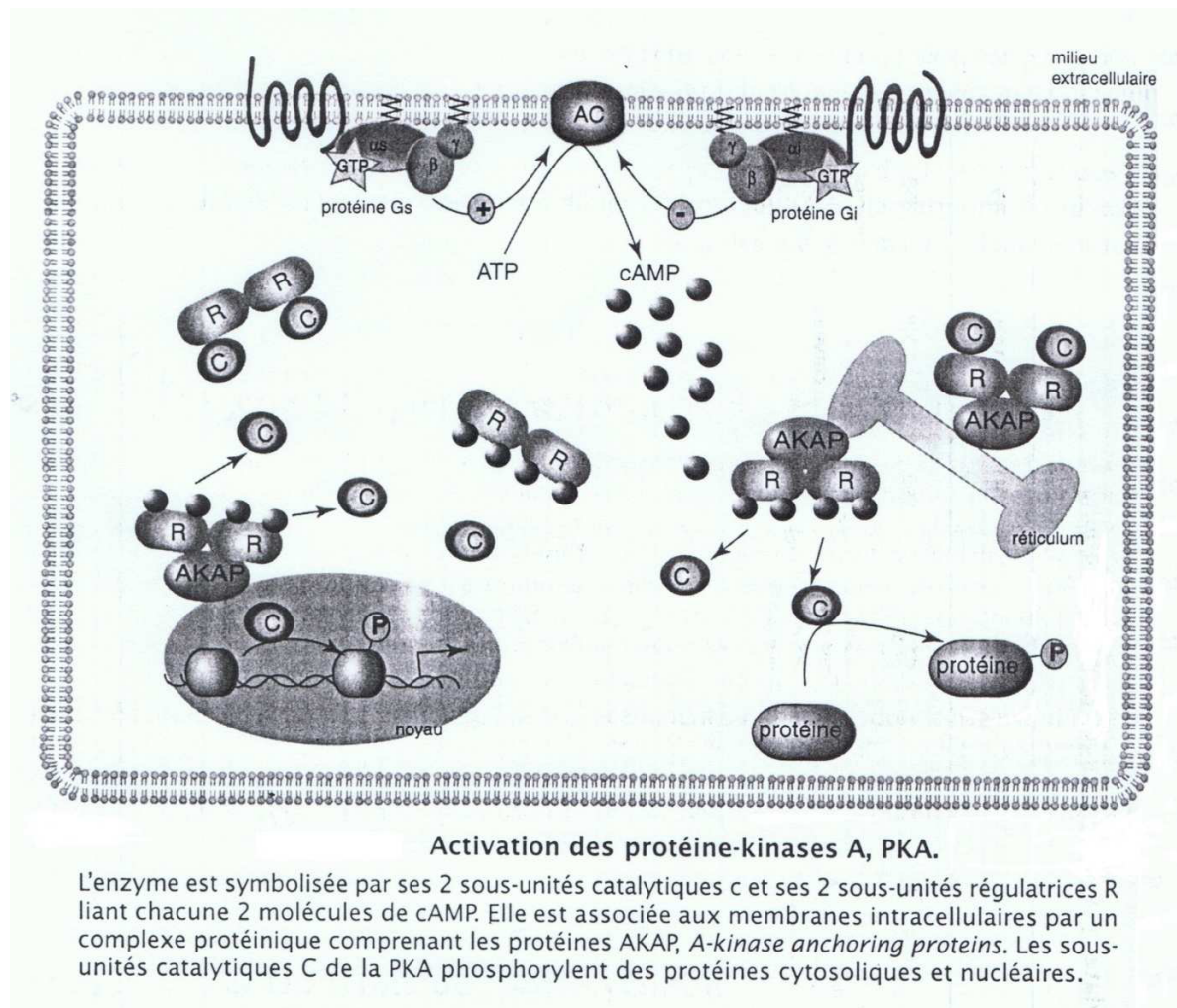


Figure 17 : Activation des PKA par l'AMPc

2.5. Transmission cholinergique

2.5.1. Neurotransmetteur : Acétylcholine

2.5.1.1. Métabolisme

➤ Synthèse

L'acétylcholine est un ester acétique de la choline. Elle est synthétisée dans la terminaison Présynaptique, à partir de choline et d'acétyl-CoA :

- La choline est pompée activement dans le milieu par les terminaisons axonales

- L'acétyl-CoA provient de la dégradation du glucose dans les mitochondries.

Cette synthèse est catalysée choline acétyltransférase (ChAT), elle-même synthétisée dans le corps cellulaire et véhiculée jusqu'aux terminaisons synaptiques par le flux axonal antérograde rapide.

Une fois synthétisée sur place, l'Ach est stockée dans des vésicules présynaptiques.

➤ **Dégradation**

L'Ach est un neuromédiateur inactivé par dégradation enzymatique locale. L'enzyme de dégradation est l'acétylcholine estérase (AChE). C'est une glycoprotéine, donc synthétisée dans le corps cellulaire et véhiculée par transport antérograde rapide axonal jusqu'à la synapse.

Cette enzyme existe sous deux formes :

- Forme globulaire : associée aux membranes pré ou postsynaptique

- Forme asymétrique : associée à du collagène et localisée dans la fente synaptique.

Elle dégrade l'Ach en :

- Choline : dont l'essentiel est ensuite recapté par l'extrémité présynaptique

- Acide acétique.

2.5.1.2.Rôle

➤ **Rôle en périphérie**

L'acétylcholine assure en périphérie la transmission : Des voies motrices aboutissant aux muscles squelettiques (récepteurs nicotiques de la jonction neuromusculaire) Ganglionnaire du SNV ortho et parasympathique (récepteurs nicotiques ganglionnaires postsynaptiques) Postganglionnaire des voies parasympathiques (récepteurs muscariniques)

➤ **Rôle dans le SNC**

L'acétylcholine exerce dans le système nerveux central : Un rôle excitateur : en activant les récepteurs nicotiques Un rôle modulateur : en activant les récepteurs muscariniques Des fonctions variées : elle intervient dans la motricité (perturbée dans la maladie de Parkinson) et dans la mémoire (perturbée dans la maladie d'Alzheimer).

2.5.2.Recepteurs et effets cholinergiques

2.5.2.1.Dualité nicotinique/muscarinique

➤ **Dualité pharmacologique nicotinique/muscarinique**

Ces deux types de récepteurs n'ont donc pas de propriétés communes si ce n'est de pouvoir fixer la même molécule. Ces deux types de récepteurs correspondent à deux familles de récepteurs différents, caractérisées par leur mécanisme de transduction du signal.

➤ **Définition de couples agoniste/antagoniste**

Les deux couples agoniste/antagoniste directs classiques correspondant aux deux types de récepteurs cholinergiques sont : Pour les récepteurs muscariniques : le couple muscarine/atropine Pour les récepteurs nicotiques : le couple nicotine/curare La muscarine est isolée à partir du champignon *Amanita muscaria*. L'atropine est isolée à partir de la plante *Atropa belladonna*. La nicotine est isolée à partir de *Nicotiana tabacum*. Les curares furent isolés à l'origine à partir de l'écorce de deux espèces de lianes : le *Strychnos de la Guyane* et le *Strychnos toxifère*. On sait aujourd'hui que cet alcaloïde peut également être extrait :- de la feuille d'une ménispermacée : le *Chondrodendron tomentosum*, - ou encore du *Sciadotenia toxifère*. Actuellement, la plupart des curares utilisés sont des curares de synthèse ou semi synthétiques.

2.5.2.2. Transmission muscarinique

➤ **Récepteurs muscariniques**

➤ **Généralités**

Les récepteurs muscariniques sont complètement différents des récepteurs nicotiques : ce sont des récepteurs de type métabotropique, c'est-à-dire que le récepteur à l'acétylcholine n'est pas sur la protéine canal mais à côté d'elle : il lui transfère l'information via un second messager. Plus précisément, les récepteurs muscariniques font partie des nombreux récepteurs dont le second messager est une protéine G : il appartient donc à la grande famille des RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G. C'est également le cas par exemple des récepteurs α et β adrénergiques. Il existe 5 récepteurs muscariniques (M1 à M5), issus de gènes distincts mais

avec une homologie très importante. Ce sont tous des RCPG, de groupe 1a c'est-à-dire dont le ligand(petit) se fixe au cœur des hélices transmembranaires du récepteur (indépendamment de l'extrémité N-terminale extracellulaire). Ces RCPG se partagent en deux catégories suivant leur couplage aux protéines G : M1, M3, M5 : sont couplés à Gq → PLCβ activée → IP3 + DAG → ↑ Ca²⁺ + PKC activée M2 et M4 : sont couplés à Gi → AC inactivée → ↓ AMPc → PKA inactivée Certains récepteurs muscariniques à l'Ach (M1, M3 et M5) perméabilisent spécifiquement la membrane aux cations, leur ouverture entraîne donc une dépolarisation de la membrane : effet excitateur. Mais d'autres récepteurs muscariniques (M2 et M4) ont un effet inhibiteur, ce qui explique la complexité des réponses muscariniques. La tendance globale muscarinique va vers une activation de la PKC versus une inactivation de la PKA. Cependant, la dispersion anatomique complexe des différents sous-types de récepteurs muscariniques augmente d'autant la complexité des réponses muscariniques observées.

- **Structure**

- Les récepteurs muscariniques sont constitués d'un seul type de sous-unité, d'un PM d'environ 51 000 Da.- Un récepteur est probablement composé de plusieurs de ces sous-unités, Chaque sous-unité constitutive d'un récepteur muscarinique comprend sept domaines hydrophobes transmembranaires

- **Propriétés**

Les récepteurs muscariniques, eux, ne présentent pas de phénomène de désensibilisation : tant qu'ils sont stimulés par l'Ach, ils restent complètement ouverts.

- **Effets muscariniques**

- **Généralités**

La répartition des récepteurs muscariniques est la suivante : Au niveau central : les 5 sous types de récepteurs muscariniques sont présents Au niveau périphérique, on retrouve :

- M1 : dans les ganglions du SNV (orthosympathique et parasymphathique)
- M1, M2, M3 : sur les organes innervés par les voies parasymphathiques. Il a déjà été exposé le couplage des différents récepteurs muscariniques aux différentes protéines G, ainsi que le début des voies de signalisation des différentes protéines G, menant à PKA ou PKC et Ca²⁺. Pour relier un récepteur muscarinique à son effet sur un organe, il ne reste donc plus qu'à préciser l'étape qui relie ces voies à chaque organe d'intérêt dans l'innervation

cholinergique. Par soucis de clarté, dans les séquences schématisées ci-après, les récepteurs muscariniques de départ et l'effet sur l'organe d'arrivée seront encadrés alors que l'étape spécifique qui les relie (souvent en fin de signalisation) sera en gras.

- **Effets centraux**

La stimulation des récepteurs muscariniques (métabotropes) neuronaux peut avoir un effet modulateur de la stimulation neuronale via des récepteurs ionotropes (de l'acétylcholine ou d'autres neurotransmetteurs excitateurs) Au niveau somatodendritique : avec modification du potentiel d'action engendré par les neuromédiateurs excitateurs :

- diminution du potentiel d'action si le récepteur muscarinique impliqué est couplé à Gi
- augmentation du potentiel d'action si le récepteur muscarinique impliqué est couplé à Gq (séquence incomplètement déterminée à ce jour) Au niveau des extrémités axonales (récepteurs présynaptiques) : avec diminution de l'exocytose du neuromédiateur car les récepteurs muscariniques impliqués sont couplés à Gi.

- **Effets périphériques**

Sur les ganglions : M1

Bien que la transmission ganglionnaire soit principalement l'œuvre des récepteurs nicotiniques, il existe des récepteurs muscariniques M1 postsynaptiques, dont l'effet de dépolarisation lente provoque une augmentation du potentiel d'action neuronal, par une séquence similaire à celle exposée ci-dessus pour les récepteurs muscariniques centraux couplés à Gq. On ignore encore l'importance que peut avoir l'action de ces récepteurs métabotropes par rapport à celle des récepteurs ionotropes au sein du ganglion.

Sur l'estomac : M1

La sécrétion acide de l'estomac est activée par stimulation parasympathique à travers les récepteurs M1 également, principalement par l'intermédiaire de la sécrétion d'histamine par les cellules Entéro-Chromaffin-Like (ECL).

Sur le cœur : M2

Le cœur subit une influence à la fois chronotrope négative (diminution de la fréquence cardiaque) et inotrope négative (diminution de la force de contraction cardiaque) à travers les récepteurs M2, couplé à Gi. l'effet chronotrope négatif est dû au couplage de Gi aux canaux

potassiques K_{Ach} dont l'ouverture provoque une tendance à l'hyperpolarisation (sortie de K^+) qui se traduit par une diminution de la pente de dépolarisation diastolique des cellules du nœud sinusal : tout se passe comme si $I(K)_{Ach}$ « luttait » contre $I(Na)_{funny}$.

➤ Récepteurs nicotiques

• Généralités

Les récepteurs nicotiques sont des canaux spécifiques aux cations : leur ouverture, provoquée par l'Ach, entraîne donc une dépolarisation de la membrane, les récepteurs nicotiques à l'Ach sont des récepteurs ionotropiques, c'est-à-dire que le neurotransmetteur fixe directement sur le canal ionique transmembranaire, qui comprend un site récepteur intrinsèque, les récepteurs nicotiques sont tous des pentamères mais le grand nombre de sous-unités différentes en fait une famille de récepteurs très hétérogènes. On retiendra surtout la dichotomie :- Récepteurs musculaires : hétéropentamères- Récepteurs neuronaux : homo ou hétéropentamères.

• Récepteurs nicotiques musculaires

Les premiers récepteurs biologiques de couverts

Les récepteurs nicotiques musculaires sont les premiers récepteurs qui furent imaginés, isolés et même clonés car ils sont faciles d'accès. Claude Bernard les avait initialement identifiés grâce à la spécificité des curares (antagonistes compétitifs de l'Ach sur les nAChR de la JNM uniquement).

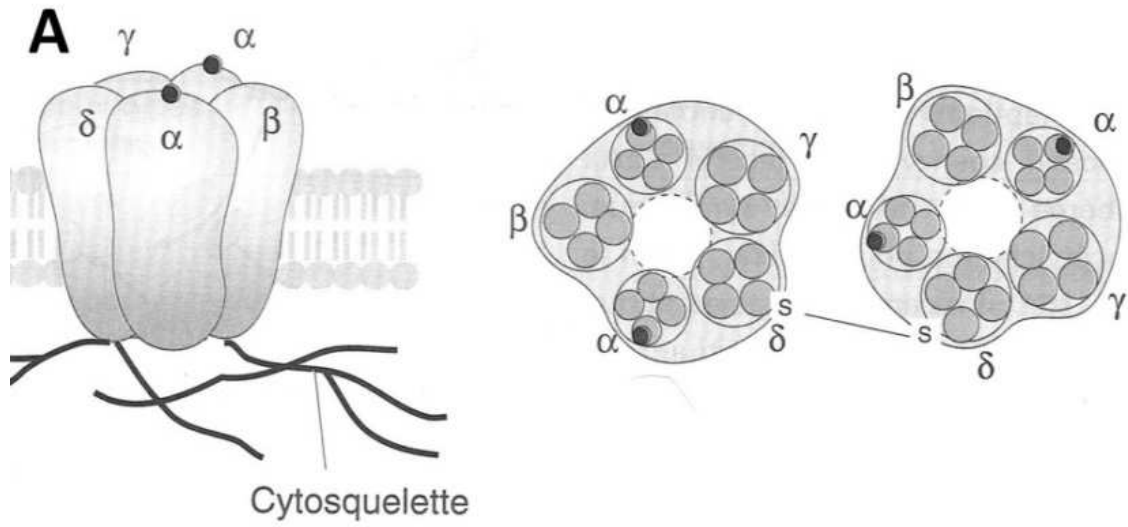
Structure

Ce sont tous des hétéropentamères : ils sont formés de 5 sous-unités ; $\alpha\gamma\alpha\beta\delta$ au cours de l'embryogenèse, puis $\alpha\gamma\alpha\beta\epsilon$ ensuite (il y a un switch δ/ϵ à la naissance).

- Les 5 sous-unités des récepteurs nicotiques forment une structure en tube, d'un poids moléculaire (PM) d'environ 300 000 Da.

- Ces sous-unités possèdent chacune quatre domaines hydrophobes transmembranaires.

- Ces sous-unités possèdent de nombreuses séquences d'acides aminés homologues, on pense qu'elles proviennent d'une même protéine ancestrale.
- Les deux sous-unités α possèdent chacune un site de liaison à l'Ach sur une région tournée vers le compartiment extracellulaire : l'ouverture de la protéine canal nécessite la fixation d'une molécule d'Ach sur chacun de ces deux sites.



- Sites de fixation de l'acétylcholine

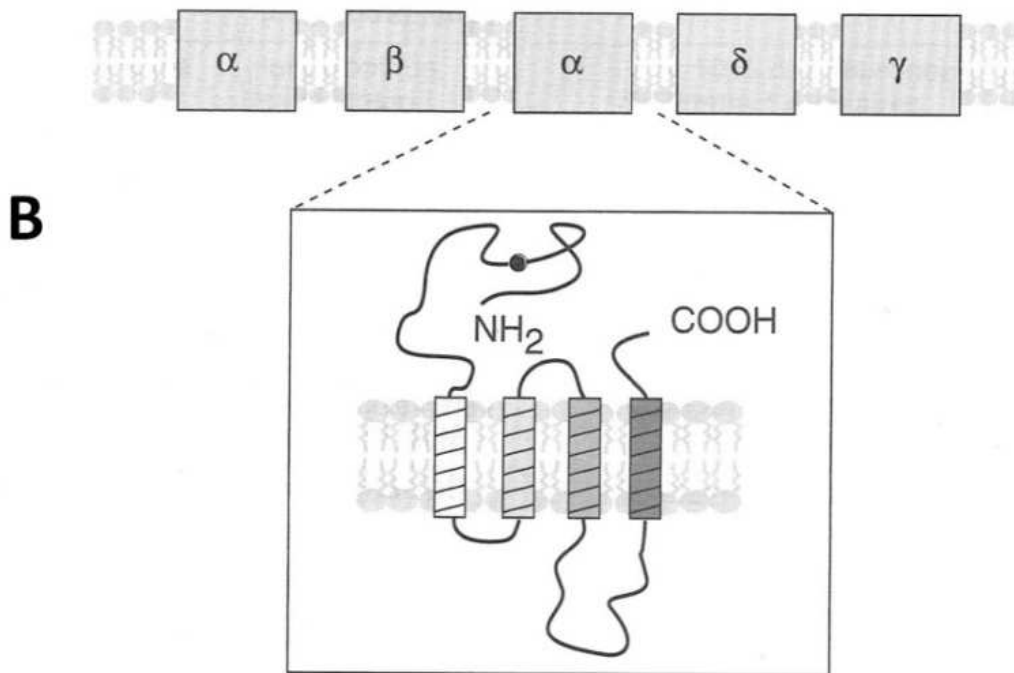


Figure 18 : Récepteur nicotinique à l'acétylcholine constitué de 5 monomère (A) et détail D'un monomère à 4 hélices alpha (B)

Propriétés

Ces canaux présentent un phénomène de désensibilisation : lors d'une application continue d'Ach, les courants cationiques qui traversent ces protéines diminuent progressivement malgré la fixation d'Ach sur les deux sous-unités α .

- **Récepteurs nicotiques neuronaux**

Structure

A l'opposé des récepteurs nicotiques de la JNM, les mieux connus, de structure hétéropentamérique fixe, les récepteurs nicotiques neuronaux ont une structure très diversifiée homo ou hétéropentamérique.

Les sous-unités des récepteurs nicotiques homopentamériques

Ce sont des sous-unités α (7 à 10), différentes des SU α des récepteurs hétéropentamériques (2 à 6) (la sous-unité $\alpha 1$ est celle du récepteur nicotique de la JNM). Le canal le plus représenté est $(\alpha 7)_5$. La liaison de l'acétylcholine se fait sur chaque SU α : ces canaux homopentamériques peuvent donc, à la différence des autres nAChR hétéropentamériques, lier 5 molécules d'acétylcholine.

Les sous-unités des récepteurs hétéropentamériques

Elles suivent des règles strictes:- 2 sous-unités α parmi $\alpha 2, 3, 4, 6$ - 2 ou 3 sous-unités β parmi $\beta 2$ ou 4 - Et éventuellement une sous-unité parmi $\alpha 5$ ou β

2.5.3. Agonistes et antagonistes cholinergiques

2.5.3.1. Agonistes cholinergiques

- **Agonistes cholinergiques mixtes**

Les agonistes cholinergiques dits « mixtes » stimulent à la fois les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiques (dans un souci de clarté, on réservera l'appellation de *parasympathomimétiques directs* aux seuls agonistes muscariniques purs).

Acétylcholine

Administrée expérimentalement de façon systémique, l'acétylcholine provoque des effets identiques à ceux de l'acétylcholine endogène. Ces effets sont néanmoins de courte durée à cause d'une dégradation par les nombreuses estérases de l'organisme. L'acétylcholine est réservée à l'usage hospitalier, en utilisation locale intraoculaire lors d'une chirurgie locale nécessitant un myosis rapide.

- **Analogues de l'acétylcholine = les esters de choline**

Il existe des analogues non hydrolysables de l'acétylcholine, donc avec un effet plus prolongés dans le temps. Il s'agit entre autres de la métacholine et du carbachol. Ces molécules ont une affinité semblable pour les récepteurs muscariniques et nicotiniques.

- **Agonistes muscariniques = parasymphomimétiques directs**

Les agonistes spécifiques des récepteurs muscariniques ont été qualifiés de « *parasymphomimétiques directs* » à cause de leurs effets périphériques.

- **Analogues de l'acétylcholine**

D'autres analogues non hydrolysables de l'acétylcholine sont spécifiques des récepteurs muscariniques, comme le bétanéchol. Il est utilisé dans le traitement de défaut de vidange vésicale par hypotonie du détrusor. En effet, la vessie est un muscle lisse et sa contraction est sous la dépendance des récepteurs muscariniques correspondants, stimulés physiologiquement.

Lors de la miction par le nerf pelvien issu de L2-L3. Le bétanéchol (URECHOLINE®) provoque ainsi la contraction vésicale.

- **Alcaloïdes**

Plusieurs alcaloïdes sont aussi des agonistes muscariniques :

- La pilocarpine : extraite d'un l'arbuste du Brésil (*Pilocarpus microphyllus*)
- L'arécoline : extraite d'un palmier d'extrême orient (*Areca catechu*).

Alors qu'ils étaient utilisés jadis par les populations locales dans les préparations masticatoires provoquant hyper salivation et sudation, ils sont aujourd'hui utilisés sous forme de collyres pour provoquer le myosis dans le traitement du glaucome.

- **Agonistes nicotiniques**

- **Agonistes nicotiniques musculaires = « curares dépolarisants »**

La choline de l'acétylcholine est un dérivé d'ammonium quaternaire. Les agonistes des récepteurs nicotiques musculaires sont aussi des molécules comportant des ammoniums quaternaires : la succinylcholine (ou suxaméthonium) et le décaméthonium.

Le fait que ces agonistes stimulent excessivement les récepteurs nicotiques musculaires, c'est-à-dire qu'ils augmentent la perméabilité sodique et provoquent une dépolarisation qui se maintient excessivement longtemps au point d'engendrer une paralysie musculaire, a conduit à les baptiser du terme trompeur : « curares dépolarisants ». Il faut garder en tête que bien qu'étant agonistes et dépolarisants, l'effet de ces molécules est curarisant (situation similaire aux stimulants des récepteurs nicotiques ganglionnaires dont l'effet est ganglioplégique).

Noter que la succinylcholine est très utilisée pour curariser en raison de ses avantages multiples :

- Elle n'a pas d'effet sur le SNV parasympathique compte tenu de sa bonne sélectivité nicotinique : ni hypotonie ni salivation...
- Son délai d'action est très rapide
- La durée de ses effets est très courte car elle est très sensible aux cholinestérases (qui la dégradent).

- **Agonistes nicotiques neuronaux**

Dualité d'effet

Les agonistes nicotiques neuronaux ont des effets à deux niveaux:

- Au niveau ganglionnaire
- Au niveau central.

L'action préférentielle des molécules sur ces deux sites est fonction :

- Du passage de la BHE (Barrière Hémato-Encéphalique) par la molécule
- Du pentamère qui constitue le récepteur nicotinique.

Effet ganglionnaire

- **Nicotine**

La nicotine a une action bien particulière sur les récepteurs nicotiques. Bien que stimulante (agoniste) à faible dose, avec un effet excitoganglionnaire, elle devient inhibitrice (antagoniste) à forte dose, avec un effet ganglioplégique.

Dans ce cas l'inhibition est toujours précédée d'une courte phase de stimulation : cette phase est importante car elle distingue les agonistes à effet ganglioplégique des antagonistes, eux aussi à effet ganglioplégique.

▪ Alcaloïdes analogues de la nicotine

Plusieurs alcaloïdes naturels ont des effets semblables à la nicotine :

- La lobéline : extraite de *Lobelia inflata* (tabac indien)
- La cystine : extraite de *Laburnum anagyroides* (légumineuse)
- Laconiine : extraite de *Conium maculatum* (ombellifère toxique : la cigüe).

Effet central

Plusieurs molécules d'intérêt thérapeutique sont des agonistes nicotiques à effet central.

Citons deux agonistes des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (récepteurs très répandus dans le SNC, qui

Contrôlent notamment la sécrétion de dopamine et de GABA).

▪ La varenicline

Cette molécule est un peu particulière car il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (Un agoniste partiel est un agoniste qui, même à saturation du récepteur, produit un effet biologique inférieur à celui observé à saturation avec un agoniste complet), ces récepteurs sont impliqués dans le phénomène d'addiction à la nicotine du tabac. L'avantage de la varenicline est qu'elle s'oppose à la liaison de la nicotine en maintenant tout de même une petite stimulation cholinergique centrale : elle a ainsi été utilisée dans l'aide au sevrage tabagique.

▪ L'épibatidine

Les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ sont également impliqués dans la douleur. L'épibatidine (alcaloïde isolé à partir de la peau d'une grenouille équatorienne), agoniste de ces récepteurs, aurait un effet analgésique central 200 fois plus puissant que la morphine.

Cas des modulateurs allostériques positifs des récepteurs nicotiques centraux

Un modulateur allostérique est une molécule qui potentialise la stimulation d'un récepteur par son agoniste endogène, en l'occurrence l'acétylcholine. Il existe de nombreux modulateurs allostériques positifs des récepteurs nicotiques. Par exemple l'anthelminthique ivermectine est un modulateur allostérique des récepteurs $\alpha 7$.

➤ Parasymphomimétiques indirects

Il existe théoriquement deux façons d'augmenter indirectement la transmission cholinergique :

- Inhiber la dégradation de l'acétylcholine (inhibiteurs des cholinestérases)
- Ou augmenter sa libération synaptique.

Cependant, la première modalité est bien plus commune que la seconde, qui ne correspond

pour l'instant qu'au cas particulier du cisapride.

Les molécules concernées, en se limitant strictement à leurs effets périphériques (Correspondant à la stimulation des récepteurs muscariniques) ont été qualifiées de « *Parasympathomimétiques indirects* ».

Noter qu'un *indirect* (ortho ou parasympathique, mimétique ou lytique), puisqu'il augmente ou diminue une transmission entière via la modulation de la quantité de neurotransmetteurs, a forcément des effets moins « purs », moins « ciblés », qu'un *direct* qui stimule ou inhibe le récepteur sans passer par le neurotransmetteur.

- **Inhibiteurs des cholinestérasés**

Après avoir présenté les cholinestérasés et leur mode de fonctionnement, on s'intéressera aux inhibiteurs réversibles et irréversibles de ces enzymes.

Les deux types de cholinestérasés

Les cholinestérasés sont les enzymes qui dégradent l'acétylcholine.

Il en existe deux formes distinctes dans l'organisme :

- La butyrylcholinestérase (ou pseudocholinestérase), principalement dans le foie et le plasma sanguin.
- L'acétylcholinestérase, présente en forte quantité dans les synapses cholinergiques, associée à la face externe de la membrane plasmique, qui hydrolyse très rapidement l'acétylcholine. C'est l'inhibition de cette enzyme qui allonge le temps d'action de l'acétylcholine et donc qui augmente la transmission cholinergique.

Mécanisme d'action des cholinestérasés

- **Site actif des cholinestérasés**

Il est constitué :

- D'un domaine anionique : formé par des acides aminés chargés négativement (Tryptophane et phénylalanine), qui interagit avec la charge positive de l'ammoniumquaternaire de l'acétylcholine pour la stabiliser au cœur de l'enzyme,
- Et d'un domaine estérasique, où s'effectue le processus catalytique.

- **Processus catalytique**

L'acétylation du site estérasique de l'enzyme par le groupement acétyl de l'acétylcholine libère la choline, qui sera réabsorbée par ses transporteurs membranaires. Ensuite l'enzyme est très rapidement régénérée par hydrolyse spontanée du groupement acétyl et peut immédiatement accepter une autre molécule de substrat.

Les inhibiteurs réversibles des cholinestérasés = carbamates

Ils peuvent se lier au site actif de l'enzyme avec un effet compétitif et réversible vis-à-vis de l'acétylcholine.

Le chef de file des inhibiteurs réversibles des cholinestérases est la physostigmine (ou Ésérine) : elle produit un renforcement du tonus vagal, efficace notamment dans la sphère digestive où elle produit donc une contraction des muscles lisses de l'intestin. Elle fut utilisée dans le traitement de l'atonie intestinale mais n'est plus commercialisée en raison d'un passage trop important de la BHE.

En revanche des analogues de la physostigmine sont utilisés en thérapeutique, par exemple la néostigmine, dont la fonction ammonium quaternaire diminue très fortement son action centrale.

Elle est indiquée dans le traitement :

- De l'atonie intestinale (ou vésicale postopératoire)
- De la myasthénie (la trop faible libération d'acétylcholine est alors compensée par le ralentissement de sa dégradation)

Elle peut enfin servir d'antidote aux curares antidépolarisants (antidépolarisants seulement).

En effet :

- Si le curare est antidépolarisant, la fibre est au potentiel de repos et peut encore être dépolarisée par un excès d'acétylcholine,
- Par contre si le curare est dépolarisant, la fibre est déjà trop dépolarisée et provoquer un excès d'acétylcholine par un inhibiteur de cholinestérase n'a aucun effet.

Les inhibiteurs irréversibles des cholinestérases = organophosphorés

Ils inactivent durablement tous les cholinestérases par phosphorylation stable du site estérasique : ils sont extrêmement toxiques car ils entraînent une stimulation persistante de l'ensemble des récepteurs muscariniques et nicotiniques.

Les organophosphorés commercialisés sous forme de spécialité à utilisation corporelle locale sont rares, dont le malathion.

On peut ainsi noter que la pralidoxime (CONTRATHION®) est capable de régénérer l'enzyme active par formation d'un complexe oxyme-phosphate.

- **Cas particulier du cisapride**

Le cisapride (PREPULSID®) est dépourvu d'effet cholinergique propre ou d'activité anticholinestérasique. Il stimule en périphérie la libération d'acétylcholine, surtout au niveau Des plexus myentériques, via :

- Un effet agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ (métabotropes)

- Et un effet agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ (ionotropes).

Il augmente ainsi indirectement la transmission cholinergique au niveau des muscles lisses du tube digestif et provoque ainsi l'augmentation :

- De l'activité péristaltique œsophagienne
- Et du tonus gastrique et intestinal.

Cependant ses effets cardiaques, rares mais graves (allongement de QT, torsades de Pointes...) ont fait que son utilisation est maintenant restreinte au secteur hospitalier et réservée aux échecs thérapeutiques de la gastroparésie chronique de l'adulte et du reflux gastro-oesophagien chez l'enfant.

2.5.3.2. Antagonistes cholinergiques

➤ **Antagonistes cholinergiques mixtes**

Actuellement nous ne connaissons aucune molécule qui inhibe à la fois les récepteurs nicotiques et muscariniques. Le seul moyen de diminuer la transmission cholinergique dans sa globalité est de moduler la concentration du neuromédiateur endogène (l'acétylcholine) dans la fente synaptique.

➤ **Antagonistes muscariniques = parasympholytiques directs**

On peut distinguer les parasympholytiques qui inhibent tous les récepteurs muscariniques de ceux qui inhibent spécifiquement l'un des 5 récepteurs muscariniques qui existent.

• **Antagonistes muscariniques non sélectifs des divers récepteurs**

Muscariniques

Les non sélectifs sont les plus connus, ils sont d'ailleurs toujours utilisés en thérapeutique.

L'atropine

Elle est extraite de la belladone *Atropa belladonna* :

- « Atropos » (inflexible) est nom de la troisième Parques dans la mythologie grecque, celle qui coupe le fil de la vie des mortels, en référence à la grande toxicité de l'atropine (quand elle est mal utilisée).
- « belladonna » (belle dame) rappelle l'effet mydriatique mis à profit par les dames romaines pour intensifier leur regard.

Les effets de l'atropine sont en parfait accord avec cette appellation.

A faible dose (0,5 à 1 mg/kg), les effets restent périphériques.

A plus forte dose (2 à 10 mg/kg), l'ensemble de ces effets périphériques est intensifié et s'accompagne d'effets centraux à cause de l'inhibition des récepteurs muscariniques du SNC :
Hallucination, délires, coma.

Remarque :

L'Atropine injectable est également l'antidote approprié aux intoxications par les inhibiteurs Des cholinestérases (organophosphorés).

La scopolamine

Elle est aussi présente dans la belladone, ainsi que dans d'autres solanacées dont le Datura dont elle est extraite. Bien que ses effets périphériques soient semblables à ceux de l'atropine, Ses effets centraux en diffèrent sensiblement car ils sont sédatifs et tranquillisants.

Elle est indiquée :

- Par voie transdermique : contre le mal des transports
- Par voie injectable : comme spasmolytique digestif, biliaire, urinaire et utérin.

Le glycopyrrolate

Le glycopyrrolate a les mêmes propriétés périphériques que l'atropine, mais il est dénuée des effets centraux de l'atropine car contrairement à elle, il ne passe pas la BHE, ce qui diminue énormément son potentiel toxique. Il est utilisé en pré-anesthésie pour prévenir les défaillances cardiaques per-opératoires sur les sujets âgés ou à risque. De plus il a une demi-vie supérieure à l'atropine, ce qui lui permet d'être injecté une seule fois (ou deux) au cours d'une intervention chirurgicale alors que l'atropine doit être administrée plusieurs fois.

- **Antagonistes muscariniques sélectifs d'un type de récepteur muscarinique**

Les antagonistes muscariniques sélectifs et leurs effets sont résumés dans le Tableau21.

Tableau 21 : Effets des antagonistes muscariniques sélectifs d'un type de récepteur**Muscarinique**

Antagonistes muscarinique sélectif	Récepteur Antagonisé	Effets	Intérêt thérapeutique
Pirenzépine	M1	Inhibition de la sécrétion acide stomacale M1-dépendante.	Ancien antiulcéreux : ex-GASTROZEPINE®, n'a pas résisté aux anti-sécrétoires plus récents.
Tripitramine, himbacine, méthoctramine	M2	Sur le cœur et les muscles lisses	Non : intérêt uniquement Expérimental
Solifénacine, Darifénacine	M3	Relaxation des muscles lisses, dont la vessie	Dans l'incontinence urinaire par hypertonie vésicale :

			VESICARE®
Tiotropium	M3	Relaxation des muscles lisses, dont les bronches	Bronchodilatateur dans les maladies chroniques obstructives : SPIRIVA®
Tropicamide	M4	Mydriatique	Collyres mydriatiques pour fond d'œil ou chirurgie : MYDRIATICUM®, TOPICAMIDE® Faure.

Mécanisme d'action du collyre de tropicamide qui relierait un effet anti-M4 à un effet Mydriatique n'est pas connu.

➤ **Antagonistes nicotiques**

Les antagonistes nicotiques musculaires et neuronaux correspondent à des molécules bien Distinctes. Leurs applications thérapeutiques, rares, sont également très différentes.

- **Antagonistes nicotiques musculaires = « curares anti-dépolarisants »**

Etude générale

Le mécanisme d'action dépend de la fixation des curares sur les récepteurs nicotiques Postsynaptiques de la jonction neuromusculaire de façon compétitive, empêchant l'action de L'acétylcholine. A la différence des curares dépolarisants (agonistes), les curares antidépolarisants (antagonistes) maintiennent un potentiel membranaire de repos, de sorte que la fibre musculaire conserve malgré tout une possibilité de dépolarisation (par excès d'acétylcholine par exemple).

Les curares anti-dépolarisants ne passent pas la BHE et ils n'ont pour cette raison aucun effet Sur les récepteurs nicotiques du SNC. En revanche, bien que leur action inhibitrice concerne essentiellement les plaques motrices (paralysant successivement les muscles des

membres, les muscles faciaux et les muscles respiratoires), celle-ci peut s'étendre aux ganglions et produire un effet ganglioplégique avec notamment une baisse de pression artérielle et une tachycardie.

Etude spéciale

Les molécules utilisées pour curariser au cours des interventions chirurgicales nécessitant une relaxation musculaire importante sont des analogues de la d-tuocurarine :

- L'atracurium: TACRIUM®
- Le mivacurium: MIVACRON®
- Le pancuronium : PAVULON®

L' α -bungarotoxine citée ci-avant dans la présentation des récepteurs nicotiniques, bloque spécifiquement les récepteurs nicotiniques musculaires et ganglionnaires, par opposition aux récepteurs neuronaux.

Remarque :

*La pipérazine est utilisée comme antihelminthique (anti-nématode uniquement) dans le traitement des oxyuroses (*Enterobius vermicularis*) et des ascaridoses (*Ascaris Lumbricoides*). La pipérazine serait dotée d'un effet « curare like », provoquant une paralysie flasque des helminthes par inhibition des effets de l'acétylcholine d'où leur décrochement de la paroi digestive et leur élimination. Bien qu'absorbée par le tube digestif, la pipérazine ne provoque pas d'inhibition neuromusculaire chez les mammifères. La raison de sa sélectivité d'action sur les vers n'est pas connue mais on suppose qu'elle est due aux différences entre récepteurs nicotiniques.*

*En médecine vétérinaire canine, la pipérazine est utilisée contre *Toxocara canis*, *Toxocara Cati* et *Toxascaris leonina* dans plusieurs spécialités (ASCAPIPÉRAZINE®, COOPHAVET®, OPOVERMIFUGE®P, PLURIVERS®, SOLUVERM®)*

- **Antagonistes nicotiniques neuronaux**

Ganglioplegiques

Ces molécules ont surtout un intérêt expérimental. Les plus connues sont le pentaméthonium et l'hexaméthonium (ne pas confondre ces molécules, qui sont des ganglioplégiques, avec le décraméthonium, qui est un curare dépolarisant). Ces molécules inhibent les récepteurs nicotiniques ganglionnaires et sont donc antagonistes d'emblée.

L'effet ganglioplégique global n'est pas facile à appréhender car il varie au cas par cas, il dépend du tonus prédominant, ortho- ou parasympathique, au sein de chaque organe :

- Si le tonus d'un organe cible périphérique est majoritairement orthosympathique, le

blochage ganglionnaire provoque un effet de type parasympathique (exemple :

Vaisseaux sanguins : les ganglioplégiques sont donc vasodilatateurs),

- Si le tonus d'un organe cible périphérique est majoritairement parasympathique, le

blochage ganglionnaire provoque un effet de type orthosympathique (exemple : cœur :

Les ganglioplégiques sont donc tachycardisants).

Antagonistes compétitifs neuronaux centraux

Les antagonistes nicotiques centraux sont très récents et découlent de la découverte des α -conotoxines d'escargots marins. On a déjà vu que les récepteurs nicotiques sont impliqués dans la douleur et qu'un agoniste tel que l'épibatidine pouvait avoir un effet analgésique. Il semblerait que ce soit en fait la désensibilisation de ces récepteurs qui provoque l'analgésie mais ces voies sont encore mal connues.

Cas des modulateurs allostériques négatifs des récepteurs nicotiques

Neuronaux

De nombreuses molécules sont concernées, notamment la progestérone et les neurostéroïdes, ainsi que des molécules connues pour leur effet allostérique positif sur les récepteurs ionotropes GABA-A (barbituriques et anxiolytiques).

➤ **Autres possibilités de diminution des transmissions cholinergiques** =parasympatholytiques indirects

Il existe théoriquement deux façons de diminuer indirectement la transmission cholinergique :

- Diminuer la libération/la synthèse présynaptique d'acétylcholine

- Ou augmenter sa dégradation par les cholinestérases.

Cependant seules des molécules utilisant la première modalité sont actuellement connues :

- La Triéthylcholine : qui bloque la recapture de la choline (issue de la dégradation de l'acétylcholine par les cholinestérases) par la fibre nerveuse cholinergique, ce qui diminue en aval la synthèse d'acétylcholine,

- L'hémicholinum : qui inhibe l'acétylation de la choline à l'intérieur de la fibre cholinergique, s'opposant ainsi à l'action de l'enzyme choline-acétyl-transférase, ce qui diminue également la synthèse cholinergique en aval.

2.6.Transmission adrénérgique

2.6.1.Neurotransmetteur : les catécholamines

2.6.1.1.Définitions et « localisations » tissulaires

➤ **Présentation**

Les catécholamines comprennent l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Bien que ces

3 molécules soient très liées, notamment par une voie de biosynthèse commune, on se concentrera présentement sur les 2 premières, la transmission dopaminergique étant traitée dans le chapitre suivant.

Adrénaline et noradrénaline assurent les transmissions adrénériques en agissant sur les mêmes récepteurs, α et β : ces récepteurs sont tous des RCPG sans exception, qui appartiennent au groupe 1a défini précédemment.

Les transmissions adrénériques assurent énormément de fonctions physiologiques, Périphériques et centrales, c'est pourquoi les agonistes et antagonistes de leurs récepteurs sont très largement utilisés en thérapeutique.

➤ Localisation tissulaire

La localisation tissulaire de l'adrénaline et de la noradrénaline est résumée dans le Tableau. l'adrénaline est à la fois un neuromédiateur du SNC et une hormone synthétisée au niveau de la médullosurrénale.

La noradrénaline est également un neuromédiateur du SNC et assure l'innervation Périphérique végétative orthosympathique.

Tableau 22 : Localisation tissulaire de l'adrénaline et de la noradrénaline

Localisation tissulaire		Adrénaline	Noradrénaline
Neuromédiateurs du Système Nerveux Centrale		Formation réticulée bulbaire, puis moelle épinière (préorthosympathique)	Partie latérale du bulbe et de la région pontique
Périphériques	Post-ganglionnaire Orthosympathique	φ	Innervation végétative Orthosympathique
	Cas particulier des Médullosurrénales	Rôle hormonal	Rôle hormonal (4 fois moindre)

- **Neurones adrénérergiques**

Voies adrénérergiques centrales

Les neurones adrénérergiques, c'est-à-dire libérant de l'adrénaline à l'extrémité axonale, se retrouvent (en nombre limité) exclusivement dans le système nerveux central. Leurs corps cellulaires sont localisés dans la formation réticulée bulbaire. Les fibres adrénérergiques qui en descendent suivent des cordons de substance blanche dans la moelle épinière : elles constituent la majorité des neurones vasomoteurs pré-orthosympathiques, c'est-à-dire qu'elles fournissent une innervation excitatrice aux neurones orthosympathiques pré-ganglionnaires, cholinergiques.

Cas de la medullosurrenale

Les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales sont issues de l'embryogenèse de la crête neurale et de ce fait sont anatomiquement homologues des cellules ganglionnaires du système nerveux végétatif, c'est pourquoi on y retrouve une sécrétion de catécholamines endogènes. Cependant, ces cellules ne sont pas des neurones : les catécholamines qu'elles synthétisent sont sécrétées dans la circulation sanguine et agissent cette fois en tant qu'hormone via les mêmes récepteurs sur des organes cibles.

Il s'agit surtout de sécrétion d'adrénaline. Cependant, même si les quantités de noradrénaline libérées des médullosurrénales sont moins importantes, le rapport noradrénaline/adrénaline atteint environ $\frac{1}{4}$: le rôle hormonal de la noradrénaline n'est donc pas négligeable.

- **Neurones noradrenergiques**

Voies noradrenergiques centrales

Les corps cellulaires des voies noradrénérergiques cérébrales sont situés dans la partie latérale du bulbe et de la région pontique. Ces voies sont impliquées entre autres dans la modulation du baroréflexe (en équilibre avec les afférences parasympathiques). Une partie des voies noradrénérergiques centrales rejoint les voies adrénérergiques dans l'innervation préorthosympathique des neurones pré-ganglionnaires.

Voies noradrenergiques peripheriques : Fibres post-ganglionnaires**Orthosympathiques**

Au contraire des voies adrénérergiques, les voies noradrénérergiques se retrouvent au niveau du système nerveux périphérique, où elles constituent les fibres post-ganglionnaires orthosympathiques, dont les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions de la chaîne

paravertébrale.

2.6.1.2. Metabolisme

➤ Synthèse

- **Une voie métabolique commune**

Les catécholamines, de même que la mélanine ou les hormones thyroïdiennes, sont synthétisées à partir de la tyrosine, un acide aminé aromatique et polaire, lui-même synthétisable à partir de phénylalanine par une voie métabolique commune. Cette voie comporte successivement la dopamine, la noradrénaline puis l'adrénaline : la molécule à laquelle une cellule s'arrête est fonction de son équipement enzymatique.

- **Étapes de la biosynthèse**

La tyrosine, acide aminé précurseur des catécholamines, est transportée du milieu extracellulaire vers le cytoplasme des cellules par un transporteur membranaire dépendant des ions Na⁺. Elle peut aussi être synthétisée in situ par hydroxylation de la phénylalanine.

La première étape, cytoplasmique, transforme la L-tyrosine (tous les acides aminés naturels sont lévogyres) en L-DOPA (ou L-dihydrophénylalanine) par hydroxylation grâce à la Tyrosine-hydroxylase (TH). La TH est rapidement saturée : elle constitue l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines.

La TH est une enzyme qui ne se retrouve que dans les neurones catécholaminergiques et dans les cellules chromaffines surrénales.

La seconde étape, également cytoplasmique, transforme la L-DOPA en dopamine par décarboxylation grâce à la dopa-décarboxylase. La dopamine cytosolique est ensuite concentrée dans les granules de stockage par l'intermédiaire des transporteurs vésiculaires communs à toutes les monoamines : VMAT-1 et VMAT-2 (Vesicular MonoAmineTransporter).

contrairement à la TH, la dopa-décarboxylase est non-spécifique et se retrouve dans de nombreuses cellules.

La troisième étape, à l'intérieure des vésicules de sécrétion, transforme la dopamine en noradrénaline par β -hydroxylation grâce à la dopamine- β -hydroxylase. (Cette enzyme intravésiculaire est en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à la membrane : lors de la sécrétion du neuromédiateur, elle est expulsée simultanément).

La dernière étape, cytoplasmique, transforme la noradrénaline en adrénaline par Nméthylation

grâce à la phényléthanolamine-N-méthyl transférase (PNMT).

La noradrénaline doit donc dans un premier temps quitter les granules de stockage : ce

Passage vers le cytoplasme s'effectue par diffusion selon le gradient de concentration.

après méthylation, l'adrénaline cytoplasmique est concentrée dans les vésicules de stockage de nouveau grâce aux transporteurs vésiculaires VMAT.

Tableau 23 : Récapitulatif de la biosynthèse des catécholamines

Etape	Substrat	Enzyme	Réaction	Produit	Localisation subcellulaire
1	L-tyrosine	Tyrosine Hydroxylase	Hydroxylation	L-dopa	Cytoplasme
2	L-dopa	Dopa décarboxylase	Décarboxylation	Dopamine	Cytoplasme
3	Dopamine	dopamine- β -hydroxylase	Hydroxylation	Noradrénaline	Vésicule
4	Noradrénaline	PNMT	Méthylation	Adrénaline	Cytoplasme

➤ **Inactivation**

Les catécholamines sont rapidement inactivées par métabolisation (10%) par les enzymes catéchol-oxy-méthyl-transférase (COMT) et monoamine oxydase (MAO), ainsi que par recapture neuronale (60%) et extraneuronale (30%).

Les effets physiologiques des catécholamines sont donc très fugaces mais à la différence de l'acétylcholine, la biodégradation pèse beaucoup moins que la recapture dans cette fugacité d'action.

- **Dégradation enzymatique**

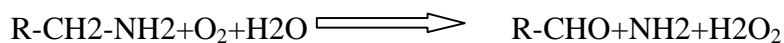
Action de la catechol-oxy-methyl-transférase (COMT)

La COMT, essentiellement extraneuronale, catalyse la méthylation d'un des deux atomes d'oxygène du noyau catéchol. Les inhibiteurs de la COMT prolongent et renforcent les effets des catécholamines.

Action de la monoamine oxydase (MAO)

La MAO désigne un groupe d'enzymes présentes à l'intérieur des neurones, mais également présentes dans le plasma sanguin, qui catalyse la désamination oxydative des monoamines. Elle catalyse la transformation de l'amine en aldéhyde selon la réaction suivante

MAO



Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) inhibent cette réaction et augmentent ainsi la teneur des tissus en monoamines. Les principaux inhibiteurs de la MAO sont utilisés comme antiparkinsoniens ou antidépresseurs.

L'eau oxygénée est décomposée par la catalase et la peroxydase.

L'action de la MAO sur les monoamines est immédiatement suivie de l'action d'oxydases Et/ou de déhydrogénases cytoplasmiques. Ainsi, l'aldéhyde R-CHO est respectivement :

- Soit oxydée en acide par l'aldéhyde oxydase, ce qui conduit à l'acide 3-4-dihydroxymandélique (qui provient de l'adrénaline et de la noradrénaline), ou à l'acide homoprotocatéchique (qui provient de la dopamine)
- Soit réduit en alcool.

Action combinée de ces deux processus enzymatiques

A partir des catécholamines, la méthylation par la COMT et la désamination oxydative par la MAO s'effectue indifféremment dans n'importe quel ordre. La somme de ces réactions conduit à deux métabolites principaux :

- L'acide vanylmandélique (VMA)
- Et l'alcool méthoxy-hydroxy-phényléthylène-glycol (MOPEG).

Les métabolites produits sont excrétés vers le foie et éliminés dans les urines.

- **Recapture**

Les catécholamines libérées par les terminaisons adrénergiques sont en grande partie

Recaptées par les terminaisons adrénergiques elles-mêmes (recapture intraneuronale ou uptake1) et par d'autres tissus (recapture extraneuronale ou uptake 2).

La recapture intraneuronale est assurée par les transporteurs NET, plus spécifiques de la noradrénaline, et DAT plus spécifique de la dopamine. Le fonctionnement de ces transporteurs est régulé d'une manière complexe et peut être modulé par divers médicaments : plusieurs antidépresseurs, la cocaïne, l'amphétamine... L'inhibition de la recapture d'un médiateur tend à augmenter sa concentration dans la fente synaptique.

La recapture extraneuronale est surtout mise en évidence au niveau de certains tissus lorsque les concentrations de catécholamines libérées ou administrées sont très élevées, mais son rôle Physiologique semble peu important.

➤ Effets adrenergiques centraux

Les effets centraux des catécholamines sont complexes et encore mal connus. On retiendra que :

- La noradrénaline intervient dans la régulation de l'humeur, ce qui explique que des médicaments qui augmentent sa concentration synaptique en inhibant sa recapture ou Sa dégradation exerce un effet antidépresseur et vivifiant
- Les neurones pré-orthosympathiques cérébraux sont adrénergiques et noradrénergiques, de sorte qu'une inhibition adrénergique centrale se répercute en périphérie.

2.6.2.Recepteurs et effets adrénergiques

2.6.2.1.Caractérisation des récepteurs adrenergiques

➤ Dualité α/β

L'idée d'une dualité des récepteurs de l'adrénaline est apparue pour la première fois lorsque Dale s'aperçut, en 1906, que l'effet hypertenseur de l'adrénaline pouvait être transformé en effet hypotenseur sous l'action d'extraits de l'ergot de seigle. Les récepteurs hypertenseurs furent baptisés « alpha » et les hypotenseurs « beta », posant ainsi que physiologiquement, alpha l'emporte sur beta puisque l'adrénaline est vasoconstrictrice. Cette dualité fut confirmée plus tard par la découverte d'un inhibiteur des récepteurs β : le propranolol.

➤ Dualité α_1/α_2

La dualité des récepteurs au sein des récepteurs alpha ne fut découverte que beaucoup plus tard : il fallut attendre 1972 pour que Starke (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1972, 23, 1793) démontre la différence entre les récepteurs alpha postsynaptiques, excitateurs, dits « alpha 1 », et présynaptiques, inhibiteurs, dits « alpha 2 ».

➤ Dualité β_1/β_2

La distinction entre les récepteurs β_1 dans le muscle cardiaque et les récepteurs β_2 dans le poumon fut établie en 1967 par Lands (Nature, 1967, 214, 237) en se basant sur la comparaison de l'effet d'agonistes et d'antagonistes β . Un troisième récepteur β , nommé β_3 , fut proposé vers 1980 au niveau des tissus adipeux.

Si l'adrénaline stimule tous les récepteurs adrénergiques, α comme β , la noradrénaline est plus spécifique des récepteurs α_1 , α_2 et β_1 . Sa moindre affinité pour β_2 la privant de l'effet vasodilatateur de ces derniers, la noradrénaline est plus vasoconstrictrice que l'adrénaline.

2.6.2.2 Diversité des récepteurs adrénergiques et Voies de signalisation

➤ Diversité des récepteurs adrénergiques

A ce jour il existe 9 récepteurs adrénergiques connus, codés par 9 gènes distincts. Ils sont répartis en trois groupes, α_1 , α_2 , et β , comprenant chacun trois membres.

Le détail des trois membres du groupe β sera davantage exposé parce qu'il en découle actuellement des applications thérapeutiques, ce qui n'est pas le cas du détail des membres des groupes α_1 et α_2 .

➤ Voies de signalisation adrénergiques

Les voies de signalisations adrénergiques seront présentées pour chaque récepteur dans l'ordre suivant :

- Effet cardiaque
- Effet vasculaire
- Effet musculaire lisse

• Récepteurs α

Effet α_1

Les récepteurs α_1 sont majoritairement postsynaptiques. Ils se distribuent presque exclusivement sur les cellules musculaires lisses :

- Vaisseau ; Bronches ; Tractus digestif ; Appareil uro-génital.

▪ Effet α_1 vasculaire : vasoconstriction

La signalisation qui mène les récepteurs α_1 et α_2 à un effet vasoconstricteur est la même. noter que les récepteurs α_2 vasculaires sont quasiment les seuls α_2 postsynaptiques. l'immense majorité des autres α_2 est présynaptique.

▪ Effet α_1 musculaire lisse

Si la stimulation adrénergique dans son ensemble se traduit par une relaxation viscérale, la

stimulation spécifiquement $\alpha 1$ se traduit par une contraction musculaire lisse qui s'inscrit néanmoins dans l'effet orthosympathique global au sein de chaque organe.

Dans le tractus digestif, les récepteurs $\alpha 1$ contractent exclusivement les sphincters alors que les récepteurs $\beta 2$ (par effet direct) et les récepteurs $\alpha 2$ (par diminution présynaptique de l'exocytose de noradrénaline) relaxent la paroi. Réciproquement d'ailleurs les récepteurs muscariniques digestifs relaxent les sphincters et contractent la paroi.

Au niveau de l'appareil urogénital, l'innervation adrénérique par le nerf hypogastrique (en provenance de L1-L3) maintient la continence. Ce nerf se sépare en deux branches :

- L'une innerve la vessie et provoque sa relaxation via les récepteurs $\beta 2$
- L'autre innerve le sphincter lisse urétral et provoque sa contraction via les récepteurs $\alpha 1$.

Effet $\alpha 2$

- **Localisation et fonction des $\alpha 2$**

Tableau 24 : Localisation des récepteurs $\alpha 2$ dans le système nerveux

Récepteurs $\alpha 2$	Système nerveux central	Système nerveux périphérique
Postsynaptiques	Récepteurs somato-dendritiques : Inhibition du potentiel d'action neuronal.	Récepteurs $\alpha 2$ vasculaires, couplés à Gq, vasoconstricteurs. (séquence : cf. $\alpha 1$)
Présynaptiques	Inhibition de l'exocytose des neuromédiateurs adrénériques.	Majorité des récepteurs $\alpha 2$ périphériques : inhibition de l'exocytose de noradrénaline.

Les récepteurs α_2 périphériques présynaptiques étant quasiment ubiquitaires, on retrouve leur effet dépresseur dans de multiples organes : le coeur, les bronches, l'intestin, la vessie...

Les récepteurs α_2 centraux concourent à l'effet dépresseur périphérique via le système orthosympathique parce que les neurones centraux pré-orthosympathiques sont eux-mêmes adrénergiques.

▪ **Couplage des α_2 aux protéines G**

Les récepteurs α_2 sont couplés à Gi/Go (excepté les α_2 postsynaptiques vasculaires, couplés à Gq) et entraînent après l'inhibition de l'adénylate-cyclase :

- Une augmentation des conductances potassiques, qui hyperpolarise le neurone et s'oppose ainsi à la génération du potentiel d'action,
- Et une inhibition des canaux calciques présynaptiques Cav2.2, qui s'oppose à l'exocytose des neuromédiateurs.

Les séquences de signalisation α_2 sont les mêmes que celles des récepteurs M2 et M4, qui sont tous des récepteurs couplés aux Gi/Go.

• **Recepteurs β**

Les récepteurs β sont essentiellement périphériques et postsynaptiques. On les sépare en trois groupes, β_1 , β_2 et β_3 , codés par des gènes distincts, avec des localisations distinctes et des fonctions distinctes. Ils sont tous couplés aux protéines Gs qui activent l'adénylate-cyclase.

De plus, les récepteurs β_3 peuvent être couplés aux protéines Gi/Go.

Effet β_1

Les récepteurs β_1 prédominent dans le coeur où leur activation stimule les fonctions cardiaques, principalement chronotrope (accélération de la fréquence cardiaque) inotrope (intensification de la force contractile).

Effet β_2

Les récepteurs β_2 sont exprimés au niveau des cellules musculaires lisses, aussi bien dans les vaisseaux sanguins que dans le tractus digestif, la vessie ou les bronches. Leur activation se traduit toujours par une relaxation musculaire médiée par Gs.

Effet β_3

Les récepteurs β_3 sont localisés principalement sur les adipocytes, où leur activation stimule la lipolyse. Une mutation de ces récepteurs pourrait être impliquée dans l'obésité et le diabète

insulino-résistant, les agonistes β_3 ont donc un potentiel thérapeutique, à confirmer, dans le traitement de ces pathologies.

2.6.3. Agonistes et antagonistes adrenergiques

2.6.3.1. Agonistes adrenergiques

➤ **Agonistes adrenergiques vrais = orthosympathomimetiques directs**

- **Agonistes adrenergiques mixtes α et β**

Les agonistes adrénergiques mixtes stimulent l'ensemble du système nerveux orthosympathique.

Agonistes adrenergiques mixtes naturels

- **Affinités et effets**

Les principaux agonistes adrénergiques mixtes α/β sont les agonistes endogènes : l'adrénaline et la noradrénaline. L'adrénaline présente une affinité similaire pour les différents récepteurs, la noradrénaline a une affinité préférentielle pour les récepteurs α . Ces différences d'affinité sont à l'origine des effets sensiblement différents induits par ces molécules: La noradrénaline Elle provoque une vasoconstriction par effet α_1 . L'augmentation des résistances périphériques augmente à son tour la pression artérielle, qui stimule le baroréflexe et provoque une diminution de la fréquence cardiaque.

L'adrénaline elle induit des effets similaires auxquels s'ajoutent les effets β_1 cardiaques (inotrope et chronotrope positif) et β_2 vasculaires (vasodilatation). En résumé, l'adrénaline provoque une stimulation cardiaque et une vasoconstriction modérée (qui limite l'effet du baroréflexe) favorables à une augmentation de la pression artérielle.

- **Intérêt thérapeutique**

L'intérêt de l'adrénaline et de la noradrénaline réside essentiellement dans leurs effets cardiovasculaires : elles s'utilisent en injection intraveineuse ou en perfusion dans un contexte d'urgence (arrêt cardiaque, détresse cardiaque, choc anaphylactique, hémorragie...).

Leur action vasoconstrictrice est également mise à profit pour ralentir la résorption des anesthésiques locaux et prolonger leurs effets. Ils sont ainsi par exemple associés, dans un même présentation, à la lidocaïne.

Agonistes adrenergiques mixtes synthétiques

- **La dipivephrine**

La dipivéphrine est un précurseur de l'adrénaline, dont le groupe catéchol est estérifié par deux molécules d'acide pivalique, ce qui la rend plus lipophile et facilite sa diffusion.

Administrée sous forme de collyre, elle est hydrolysée en acide pivalique et épinéphrine .

- **Interet therapeutique**

La dipivéphrine est utilisée sous forme de collyre (PROPINE®) pour abaisser la pression intraoculaire lors de la prise en charge du glaucome chronique à angle ouvert:

- La stimulation des récepteurs α des procès ciliaires diminue la production de l'humeur aqueuse
- A l'inverse la stimulation des récepteurs β_2 du trabéculum scléral augmente son élimination.

- **Agonistes adrenergiques α**

Agonistes α_1 et α_2

A l'heure actuelle il n'y a pas de molécule qui stimule uniquement et uniformément tous les récepteurs α . En effet aucune molécule qui serait agoniste α_1 et α_2 n'a été recherchée activement parce qu'elle n'aurait aucun intérêt médical : son mécanisme d'action s'autoconcurrencerait puisque cette molécule hypothétique, en stimulant l' α_2 , diminuerait l'exocytose d'un neuroméiateur qui devrait stimuler l' α_1 , pourtant stimulé par la molécule de départ. Il est probable que cette signalisation en boucle donnerait des effets imprévisibles. A des doses très élevées la phényléphrine et la clonidine sont capables de stimuler tous les récepteurs α ; cependant cette observation est purement pharmacologique et n'a aucune significativité médicale parce qu'aux doses thérapeutiques la phényléphrine est clairement sélective α_1 tandis que la clonidine est clairement sélective α_2 .

Agonistes selectifs α_1

Ce sont tous des vasoconstricteurs. de cette propriété commune découlent leurs différentes indications thérapeutiques.

- **Agonistes α_1 a effet peripherique**

Agonistes α_1 indiques dans l'hypotension orthostatique chez l'homme

L'hypotension orthostatique est une hypotension qui se déclenche spécifiquement lors du passage à la position debout : elle correspond à un défaut d'activation du système nerveux orthosympathique.

Les agonistes α_1 utilisés provoquent une vasoconstriction générale et limitent la chute de pression sanguine. Les principales molécules référencées sont la phényléphrine, la midodrine et l'étiléfrine :

Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®)

Cette molécule n'est disponible sous forme injectable qu'en milieu hospitalier. Elle est par contre très utilisée par voie orale.

Midodrine (GUTRON®)

Elle est également utilisée par voie orale mais seulement dans les cas d'hypotensions orthostatiques sévères survenant dans le cadre de maladie dégénératives.

Etiléfrine (EFFORTIL®)

Bien que référencée comme agoniste α_1 , l'étiléfrine aurait en fait un effet mixte α/β qui s'apparente à celui de l'adrénaline. En effet, de même que cette dernière, elle augmente le débit cardiaque ainsi que la pression artérielle. Elle est très utilisée dans les cas d'hypertension orthostatique et s'administre par voie orale.

Agonistes α_1 indiqués dans la congestion nasale

Par voie locale, les agonistes α_1 décongestionnent les voies aériennes supérieures par vasoconstriction au niveau des muqueuses.

Néanmoins, si l'amélioration est immédiate, elle n'est que passagère. Les molécules les plus utilisées sont:

Phényléphrine (HUMOXAL®, HEXARHUME®)

Naphazoline (DERINOX®)

Oxymétazoline (ATURGYL®, DETURGYLONE®, PERNAZENE®)

Agonistes α_1 d'utilisation oculaire

Les propriétés vasoconstrictrices des agonistes α_1 sont mises à profit au niveau de l'oeil sous forme de collyres pour le traitement des conjonctivites:

Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE® collyre, BOROCLARINE®,

VISIODOSE®, ISODRIL®)

Naphazoline (collyre bleu Laitier®)

On les utilise aussi dans des préparations mydriatiques :

Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE® collyre, MYDRIASERT®).

▪

Agonistes α_1 a

effet central : stimulants de la vigilance

Les agonistes α_1 qui passent la barrière hémato-encéphalique sont indiqués comme stimulants centraux non amphétaminiques. Ils augmentent la vigilance et diminuent les besoins en sommeil. La molécule chef de file est l'adrafanil (OLMIFON®), indiquée sous forme de comprimés chez le sujet âgé dans les troubles de l'attention et le ralentissement idéomoteur.

Agonistes sélectifs α_2

Les agonistes α_2 sont des antihypertenseurs d'action centrale. Ils sont de plus en plus utilisés comme sédatifs puissants en médication pré-anesthésique. En outre ils existent en collyres

pour diminuer la pression intraoculaire.

▪ **Effets périphériques des α_2 -agonistes**

Les agonistes α_2 -adrénergiques ont un effet vasoconstricteur périphérique par stimulation des récepteurs postsynaptiques α_2 .

Ils diminuent également la libération de catécholamines dans tous les organes innervés par le système nerveux végétatif orthosympathique par leurs effets présynaptiques inhibiteur, ce qui provoque une augmentation de tous les effets parasympathiques périphériques. Ces effets correspondent aux effets secondaires des α_2 - agonistes, utilisés pour leurs propriétés centrales.

▪ **Effets centraux antihypertenseurs des α_2 -agonistes**

Les α_2 -adrénergiques qui traversent facilement la barrière hémato-encéphalique diminuent la libération des catécholamines au niveau des centres de régulation de la pression artérielle et diminuent ainsi le tonus sympathique et la libération de catécholamines. Ils augmentent parallèlement le tonus vagal par stimulation des récepteurs α_2 centraux bulbaires. Ce sont des hypotenseurs centraux, le médicament de référence de ce groupe est l'alpha-méthyl-dopa . L'existence de récepteurs différents des récepteurs α_2 -adrénergiques, mais ayant la même fonction au niveau des zones de régulation de la pression artérielle, a été démontrée. Ils sont appelés « récepteurs aux imidazolines » parce que leurs agonistes, des médicaments comme la clonidine, la rilménidine et la monodixine ont une structure chimique comportant un noyau imidazole.

Les principaux α_2 -agonistes utilisés comme hypotenseurs centraux sont :

Alpha-méthyl-dopa (ALDOMET®)

Après métabolisation en α -méthyl-noradrénaline, elle active les récepteurs adrénergiques α_2 centraux et diminue le tonus sympathique. Bien qu'étant la molécule de référence, elle est la seule indiquée dans le traitement de la crise d'hypertension artérielle qui stimule effectivement les récepteurs α_2 : les trois molécules suivantes sont en réalité des agonistes récepteurs I1 des imidazolines.

La clonidine, qui était classée parmi les médicaments stimulant les récepteurs adrénergiques α_2 stimule en fait les récepteurs aux imidazolines et entraîne une diminution de la pression artérielle. Cette molécule est devenue le chef de file des imidazolines antihypertensives. Elle a de plus une action sédatrice et anxiolytique et renforce l'effet analgésique de la morphine et l'effet des anesthésiques généraux : elle est très utilisée dans les protocoles pré-anesthésiques en médecine humaine.

Rilménidine (HYPERIUM®)

Monodixine (PHYSIOTENS®)

▪ **Effets centraux sédatifs des α_2 -agonistes**

L'observation en médecine humaine des effets sédatifs puissants de la clonidine ont favorisé son usage dans les médicaments pré-anesthésiques avec succès. A partir de cette observation, plusieurs α_2 -agonistes, de plus en plus sélectifs, ont été développés pour la médecine vétérinaire :

Xylazine (ROMPUN®) : sédatif puissant répandu en médecine vétérinaire, indiqué en injection intramusculaire ou intraveineuse chez les principaux animaux domestiques : les chiens, les chats, les chevaux et les bovins.

Détomidine (DOMOSÉDAN® : AMM chevaux, DOMIDINE® : AMM chevaux et bovins) : sédatif puissant utilisé en médecine vétérinaire des grands animaux.

La médétomidine (DOMITOR®, SEDATOR®, MEDETOR®, DORBENE VET®) et son énantiomère actif, la dexmédétomidine (DEXDOMITOR®), non commercialisées en médecine humaine, mais très répandues en médecine vétérinaire des animaux de compagnie (pour les chiens et chats), se classent parmi les agonistes adrénergiques α_2 les plus actifs.

Remarque :

Il n'est pas rare que les agonistes α_2 fassent vomir l'animal lors de la prémédication. Cet effet émétique est dû à l'action agoniste α_2 périphérique de ces molécules. L'effet orthosympatholytique provoque un effet parasymphomimétique intense qui, au niveau des fibres lisses de l'estomac, provoque des contractions violentes et désordonnées à l'origine du vomissement.

▪ **Collyres diminuant la pression intraoculaire**

L'apraclonidine (LOPIDINE® Collyre) est un agoniste α_2 utilisé sous forme de collyre car il réduit la pression intraoculaire en réduisant la formation d'humeur aqueuse.

La brimonidine (ALPHAGAN® Collyre) a des propriétés proches de celles de l'apraclonidine et est aussi utilisée sous forme de collyre dans le traitement du glaucome.

•

Agonistes adrénergiques β

Les agonistes β sont classés en β_1 -mimétiques, β_2 -mimétiques ou mixtes, c'est-à-dire à la fois β_1 et β_2 -mimétiques.

Agonistes β_1 et β_2

L'isoprotérénol, ou isoprénaline (ISUPREL®)

D'une affinité semblable pour les récepteurs β_1 et β_2 , cette substance exerce donc une stimulation cardiaque et une dilatation bronchique aux mêmes doses. Son effet sur la pression artérielle dépend de l'importance relative de ces deux actions qui agissent en sens opposé, l'effet β_1 cardiaque tendant à l'augmenter et l'effet β_2 vasculaire à l'abaisser.

En raison de sa non-spécificité d'action, l'isoprénaline n'est plus utilisée dans le traitement de l'asthme car la stimulation cardiaque parallèle est délétère. Ses seules indications potentielles sont cardiovasculaires : bradycardies, syndrome de Stokes-Adams (bloc auriculoventriculaire) et états chocs. Elle s'utilise alors par voie intraveineuse.

L'orciprénaline (appelée aussi métoprotérénol)

Il a des propriétés pharmacologiques semblables à celle de l'isoprénaline mais une plus longue durée d'action. Elle n'est plus disponible en France.

Agonistes selectifs β_1

Le médicament de référence de cette classe est la dobutamine (DOBUTREX® inj.) qui provoque une stimulation cardiaque avec notamment des effets inotrope et chronotrope positifs. Elle augmente aussi l'excitabilité cardiaque et peut faire apparaître des troubles du rythme.

Les propriétés pharmacologiques complexes de la dobutamine s'expliquent en partie par l'existence de deux énantiomères qui n'ont pas exactement les mêmes effets.

La dobutamine, qui s'administre seulement en perfusion, est utilisée en milieu hospitalier pour traiter l'insuffisance cardiaque aiguë avec syndromes de « bas débit ».

Les contre-indications à son emploi sont les obstacles mécaniques au remplissage ou à l'éjection cardiaque .

Agonistes selectifs β_2

Les principales propriétés pharmacologiques des agonistes β_2 adrénergiques utilisés en thérapeutique sont leurs effets bronchodilatateur et myorelaxant utérin, auxquels correspondent deux indications : le traitement préventif et curatif de la crise d'asthme (le traitement de fond est assuré par les anti-inflammatoires stéroïdiens) et le traitement du risqué d'accouchement prématuré.

▪ Agonistes β_2 a durée d'action courte

Ce sont les agonistes β_2 de première génération. Ils sont indiqués comme bronchodilatateurs et administrés par voie bronchique de préférence à la voie orale, ce qui réduit l'importance de leurs effets généraux indésirables. Le salbutamol est la molécule de référence. Elle est

également indiquée comme utérorelaxant dans les menaces d'accouchement prématuré.

Salbutamol (VENTOLINE®, AIROMIR®)

Terbutaline (BRICANYL®)

Fénotérol (BRONCHODUAL®)

Pirbutérol (MAXAIR®)

- **Agonistes β_2 d'action prolongée**

Ces agonistes β_2 sont commercialisés sous forme de poudre à inhaler. Leur action dure une douzaine d'heure mais l'effet bronchodilatateur n'apparaît qu'après un délai de 1 à 3 minutes pour le formotérol (FORADIL®) et de 15 minutes : Salmétérol (SEREVENT®).

On les trouve aussi associés dans une même spécialité à un corticoïde (exemple :SEREVENT® + BECOTIDE® = SERETIDE®).

- **Orthosympathomimétiques indirects**

L'augmentation des transmissions adrénériques peut être obtenue par d'autres moyens que l'utilisation d'agonistes exogènes, mais avec une sélectivité souvent médiocre.

- **Inhibiteurs des phosphodiesterases**

Ils potentialisent les voies de signalisation associées aux récepteurs adrénériques. En effet, les récepteurs adrénériques sont couplés à Gs et augmentent l'AMPc intracellulaire. En inhibant la dégradation de l'AMPc, les inhibiteurs des phosphodiesterases potentialisent donc la transmission adrénérique. La molécule de référence est la théophylline. Elle n'est quasiment plus utilisée en médecine humaine parce que son effet bronchodilatateur recherché n'est obtenu qu'au prix d'effets secondaires centraux et cardiaques non négligeables.

- **Inversion des transporteurs de recapture : tyramine, ephedrine et amphetamines**

La tyramine, l'éphédrine et les amphétamines ont une affinité faible pour les récepteurs adrénériques. Par contre, elles sont reconnues comme substrat par les transporteurs de recapture neuronale de la noradrénaline, NET, et de la dopamine, DAT.

Le mécanisme d'action de ces molécules est complexe :

- Elles sont dans un premier temps transportées, avec un ion Na⁺, par NET et DAT à l'intérieur de l'extrémité axonale présynaptique. Leur concentration cytoplasmique ainsi que celle du sodium augmentent.

- Dans le cytoplasme neuronal, elles inhibent le stockage vésiculaire et leur dégradation par les MAO : la concentration cytoplasmique des médiateurs adrénergiques endogènes augmente.

- L'augmentation conjointe du sodium et des médiateurs adrénergiques provoque une inversion du fonctionnement de NET et DAT, qui les transportent à l'extérieur.

- De plus la recapture neuronale des médiateurs adrénergiques endogènes, concurrencée par celle de ces molécules exogènes, est ralentie : cela augmente leur durée de vie dans la fente synaptique et leurs effets sur les récepteurs adrénergiques .

Les amphétamines sont bien plus lipophiles que la tyramine et l'éphédrine, elles passent mieux la barrière hémato-encéphalique et agissent donc surtout au niveau du système nerveux central en induisant une libération de noradrénaline et de dopamine. Ces psychostimulants, ou noo-analeptique ont des effets caractéristiques, tels qu'une stimulation cardiorespiratoire, une augmentation de la vigilance, une euphorie, une sensation de bien-être et une baisse de l'appétit.

La seule amphétamine actuellement sur le marché en France est la méthylphénidate (RITALINE®, CONCERTA®), indiquée dans le traitement de la narcolepsie chez l'adulte et les troubles de l'attention (avec hyperactivité) chez l'enfant.

- **Inhibition des transporteurs de recapture : cocaïne et antidépresseurs**

imipraminiques

En raison de l'hypothèse physiopathologique majeure de la dépression, l'hypomonoaminergie centrale, des inhibiteurs triples NAT/DAT/SERT sont utilisés pour leurs effet antidépresseurs. Ces inhibiteurs augmentent la concentration des médiateurs dans la fente synaptique en inhibant leur recapture neuronale. Il faut distinguer d'une part les inhibiteurs de NET et DAT, comme la cocaïne ou la sibutramine, dont les effets apparaissent à court terme, et d'autre part les inhibiteurs de NET et SERT, que sont les antidépresseurs imipraminiques, dont les effets n'apparaissent qu'après un traitement de deux à trois semaines.

Inhibition de NET et DAT : cocaïne et sibutramine

La cocaïne inhibe de manière non sélective NET et DAT. A forte dose, elle bloque également les canaux sodiques, d'où son action anesthésique locale.

La sibutramine (SIBUTRAL®) est structurellement proche des amphétamines. Elle inhibe également de manière non sélective NET et DAT. Elle est indiquée comme anorexigène d'action centrale dans le traitement de l'obésité.

Enfin le bupropion et l'amphébutamone sont des inhibiteurs mixtes NET/DAT dérivés des

amphétamines, ils commercialisés comme antidépresseurs et sont largement utilisés dans l'aide au sevrage tabagique.

Inhibition de NET et SERT : antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques (du nom du chef de file : l'imipramine) sont desinhibiteurs des transporteurs de recapture des monoamines. Ils sont aussi appelés « antidépresseurs tricycliques » à cause des trois cycles caractéristiques inclus dans leur structure moléculaire (exemple de l'imipramine. Ils ont une sélectivité plus ou moins prononcée pour NET et SERT.

▪ **Non selectifs : NET/SERT**

Imipramine (TOFRANIL®) : d'où la dénomination générale de cette catégorie d'antidépresseurs.

Clomipramine (ANAFRANIL®)/ Amitriptyline (ELAVIL®, LAROXYL® Roche)

▪ **Selectifs NET**

Desipramine : analogue mono-éthylé de l'imipramine, elle n'est plus commercialisée mais conserve un intérêt expérimental (sa sélectivité n'est pas complète : elle inhibe également SERT dans une moindre mesure).

Remarque : Les antidépresseurs sélectifs SERT, comme la Fluoxétine (PROZAC®), ne sont pas desimipraminiques : leur structure n'est pas tricyclique.

• **Inhibition des enzymes de dégradation**

Inhibiteurs des monoamines-oxydase : IMAO

Il existe deux isoformes de MAO :

- La MAO-A, qui catalyse préférentiellement la désamination de la noradrénaline et de la sérotonine,

- La MAO-B, qui catalyse préférentiellement la désamination de la dopamine.

Les premiers IMAO, comme l'iproniazide (MARSILID®) étaient non-sélectifs ; on les utilisait en tant qu'antidépresseurs.

Les IMAO plus récents sont sélectifs :

Les IMAO-A sélectifs empêchent la dégradation spécifiquement de la noradrénaline et de la sérotonine. Ils sont donc utilisés comme antidépresseurs.

Exemple : moclobémide (MOCLAMINE®)

Les IMAO-B sélectifs empêchent la dégradation spécifiquement de la dopamine. Ils sont utilisés comme antiparkinsoniens.

Exemples : sélégénine (DEPRENYL®, OTRASEL®), rasagiline (ASILECT®).

Inhibiteurs de la catecholamine-o-methyl-transferase : ICOMT

De même que les IMAO-B, les ICOMT sont indiqués comme antiparkinsoniens pour leur inhibition de la dégradation de la dopamine.

Exemples : entacapone (COMTAN®), tolcapone (TASMAR®).

2.6.3.2. Antagonistes adrenergiques

Les chefs de files des antagonistes adrénergiques sont historiquement :

La phentolamine (anti α_1 et α_2)

La prazosine (anti α_1)

La yohimbine (α_2)

Le propranolol (anti β).

➤ **Antagonistes adrenergiques vrais = orthosympatholytiques directs**

• **Antagonistes adrenergiques mixtes α et β**

De même qu'il n'existait pas de molécule anti-cholinergique générale (anti-nicotinique et anti-muscarinique à la fois), il n'existe pas d'anti-adrénergique général (anti α et anti β à la fois).

• **Antagonistes adrenergiques α**

Antagonistes α_1 et α_2

La phentolamine :

Il s'agit de l'inhibiteur (réversible) de référence des récepteurs α . Elle garde à ce titre un fort intérêt expérimental. En revanche, elle n'est plus commercialisée dans un but thérapeutique.

La phénoxybenzamine :

C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs α . Elle fut utilisée initialement pour le traitement des phéochromocytomes. Les phéochromocytomes sont des tumeurs de la médullosurrénale, sécrétant un large excès de catécholamines. La phénoxybenzamine n'est plus du tout utilisée actuellement, le traitement des phéochromocytomes passe aujourd'hui par la prazosine (ALPRESS®).

Antagonistes selectifs α_1

En réduisant la stimulation des récepteurs α_1 périphériques, les antagonistes α_1 entraînent :

- Une diminution de la vasoconstriction artérielle et veineuse, une diminution des résistances périphériques et un abaissement de la pression artérielle,
- Une facilitation de l'évacuation de la vessie, en réduisant la constriction au niveau du sphincter urétral.

Les antagonistes α_1 ont donc des indications vasculaires ou urologiques selon leur point

d'impact préférentiel. Cependant, cette sélectivité n'est pas totale et chacun d'eux peut être à l'origine des divers effets bénéfiques ou indésirables de type α_1 .

En outre, en réduisant la stimulation des récepteurs α_1 du système nerveux central, les antagonistes α_1 qui traversent la barrière hémato-encéphalique ont un effet sédatif .

▪ **Antagonistes α_1 a indications vasculaires**

Les principaux antagonistes α_1 à indications vasculaires sont la prazosine, l'urapidil, l'ifenprodil et le buflomédil. La prazosine est le médicament de référence de ce groupe.

Prazosine (MINIPRESS®, ALPRESS® LP) :

Son action antagoniste se situe essentiellement sur les récepteurs α_1 postsynaptiques des artérioles et des veines, diminuant ainsi les résistances vasculaires totales et donc la pression artérielle, sans modification du débit cardiaque. Elle est possiblement indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle. Lors de la première administration, la prazosine peut induire une hypotension orthostatique transitoire chez l'homme. Pour réduire ce risque il faut commencer le traitement par des doses faibles prises le soir au coucher, puis les augmenter progressivement et les arrêter progressivement.

La prazosine peut également être indiquée dans le traitement symptomatique des troubles mictionnels liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Enfin, la prazosine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et a peu d'effet sédatif.

Urapidil (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®) :

Il a des effets périphériques semblables à ceux de la prazosine, complétés par une action centrale en faveur d'une diminution du tonus orthosympathique. L'urapidil est également prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Ifenprodil (VALIDEX®) :

L'ifenprodil est à la fois un bloquant α_1 et α_2 . Il est vasodilatateur. Il est proposé dans le cadre du traitement de l'artérite car celle-ci engendre des complications de sténose.

Buflomédil (FONZYLANE®) :

Le buflomédil a un effet anti α_1 auquel s'ajouterait un autre effet vasodilatateur de type anticalcique par un mécanisme mal élucidé. Le buflomédil est prescrit dans le traitement des artériopathies ces pathologies favorisent l'occlusion vasculaire. Le buflomédil est également utilisé dans la prise en charge des phénomènes de Raynaud (vasoconstriction paroxystique des artérioles des extrémités soumises au froid).

Remarque :

De nombreux neuroleptiques et antidépresseurs ont des propriétés α_1 -bloquantes,

partiellement responsables de leur effet sédatif et de leur effet hypotenseur.

▪ **Antagonistes alpha-1 a indications urologiques**

Les antagonistes adrénergiques α_1 à indications urologiques sont l'afluzosine, la tamsulosine, la térazosine et la doxazosine. Ils agissent préférentiellement au niveau du trigone vésical, de l'urètre et de la prostate et sont indiqués dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique qui sont, notamment, la diminution du jet, l'augmentation de la fréquence mictionnelle et la pollakiurie nocturne.

Alfuzosine (XATRAL®) :

L'alfuzosine a été un des premiers antagonistes α_1 ayant une spécificité urologique à être commercialisé. Il est très utilisé en médecine vétérinaire dans la prise en charge du syndrome urinaire félin (SUF).

Tamsulosine (OMIX®, JOSIR®) :

Il a des propriétés α_1 -bloquantes proches de celles de l'afluzosine, avec peut-être une meilleure sélectivité prostatique.

Térazosine (DYSALFA®, HYTRINE®) :

La structure chimique et les propriétés de la térazosine sont proches de celles de la prazosine. Sa demi-vie plasmatique est plus longue que celle de la prazosine.

Doxazosine (ZOXAN®) :

La doxazosine est aussi un bloquant α_1 proche de la prazosine. La doxazosine est commercialisée en France dans le traitement de l'hypertrophie prostatique.

Antagonistes sélectifs α_2

▪ **La yohimbine**

La yohimbine est extraite de *Coryanthe yohimbe* (d'où son nom) et de la racine duserpentaire : *Rauwolfia serpentina* (comme la réserpine, cf. infra, dont elle est structurellement proche).

Sa sélectivité est très bonne à faible dose : elle inhibe spécifiquement les récepteurs α_2 et provoque donc une augmentation de la libération de noradrénaline et d'adrénaline aboutissant à un renforcement orthosympathique général, avec augmentation de pression artérielle et de la fréquence cardiaque. A forte dose, elle peut également inhiber les récepteurs α_1 et provoque alors l'effet contraire : chute de pression artérielle à cause de la vasodilatation (cette molécule est en quelque sorte l'opposé de la clonidine, qui stimule spécifiquement les récepteurs α_2 mais peut, à forte dose, stimuler aussi les récepteurs α_1).

Ce fut une molécule historique importante mais elle n'a plus de pertinence en thérapeutique actuelle.

- **L'atipamezole**

L'atipamézole (ANTISEDAN®, REVERTOR®) est un agent α_2 -antagoniste, puissant et sélectif, très utilisé pour la médecine vétérinaire des animaux de compagnie (chiens et chats). Il est capable d'inhiber et d'annuler les effets d'un anesthésique α_2 -agoniste.

Cas particulier de l'ergot de seigle

L'ergotamine sert à établir la dualité α/β des récepteurs adrénergique. Elle fut alors caractérisée par Dale comme bloqueur des effets hypertenseurs de l'adrénaline, ce qui explique le classement historique des alcaloïdes de l'ergot parmi les α -bloquant.

Cependant, on sait aujourd'hui que les alcaloïdes de l'ergot, *Claviceps purpurea* (champignon qui peut parasiter plusieurs plantes hôtes dont de nombreuses graminées), correspondent à plusieurs molécules aux propriétés pharmacologiques distinctes et complexes.

L'ergot synthétise plusieurs molécules aux propriétés pharmacologiques différentes. Elles ont en commun une structure incluant l'acide Lysergique. Elles affectent toutes les transmissions adrénergiques, dopaminergiques et/ou sérotoninergiques.

Tableau 25 : Propriétés pharmacologiques des principales molécules dérivées de l'ergot

Alcaloïdes	Pharmacologie	Effets	Utilisation

de l'ergot	Adrénergique	Dopaminergique	Sérotonergique		
Ergotamine	Agoniste partiel α (forte dose)	-	Agoniste (5HT _{2B})	Vasoconstriction artérielle,	Traitement des crises de migraine (mais pas d'effet de prévention des crises)
Dihydroergotamine	Agoniste partiel α (forte dose)	-	Agoniste (5HT ₁ et 5HT ₂)	Vasoconstriction artériolaire : effet α ₁ -mimétique nettement moins prononcé que celui de l'ergotamine et qui s'exerce en particulier au niveau des veines	Traitement et prévention des crises de migraine
Méthysergi	-	-	Antagoni	effets	Réservé au

de			ste (5HT2)	indésirables : vasoconstriction , fibroses rétropéritonéales entraînant une obstruction des voies urinaires	traitement préventif des migraines rebelles aux autres médicaments
Nicergoline	$\alpha 1$ - bloquant			Traitement de l'ischémie cérébrale, la sénescence, les artérites	
Dihydroerg otoxine	$\alpha 1$ - bloquant			Traitement de l'ischémie cérébrale et des troubles cérébraux de la sénescence.	
Lysergide = LSD	-	-	Agoniste (5HT2A)	Stupéfiant	
Bromocrypt ine	-	Agoniste (D2)	-	Antiparkinsonien	

Certains alcaloïdes de l'ergot ont un effet agoniste partiel α non sélectif (ergotamine, dihydroergotamine et méthysergide). Ils ont des effets antagonistes à court terme et agonistes à long terme, qui ne sont pas mises à profit en thérapeutique et correspondent aux effets indésirables des spécialités dans lesquelles ils sont inclus. Ces alcaloïdes ont par contre des effets sérotoninergiques largement mis à profit dans la prise en charge de la migraine.

Certains alcaloïdes de l'ergot ont en revanche un effet antagoniste sélectif α_1 (nicergoline, dihydroergotoxine), vasodilatateurs, ont des applications thérapeutiques dans la prise en charge de l'ischémie cérébrale.

Enfin, l'effet agoniste dopaminergique non sélectif de la bromocryptidine en a fait le premier médicament antiparkinsonien.

- **Antagonistes adrenergiques β**

Conséquences de l'inhibition des récepteurs β

On comprend que :

- En bloquant β_1 , on obtient un effet spécifiquement cardiaque chronotrope négatif
- En bloquant β_2 , on obtient des effets bien moins ciblés, dont une vasoconstriction.

La vasoconstriction passe toujours en thérapeutique par l'administration d'agonistes α , les antagonistes de sélectivité spécifiquement β_2 ne sont jamais utilisés à cause de leurs actions bien trop peu ciblées comprenant notamment une bronchoconstriction. Les antagonistes β sont donc très majoritairement utilisés pour leurs effets cardiaques β_1 et correspondent à ce titre aux anti-arythmiques de classe II.

Intérêt des β -bloquants en cardiologie

Les β -bloquants sont très utilisés dans l'insuffisance cardiaque. Il peut paraître déroutant d'utiliser des chronotropes négatifs sur un cœur malade avec un débit cardiaque déjà diminué.

Pour comprendre l'intérêt des β -bloquants dans l'insuffisance cardiaque, il faut revenir à la signalisation β au niveau du cœur. Lors d'insuffisance cardiaque, le corps réagit à la diminution de débit cardiaque en augmentant la stimulation β , donc la fréquence cardiaque. Cette augmentation limite en effet la diminution de débit cardiaque dans l'immédiat. Cependant, cette réponse pourtant physiologique n'est pas du tout adaptée au maintien sur le long terme. Les cardiologues ont l'habitude de dire que « la stimulation β d'un cœur insuffisant, c'est fouetter un cheval malade ». En effet la stimulation β augmente à la fois la sortie et la rentrée du calcium du sarcolemme : très vite la régulation calcique cellulaire se trouve dépassée et le calcium intracytoplasmique stagne à une valeur moyenne en permanence dans les cardiomyocytes. C'est précisément cette stagnation calcique qui active des voies comme la CAM-kinase ou la calcineurine, aboutissant *in fine* à l'activation des gènes de l'hypertrophie, qui accélèrent dramatiquement le remodelage cardiaque. Les β -bloquants sont particulièrement pertinents pour traiter l'insuffisance cardiaque à long

cours (ils sont bien sûr contre-indiqués lors des crises) car ils bloquent la signalisation pathologique à sa racine, forçant ainsi le cœur à s'économiser.

Propriétés communes des β -bloquants

▪ **Des anti-arythmiques de classe II**

En inhibant la signalisation β_1 , les β -bloquants exercent leur effet chronotrope négatif en diminuant la pente de dépolarisation diastolique des cellules pacemaker du noeud sinusal et sont à ce titre classés comme anti-arythmiques.

▪ **Effet antihypertenseur**

En inhibant la signalisation β_1 , les β -bloquant inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone en diminuant la sécrétion de rénine par le rein. Ils sont par ce biais capables de diminuer une hypertension artérielle pathologique. En revanche ce ne sont pas des hypotenseurs vrais car ils n'abaissent pas la pression artérielle normale.

Classification des β -bloquants

Il existe plusieurs critères selon lesquels on peut classer les β -bloquants :

- Leur sélectivité : $\beta_1\beta_2$ (non cardio-sélectifs) ou β_1 (cardiosélectifs)
- Leur ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque
- Leur pharmacocinétique, fonction de leur solubilité.

▪ **Selectivité des β -bloquants**

Chez l'homme, le rôle majeur des β -bloquants dans le traitement de l'hypertension, la Prévention de récurrences d'infarctus et de certaines arythmies a poussé la recherche à Développer des molécules cardio-sélectives, c'est-à-dire antagonistes spécifiquement de β_1 , Pour s'affranchir des effets secondaires pulmonaires de bronchoconstriction dus à L'antagonisme de β_2 .

▪ **Activité Sympathomimétique Intrinsèque**

Certains β -bloquants ont une activité sympathomimétique intrinsèque, c'est-à-dire qu'ils ont la fois une haute affinité et une faible activité sur les récepteurs β . Lorsqu'ils se fixent dessus, ils empêchent les catécholamines endogènes d'agir mais il persiste quand même une certaine stimulation β .

La classification des β -bloquants prend en compte à la fois la sélectivité et l'ASI (cf. Tableau 26).

Tableau 26 : Classification des β -bloquants

β -bloquants	Non cardio-sélectifs	cardio-sélectifs
Sans ASI	Propranolol = AVLOCARDYL® Nadolol Sotalol = SOTALEX® Tertatolol Timolol Cabétolol Carvédilol	Aténolol = TENORMINE® Bétaxolol Bisoprolol Métoprolol Esmolol Néбиволол
Avec ASI	Oxyprénolol Cartéolol Pindolol = VISKEN®	Acébutolol = SECTRAL® Céliprolol

▪ **Pharmacocinétique des β -bloquants**

La pharmacocinétique varie beaucoup d'un β -bloquant à l'autre, en fonction de la solubilité de la molécule. La solubilité est complètement indépendante des groupes définis ci-dessus en fonction de la sélectivité et de l'ASI :

- β -bloquants liposolubles : propranolol, oxyprénolol
- β -bloquant hydrosolubles : aténolol, nadolol, sotalol
- β -bloquant entre les deux : pindolol, céliprolol

De ce fait, la prescription d'un β -bloquant doit forcément se faire au cas par cas, en choisissant la molécule la mieux adaptée en fonction de tous ces critères.

➤ Orthosympatholytiques indirects

La diminution des transmissions adrénérergiques offre certes une alternative à l'utilisation des antagonistes des récepteurs, mais sans possibilité de sélection aucune. Ainsi les molécules concernées ont-elles surtout un intérêt expérimental plutôt qu'une perspective thérapeutique.

• Inhibition du stockage vésiculaire : la reserpine

La réserpine est extraite de la racine du serpentaire : *Rauwolfia serpentina*. Elle a une action tranquillisante et des effets secondaires de type parkinsoniens, attribués à une baisse de dopamine dans le cerveau.

Parallèlement à la baisse de dopamine, la réserpine engendre une baisse de sérotonine et de noradrénaline, suggérant un mécanisme commun au niveau des divers neurones correspondants.

La réserpine inhibe en fait le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT dans les neurones et les cellules chromaffines, en se liant à lui avec une affinité élevée. Les conséquences de cette inhibition sont une stagnation des monoamines dans le cytoplasme des cellules concernées, aboutissant à l'exocytose de vésicules peu chargées en monoamines et donc à une diminution ubiquitaire des monoamines dans les tissus.

La réserpine est un outil expérimental précieux pour diminuer les stocks de catécholamines et de sérotonine.

• Inhibition du potentiel d'action presynaptique : la guanéthidine

La guanéthidine est transportée dans le cytoplasme neuronal par le transporteur NET où elle bloque les canaux sodiques en se liant à leur face intracellulaire. Comme la guanéthidine n'a pas d'effet central, les seuls neurones bloqués sont ceux qui possèdent le transporteur NET en périphérie, c'est-à-dire les neurones post-ganglionnaires orthosympathiques. Leur potentiel d'action axonal est bloqué et cela provoque une diminution sélective du tonus orthosympathique. Ce blocage se traduit :

- Au niveau vasculaire : par une diminution des résistances périphériques totales et de la pression artérielle
- Au niveau cardiaque : par une bradycardie
- Au niveau digestifs : par des troubles gastro-intestinaux
- Au niveau périphérique : par une diminution des sensations nociceptives, de mécanisme encore non élucidé.

La guanéthidine est tout de même indiquée dans une pathologie rare : l'algodystrophie .

Un récapitulatif de la pharmacologie du système adrénérergique est présenté dans la

Tableau 27.

Tableau 27 : Récapitulatif des agents pharmacologiques modulant le système adrénergique

MODULATEURS ADRENERGIQUES		AGONISTES	ANTAGONISTES
Mixtes		Naturels : - Adrénaline - Noradrénaline Synthétiques : - dipivéphrine	Φ
DIRECTS		Orthosympathomimétiques Directs	Orthosympatholytiques Directs
Alpha	α1 + α2	Φ	Antagonistes vrais : - Phentolamine (réversible) - Phénoxybenzamine (irréversible) Agonistes partiels : - Ergotamine - Dihydroergotamine
	α1	Périphériques : - Phényléphrine	D'indication vasculaire : - Prazosine

		<ul style="list-style-type: none"> - Midodrine - Etiléphrine - Naphazoline - Oxymétazoline <p>Centraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adrafanil 	<ul style="list-style-type: none"> - Urapidil - Ifenprodil - Buflomédil <p>D'indication urologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alfuzocine - Tamsulosine - Térazosine - Doxazosine
	<p><i>Attention :</i></p> <p><i>Effet inverse</i></p>	<p><i>Effet Orthosympatholytique</i></p> <p>Antihypertenseurs</p> <p>(humaine) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alpha-méthyl dopa - Clonidine - Rilménidine - Monodixine <p>Sédatifs (vétérinaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Xylazine - Détomidine - Médétomidine <p>Antiglaucomeux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apraclonidine - Brimonidine 	<p><i>Effet</i></p> <p><i>Orthosympathomimétique</i></p> <p>D'intérêt expérimental :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yohimbine <p>D'intérêt médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atipamézole
	α_2		

MODULATEURS		AGONISTES	ANTAGONISTES
ADRENERGIQUES			
DIRECTS		Orthosympathomimétiques Directs	Orthosympatholytiques Directs
Beta	$\beta_1 + \beta_2$	- Isoprotérénol (=isoprénaline) - Métaprotérénol (=orciprénaline)	β -bloquant non sélectifs : - Propranolol - Sotalol - Pindolol...
	β_1	- Dobutamine	β -bloquant cardio-sélectifs : - Aténolol - Acébutolol...
	β_2	Durée d'action courte : - Salbutamol - Terbutaline - Fénotérol - Pirbutérol Durée d'action longue : - Salmétérol - Formotérol	D'intérêt expérimental : - Butaxamine
	β_3	En cours d'étude	Φ
INDIRECTS	Effets :	Orthosympathomimétiques	Orthosympatholytiques

		Indirects	Indirects
	Sur la dégradation	Inhibiteurs des phosphodiesterases : - Théophylline IMAO : - Moclobémide (A) - Sélégénine (B) ICOMT : - Entacapone - Tolcapone	Φ
	Sur la production	Inverseurs des transporteurs de recapture : - Tyramine - Ephédrine - Amphétamines Inhibiteurs des transporteurs de recapture : - Cocaïne - Sibutramine - Antidépresseurs tricycliques (imipramine,	Inhibition du stockage vésiculaire : - Réserpine Autre : inhibition du PA présynaptique : - Guanéthidine

		clomipramine...)	
--	--	------------------	--

2.7. Transmission serotonergique

La sérotonine fait partie des amines biogènes. Cette famille de neuromédiateurs se caractérise par :

- Une double fonction de neuromédiateurs et d'autacoïdes (hormones locales)
- Une biosynthèse à partir d'un précurseur appartenant aux acides aminés (tryptophane → sérotonine ; histidine → histamine ; tyrosine → catécholamines)

La sérotonine (ou 5-HydroxyTryptamine, ou « 5HT ») possède une quinzaine de récepteurs distincts regroupés en 7 familles : 5HT1 à 5HT7. Comme ces récepteurs sont nombreux et que leurs actions sont variées, les effets sérotonergiques sont difficiles à appréhender simplement.

La sérotonine a un rôle important dans le système nerveux central ainsi que dans le tube digestif. Les ligands exogènes de ses récepteurs sont inclus dans des spécialités utilisées dans des domaines thérapeutiques divers (anxiété, migraine, vomissement...).

2.7.1. Localisation et métabolisme de la sérotonine

2.7.1.1. Localisation et rôle de la sérotonine

La sérotonine est surtout présente dans la muqueuse gastro-intestinale, dans le système nerveux central et dans les plaquettes sanguines.

➤ La sérotonine dans la muqueuse gastro-intestinale

La muqueuse gastro-intestinale contient 80% de la sérotonine de l'organisme ; 90% de cette sérotonine gastro-intestinale est synthétisée et stockée au niveau des cellules entérochromaffines (EC). Ces cellules ne représentent que 1% des cellules épithéliales intestinales. L'exocytose des vésicules de sérotonine des cellules EC se fait à leur pôle basale en réponse à la stimulation vagale (parasympathique) et contribue comme elle à la motilité intestinale en contractant les muscles lisses intestinaux, gastriques et oesophagiens (via les récepteurs 5HT2).

➤ La sérotonine dans le SNC

Les neurones centraux sérotonergiques sont localisés dans les noyaux du raphé du tronc cérébral et projettent dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière. Les effets sérotonergiques neuronaux peuvent être excitateurs ou inhibiteurs, en fonction des récepteurs en cause. Ces effets opposés de la sérotonine sur les neurones expliquent la nécessité de ligands de bonne sélectivité vis-à-vis de ses nombreux récepteurs pour une utilisation thérapeutique.

➤ **La sérotonine dans les plaquettes sanguines**

La sérotonine est présente au niveau des plaquettes sanguines. Cependant, celles-ci ne la synthétisent pas puisque les plaquettes captent la sérotonine sérique grâce à un transporteur membranaire et la stockent à l'intérieure de vésicules denses. La sérotonine plaquettaire sert à exacerber l'agrégation plaquettaire une fois que le phénomène est déclenché. L'agrégation plaquettaire initiale provoque en effet la sécrétion de sérotonine par exocytose, ce qui favorise l'agrégation plaquettaire en activant d'autres plaquettes via leurs récepteurs 5HT_{2A} ainsi qu'en entraînant une vasoconstriction locale via les récepteurs 5HT₁ des muscles lisses vasculaires.

➤ **La sérotonine dans les cellules musculaires lisses vasculaires**

La sérotonine est une molécule aux effets hypertenseurs, propriété qui est d'ailleurs à l'origine de son nom : « séro-tonine ».

2.7.1.2. Metabolisme de la sérotonine

➤ **Biosynthèse de la sérotonine**

La biosynthèse de la sérotonine se fait donc dans le cytoplasme des neurones et des cellules EC, à partir du tryptophane. Cette synthèse compte seulement deux étapes, résumées dans le Tableau 28.

Tableau 28 : biosynthèse de la sérotonine

Etape	Substrat	Enzyme	Propriétés de l'enzyme	Réaction	Produit
1	L-tryptophane	Tryptophane - hydroxylase	Enzyme sélective, régulée par la disponibilité en substrat.	Hydroxylation	L-5-hydroxytryptophane
2	L-5-hydroxytryptophane	AAAD : Décarboxylase	Enzyme non sélective : il	Décarboxylation	Sérotonine

	ane	ase des	s'agit		
		Acides Aminés aromatiques	aussi de la dopadécarboxyl ase.		

La sérotonine synthétisée est ensuite stockée dans des vésicules grâce aux VMAT (Vesicular MonoAmine Transporter) .

➤ **Recapture et dégradation de la sérotonine**

La sérotonine libérée dans la fente synaptique ou le plasma sanguin est recaptée par les neurones ou les plaquettes par son transporteur membranaire SERT. La dégradation de la sérotonine est initiée par les MAO (A et B) et donne un aldéhyde qui peut être oxydé par l'aldéhyde-déshydrogénase en acide 5-hydroxy-indole acétique (5HIAA) ou réduit par l'aldéhyde réductase en 5-hydroxy-tryptophol. Le métabolite prédominant de la sérotonine est le 5HIAA et il est éliminé par voie urinaire.

➤ **De la sérotonine a la mélatonine**

La sérotonine peut être métabolisée en mélatonine sélectivement dans l'épiphyse, ou glande pinéale. Cette synthèse augmente lorsque la luminosité diminue : Cette « hormone de la nuit » encore mal connue varie dans le sang de façon circadienne et atteint un maximum au milieu de la nuit et un minimum en début d'après-midi. La perturbation de ce cycle est considérée comme le principal responsable du décalage horaire après un long voyage en avion. Deux récepteurs à la mélatonine sont définis : MT1 et MT2, couplés tous les deux aux protéines G.

2.7.2. Les récepteurs serotoninergiques et les voies de signalisation associées

2.7.2.1. L'ensemble des récepteurs serotoninergiques

La sérotonine est le neuromédiateur dont les sous-types de récepteurs sont les plus nombreux. On dénombre au moins 14 gènes codant des récepteurs 5HT, l'épissage alternatif de plusieurs de ces gènes formerait plus de 30 récepteurs différents... Actuellement ces récepteurs sont regroupés en 7 familles, 5HT1 à 5HT7, en fonction des analogies de séquences de leurs gènes. Les 5HT3 sont des récepteurs ionotropes alors que les six autres familles ne sont composées que de RCPG.

2.7.2.2. Les récepteurs serotoninergiques ionotropiques 5HT3

Les récepteurs ionotropiques 5HT3 sont des récepteurs pentamériques de la famille Cys Loop : ils sont très similaires aux récepteurs cholinergiques nicotiniques nAChR. Comme eux,

les récepteurs 5HT3 localisés au niveau des cellules post-synaptiques et sont perméables aux cations et provoquent une dépolarisation favorisant les potentiels d'action lorsqu'ils sont stimulés.

2.7.2.3. Les récepteurs serotoninergiques metabotropiques

Les récepteurs 5HT1, 2, 4, 5, 6,7 sont des RCPG de structure heptahélicoïdale classique, dont la variabilité de localisation et de couplage aux protéines G est responsable de la complexité de la réponse serotoninergique .

2.7.3. Agonistes et antagonistes serotoninergiques

Les ligands serotoninergiques seront présentés par organe et par domaine thérapeutique. Cette thèse traitant surtout des neurotransmetteurs au sein du SNC, on insistera sur le rôle de la sérotonine et sur la modulation de ses récepteurs à diverses fins thérapeutiques dans cet organe :

- Migraine
- Perturbations psychiques (anxiété, psychose, dépression...)
- Effets hallucinogènes.

On évoquera également rapidement le rôle de la sérotonine au sein du tube digestif parce qu'il s'agit de sa localisation majeure dans l'organisme. En revanche, on ne développera pas d'avantage l'implication de la sérotonine sérique dans l'agrégation plaquettaire.

Enfin, de nombreux serotoninergiques ayant en fait une sélectivité faible pour les récepteurs de la sérotonine et ceux d'autres neurotransmetteurs, on terminera par une présentation des principaux ligands serotoninergiques non sélectifs. Il s'agit surtout d'antagonistes non sélectifs.

2.7.3.1 .Ligands serotoninergiques

➤ Ligands serotoninergiques et SNC

- **Migraine**

Definition de la migraine

La migraine est considérée aujourd'hui comme la conséquence d'une dilatation vasculaire cérébrale excessive associée à un phénomène inflammatoire neurogène. Les phénomènes en jeu restent encore largement hypothétiques .

Implication de la sérotonine dans la migraine

L'hypothèse de l'intervention de la sérotonine dans la migraine résulte de la convergence de plusieurs observations :

- L'excrétion urinaire du 5HIAA (métabolite principale de la sérotonine) augmente chez

les patients migraineux ;

- La réserpine, connue pour entrainer une libération de sérotonine, induit des crises chez les patients migraineux ;

- Les vaisseaux sanguins crâniens sont innervés par des fibres sérotoninergiques (issues des noyaux du raphé) ainsi que par des fibres sympathiques (issues du ganglion cervical supérieur) dont une partie pourrait aussi libérer de la sérotonine ;

- La présence de certains récepteurs de la sérotonine est connue dans les vaisseaux cérébraux.

Recepteurs de la sérotonine impliqués dans la migraine

Les récepteurs sérotoninergiques situés dans les vaisseaux cérébraux et potentiellement impliqués dans la vasodilatation caractéristique de la migraine sont :

- 5HT₂ (B et C), couplés à G_q. Cela conduit à une relaxation dépendante du Ca²⁺ (via la calmoduline) et du NO, comme dans le cas des récepteurs M₁.

- 5HT₇, couplés à G_s. Cela conduit à une relaxation dépendante de l'AMP et de la PKA, comme dans le cas des récepteurs β₂.

Ligands sérotoninergiques antimigraineux

On distingue classiquement les antimigraineux préventifs des antimigraineux curatifs.

▪ Les antimigraineux preventifs

Les antimigraineux préventifs sont ceux qui s'opposent à la vasodilatation induite par les récepteurs sérotoninergiques exposés ci-dessus. Ils inhibent différents types de récepteurs sérotoninergiques, notamment 5-HT₂, et sont généralement également antihistaminiques et sédatifs. Ce sont les :

- Pizotifène (SANMIGRAM®)

- Oxétorone (NOCERTONE®)

- Méthysergide (DÉSERNIL-SANDOZ®)

Le méthysergide, en raison de ses effets indésirables (vasoconstriction, fibrosesrétropéritonéales entraînant une obstruction des voies urinaires) est réservé au traitement préventif des migraines rebelles aux autres médicaments chez l'homme, pour un traitement d'une durée inférieure à six mois.

Enfin, l'ergotamine et la dihydroergotamine sont aussi des antimigraineux préventif, mais ils ont un statut différent des autres molécules parce que :

- Ils sont agonistes et non pas antagonistes sérotoninergiques

- Ils sont aussi efficaces (dans 75% des cas pour l'ergotamine et dans 45% des cas pour

la dihydroergotamine) en tant qu'antimigraineux curatifs

- Ils sont aussi agonistes partiels alpha-adrénergiques.

▪

Les antimigraineux curatifs

Les antimigraineux de référence à utiliser en cas de crise sont les triptans. Alors que les antimigraineux préventifs sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques couplés aux Gq et aux Gs, les antimigraineux curatifs sont des agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques couplés aux Gi (5HT1 B, D et peut-être même F). Les triptans sont donc susceptibles de diminuer l'AMPc et ainsi de provoquer un antagonisme fonctionnel vis-à-vis des récepteurs couplés aux Gs. Ils sont de fait vasoconstricteurs. Très efficaces (succès thérapeutique chez 75% des patients), les triptans ont révolutionné la thérapeutique de la migraine (et de l'algie vasculaire de la face, une pathologie proche de la migraine). Les triptans sont:

- Sumatriptan (IMIGRANE®, IMIJECT®)

- Naratriptan (NARAMIG®)

- Zolmitriptan (ZOMIG®, ZOMIGORO®)

- Elétriptan (RELPAX®)

• Effets indésirables

Les ISRS ont un effet anorexigène (d'intensité variable selon la molécule concernée) qui peut entraîner une perte de poids, voire être à l'origine de nausées, de nervosité et d'insomnie.

A dose très excessive, il peut se mettre en place un tableau clinique connu sous le nom de « syndrome sérotoninergique ». Ce syndrome a été décrit chez l'animal et chez l'homme après administration de médicaments sérotoninomimétiques directs ou indirects, à doses élevées et souvent en association avec d'autres médicaments comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase et le lithium. Ce syndrome se traduit par divers symptômes psychiques, moteurs et végétatifs. Il résulterait d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques de type 5-HT1A. Son traitement comporte l'arrêt immédiat des médicaments en cause, et, si nécessaire, l'administration d'un antagoniste sérotoninergique non spécifique.

➤ Place de la sérotonine dans le SNE

La sérotonine est le neurotransmetteur principal du SNE. La majeure partie de la sérotonine du tube digestif est produite par les cellules entérochromaffines. De façon simplifiée, les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans le fonctionnement du SNE sont :

- 5HT3 : localisés notamment sur l'extrémité des fibres sensibles extrinsèques (vagales et splanchniques),

- 5HT4 (et 5HT3) : localisés notamment sur les fibres sensibles intrinsèques (SNE).

- **Utilisation des ligands serotoninergiques et leurs effets digestifs**

Les setrons : antagonistes selectifs 5HT3 antinauseux

Les antagonistes 5HT3 empêchent la sérotonine libérée par les parois digestives de se fixer sur les extrémités des fibres sensibles extrinsèques et s'opposent ainsi à la nausée et aux vomissements induits par les anticancéreux.

Ces médicaments sont tous disponibles sous forme orale ou injectable:

Ondansétron (ZOPHREN®)

Granisétron (KYTRIL®)

Tropisétron (NAVOBAN®)

Dolasétron (ANZEMET®)

Les agonistes 5HT4 et 5HT3 favorisent le transit intestinal

Les agonistes 5HT4 et 5HT3 sont susceptibles d'augmenter le transit et les sécrétions muqueuses mais aussi les sensations douloureuses. Les agonistes 5HT4 sont particulièrement efficaces au niveau de l'oesophage avec un effet antireflux par stimulation de la motricité. C'est le cas par exemple du cisapride (PREPULSID® : qui n'est plus utilisé en première intention à cause du risque d'effets secondaires de type arythmies cardiaques).

Remarque :

Parce que les neurotransmetteurs du cerveau sont presque tous également présents dans l'intestin, les médicaments définis pour agir sur les synapses du cerveau sont susceptibles d'avoir aussi des effets au niveau de l'intestin.

2.7.3.2.Ligands aminergiques non selectifs

Plusieurs familles de molécules dont les effets thérapeutiques sont attribués à leur affinité élevée pour les récepteurs d'une monoamine différente de la sérotonine possèdent en parallèle une affinité importante pour les récepteurs de la sérotonine.

- **Ligands mixtes Dopaminergiques/serotoninergiques**

Les neuroleptiques atypiques et les neuroleptiques cachés :

- **Neuroleptiques atypiques**

Les neuroleptiques atypiques constituent le traitement de choix de la schizophrénie (clozapine, risperidone...), l'essentiel de leurs propriétés thérapeutiques relève de leur effet antagoniste D2-like. Ils présentent en outre une forte affinité pour les 5HT2, ce qui les différencie des neuroleptiques typiques (chlorpromazine, halopéridol...).

- **Neuroleptiques cachés**

Les neuroleptiques cachés sont les antagonistes D2-like utilisés pour leurs effets périphériques (anti-émétiques) non dénués d'effets centraux (neuroleptiques, antipsychotiques), par exemple la métopimazine ou l'alizapride. Ces molécules ont également une affinité importante pour les récepteurs 5HT.

➤ **Ligands mixtes histaminergiques/serotoninergiques : les orexigènes**

Plusieurs orexigènes ont des propriétés antagonistes mixtes histaminergiques et sérotoninergiques :

Cyproheptadine (PERIACTINE®)

Doxylamine (MEREPRINE®)

2.8. Transmission glutamatergique

2.8.1. Le glutamate neuromédiateur

2.8.1.1. L'équilibre glutamate/GABA

On classe les acides aminés intervenant en tant que neuromédiateurs selon leur effet postsynaptique : excitateurs ou inhibiteurs.

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du SNC et serait le neuromédiateur de près de 50% des neurones centraux tandis que le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur et serait le neuromédiateur d'environ 40% de ces neurones. Un équilibre entre les deux types de transmission est garant du maintien des fonctions du SNC, les effets inhibiteurs du GABA contrebalançant les effets inhibiteurs du glutamate. Les deux neuromédiateurs agissent sur des récepteurs canaux et sur des RCPG. L'anesthésie générale s'obtient toujours en rompant cet équilibre glutamate/GABA via l'utilisation de ligands de leurs canaux ionotropes :

- Soit par des agonistes du GABA (barbituriques, propofol, alfaxalone...)
- Soit par des antagonistes du glutamate (dissociatifs : kétamine, tilétamine...)

2.8.1.2. Métabolisme du glutamate

➤ **Synthèse du glutamate**

Le glutamate est issu:

- Soit de la transamination de l' α -cétoglutarate (métabolite du cycle de Krebs mitochondrial) par une transaminase,
- Soit de la désamination oxydative de la glutamine par l'enzyme glutaminase.

Il est stocké dans les vésicules présynaptiques des neurones glutamatergiques grâce aux transporteurs vésiculaires VGLUT (Vesicular Glutamate Transporter).

➤ Recapture du glutamate

L'inactivation de tous les neuromédiateurs de type acide aminé se fait par recapture active via des transporteurs spécifiques, au niveau du neurone et surtout des cellules gliales. Dans le cas des acides aminés excitateurs, ces transporteurs sont dénommés par le sigle EAAT (pour Excitatory Amino Acid Transporter). La glutamine synthétase des cellules gliales métabolise le glutamate recapté en glutamine. La glutamine est ensuite exportée vers le milieu extracellulaires par les transporteurs membranaires SN (Système N) avant d'être importée dans le neurone présynaptique par les transporteurs SA (Système A : ces systèmes sont des groupes de transporteurs impliqués spécifiquement dans le transport cellulaire des acides aminés). La glutamine régénère le stock de glutamate présynaptique. Ce processus cellulaire est dénommé « cycle glutamate/glutamine ». Un processus semblable intervient dans le métabolisme du GABA.

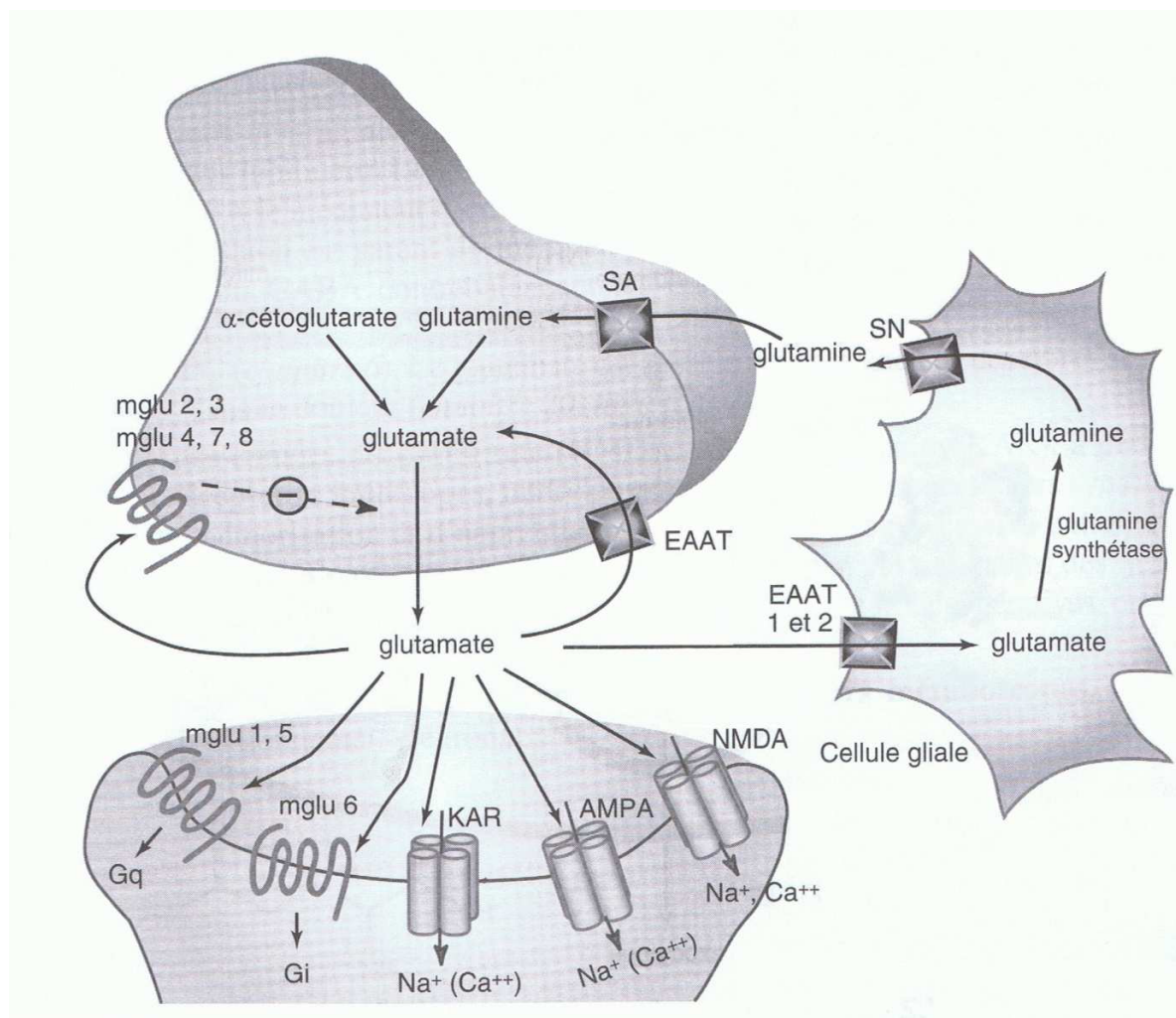


Figure 19 : La synapse glutamatergique**2. 8.2. Les récepteurs glutamatergiques****2.8.2.1. Les récepteurs canaux du glutamate : iGluR****➤ Classification des iGluR**

Les récepteurs glutamatergiques ionotropiques sont dissociés en 3 types : NMDA, AMPA et KA, en fonction de leur affinité pour un ligand préférentiel. Les canaux NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) reconnaissent spécifiquement le NMDA (dérivé synthétique du glutamate).

Les canaux AMPA (Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxasol propionique) reconnaissent préférentiellement l'AMPA (bien qu'ils reconnaissent également dans une moindre mesure le KA). Les canaux KA (Kainate) reconnaissent préférentiellement le kainate (bien qu'ils reconnaissent également dans une moindre mesure l'AMPA). Ce sont tous les trois des canaux cationiques mais les NMDA sont préférentiellement perméables au Ca^{2+} tandis que les AMPA et les KA sont préférentiellement perméables au Na^{+} .

Tableau 29 : Pharmacologie des iGluR à l'origine de leur classification

Type de iGluR	iGluR NMDA	iGluR AMPA	iGluR KA
Agoniste	NMDA	AMPA	Kainate
Antagoniste Compétitif	D-AP5	CNQX	CNQX
Antagoniste non compétitif	CPP	GYKI 53655	-

➤ Structure des iGluR**• Les SU des iGluR****Structure des iGluR**

Les récepteurs glutamatergiques ionotropiques sont tous des tétramères, chacune des quatre sous-unités comprenant trois domaines en hélice α transmembranaires ainsi qu'une boucle réentrant dans la membrane, située entre les deux premières hélices.

La liste des sous-unités connues ainsi que leur assemblage au sein de chaque type de canal sont résumés dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Structure des iGluR

Récepteur	AMPA	KA	NMDA
Structure	Homo ou hétérotétramère	Homo ou Hétérotétramère	Hétérotétramère Obligatoire
SU (dénomination ancienne)	GluR1-4	GluR5-7 et KA1-2	NR1, NR2A-D, NR3A-B
SU (dénomination actualisée)	GluA1-4	GluK1-5	GluN1, GluN2A-D, GluN3A-B
Ligands	4 glutamates	4 glutamates	2 glutamates 2 glycines ou 2 D-sérines

Particularités des NMDA :

Les récepteurs NMDA sont véritablement différents des deux autres types de iGluR, aussi bien dans leur structure que dans leur fonctionnement. Du point de vue structural, ce sont des hétérotétramères formés :

- Obligatoirement de 2 SU GluN1, fixant la glycine ou la D-sérine
- Et de 2 SU fixant le glutamate, le plus souvent appartenant aux GluN2.

NR1 et NR2 forment un dimère, et l'association de deux dimères forme le canal tétramérique. Il est assez déroutant de retrouver la glycine, neurotransmetteur inhibiteur, sur un canal récepteur au glutamate, neurotransmetteur excitateur. Cela donne une idée de toute la subtilité de la régulation neuronale. Sur les canaux NMDA, le glutamate est bien l'agoniste principal : la glycine joue en fait le rôle de co-agoniste (d'ailleurs les canaux NMDA ne se retrouvent que dans les synapses glutamatergiques, jamais dans les synapses glycinergiques). Ce rôle deco-agoniste du glutamate peut également être joué par la D-sérine. Les acides aminés sont des molécules chirales et normalement tous les acides aminés de l'organisme sont sous forme L.

Dans le cerveau cependant, la sérine peut être transformée de L en D grâce à une enzyme des cellules gliales : la sérine-racémase. Puisque les deux glutamates et les deux D-sérines sont nécessaires à l'ouverture du canal NMDA, ce serait ainsi les cellules gliales qui réguleraient le fonctionnement de ces synapses glutamatergiques.

Concrètement, la D-sérine reste fixée sur le domaine agoniste des GluN1 et détermine, en fonction de sa concentration, le nombre de canaux NMDA susceptibles de répondre à une stimulation par le glutamate. Ces deux ligands ont des cinétiques sans commune mesure puisque les vagues gliales de D-sérines varient à l'échelle de la journée, de la semaine ou du mois alors que le glutamate neuronal est libéré et dissipé en quelques millisecondes.

2.8.2.3. Rôles des iGluR

➤ Rôles des récepteurs AMPA et NMDA

Les récepteurs AMPA et NMDA sont postsynaptiques, localisés principalement au niveau somato-dendritiques des neurones centraux. Les récepteurs AMPA sont les principaux médiateurs de la transmission synaptique glutamatergique rapide. La dépolarisation rapide entraînée par leur stimulation favorise la dépolarisation plus lente des récepteurs NMDA. Les récepteurs NMDA sont actifs dans des conditions d'activité soutenue, lorsque la membrane est suffisamment dépolarisée pour lever le bloc Mg^{2+} . Leur activation entraîne une entrée massive de Ca^{2+} . L'entrée de calcium dans la cellule, caractéristique de la stimulation des NMDA, entraîne la stimulation de la CAM-kinase (protéine kinase activée par le couple calcium-calmoduline), impliquée dans le phénomène de Potentialisation à Long Terme (LTP).

2.8.3. Les ligands glutamatergiques

Les ligands glutamatergiques sont séparés en ligands des iGluR et ligands des mGluR. Parmi

les ligands des iGluR, les seuls ayant une réelle utilité clinique appartiennent aux ligands des NMDA, c'est pourquoi les ligands des récepteurs AMPA et KA ne seront pas abordés.

2.8.3.1.Ligands des iGluR NMDA

Les ligands des NMDA se partagent en :

- Compétitifs : agonistes et antagonistes,
- Non compétitifs : modulateurs allostériques, positifs ou négatifs.

On distingue également les ligands endogènes des ligands de synthèse. Parce que les antagonistes des NMDA de synthèse n'ont aucune utilité clinique, ils ne seront pas non plus abordés dans cette étude (il n'existe pas d'antagoniste naturel des NMDA connu). Seront donc développés successivement :- Les agonistes (et co-agonistes) NMDA- Les modulateurs allostériques endogènes NMDA- Les modulateurs allostériques de synthèse NMDA.

Tableau 31: Ligands glutamatergiques des récepteurs iGluR NMDA

Ligands glutamatergiques		Naturels/endogènes	De synthèse
NMDA			
Compétitifs	Agonistes	Agonistes vrais : - L-glutamate - L-aspartate Co-agonistes : - Glycine - D-sérine	NMDA
	Antagonistes	(inconnus)	- (pas d'utilité clinique)
Non Compétitifs	Modulateurs allostériques positifs	« Phosphorylation » Polyamines Neurostéroïdes	-(?)

	Modulateurs allostériques négatifs	Mg ²⁺ Zn ²⁺ H ⁺ Polyamines Neurostéroïdes	Anesthésiques : - Phencyclidine - Kétamine - Tilétamine - Protoxyde d'azote Autres : - Amantadine - Mémantine - Dextrométhorphan - Ifenprodil
--	--	--	--

➤ **Agonistes et co-agonistes NMDA :**

• **Agonistes NMDA**

Le NMDA est l'agoniste éponyme des récepteurs NMDA, c'est-à-dire l'agoniste synthétique de référence. Il n'a pas d'intérêt thérapeutique.

Les agonistes endogènes des récepteurs NMDA se fixent à l'extrémité N-terminale des deux sous-unités NR2. Si l'agonistes endogènes physiologique des récepteurs NMDA est sans conteste le L-glutamate, le L-aspartate est lui considéré comme un agoniste endogène potentiel, d'où l'expression « acides aminés excitateurs » pour les regrouper tous deux. L'ampleur du rôle physiologique du L-aspartate sur les récepteurs NMDA est peu définie, mais on sait que le L-aspartate est inactif sur les récepteurs AMPA et KA.

• **Co-agonistes NMDA**

Les co-agonistes, endogènes, nécessaires à l'ouverture du canal NMDA, se fixent sur l'extrémité N-terminale des deux sous-unités NR1. Le co-agoniste physiologique est la glycine (ou glycofolle). Il faut noter que la liaison de la glycine au récepteur NMDA est insensible à la strychnine, contrairement à l'effet antagoniste de la strychnine sur les

récepteurs de la glycine GlyR (à perméabilité anionique) .La D-sérine est également agoniste du site de liaison de la glycine sur les récepteurs NMDA.

➤ **Modulateurs allostériques**

• **Modulateurs allostériques endogènes**

Diverses molécules endogènes régulent finement l'activité des récepteurs NMDA de façon non compétitive avec leurs agonistes et co-agonistes :- Des ions : Mg^{2+} , Zn^{2+} , H^+ , qui sont plutôt des modulateurs négatifs,- Des kinases, dont les phosphorylations (principalement par PKA et PKC) sont plutôt des modulateurs positifs,

- Des protéines et des hormones : les polyamines et les neurostéroïdes, qui modulent l'activité des récepteurs NMDA dans les deux sens.

Les ions Mg^{2+} exercent un blocage volto-dépendant des récepteurs NMDA qui, au potentiel de repos, sont obstrués par cet ion. C'est la dépolarisation membranaire, notamment par les récepteurs AMPA, qui permet la levée du blocage des NMDA par Mg^{2+} en délogeant cet ion du pore canalaire.

• **Modulateurs allostériques de synthèse**

Tous les modulateurs allostériques de synthèse présentés ci-après sont des modulateurs négatifs des récepteurs NMDA. Le mécanisme de cette inhibition des NMDA n'est pas commun entre ces divers inhibiteurs.

Modulateurs allostériques de synthèse à effet anesthésique

▪ **La phencyclidine**

La phencyclidine (ou PCP) inhibe les canaux NMDA de façon non compétitive, c'est-à-dire indépendamment de la concentration en agonistes. En effet, son site de liaison au récepteur, appelé site PCP, se trouve à l'intérieur du canal ionique même : elle s'oppose donc au rôle physiologique du glutamate en obstruant le canal, ce qui empêche les cations de passer, un peu comme le fait le Mg^{2+} au potentiel de repos, bien que Mg^{2+} se situe à un endroit différent du PCP dans le pore ionique (Mg^{2+} est plus petit et s'enfonce plus à l'intérieur du canal). Bien que décrite initialement comme anesthésique général, ses effets psychotropes hallucinogènes puissants ont menés à un usage détourné par les toxicomanes, avec une double dépendance physique et psychique. Elle produit des effets proches de la schizophrénie, ce qui est d'ailleurs compatible avec l'effet agoniste D2 de la phencyclidine récemment montré.

▪ **La ketamine**

La kétamine (en médecine vétérinaire : IMALGENE®, CLORKETAM®) est un dérivé analogue de la phencyclidine, doté d'un mécanisme d'action similaire sur les récepteurs NMDA (inhibition non compétitive par liaison au site PCP) et sur les récepteurs D2 de la dopamine (agoniste). La kétamine est aussi utilisée comme anesthésique général et détournée par les toxicomanes. Cette molécule relativement ancienne a récemment fait l'objet d'un regain d'intérêt, notamment par :

- Son effet stimulateur cardiovasculaire : la kétamine provoque le relargage accru de catécholamines par excitation du système sympathique au niveau central, qui fait désormais parfois l'utiliser en médecine humaine pour certaines anesthésies de patients à risque (nourrissons, traumatisés...),
- Son effet anti-hyperalgique efficace à cause de l'implication des récepteurs NMDA dans le message nerveux responsable du phénomène d'hyperalgie.

La kétamine a de nombreux effets sur de multiples organes, qui seront détaillés en troisième partie de cette étude, dans la sous-partie qui lui est consacrée.

▪ **La tilétamine**

La tilétamine est aussi un dérivé de la phencyclidine, aux propriétés relativement similaires à la kétamine. Elle n'est utilisée qu'en médecine vétérinaire, associée à une benzodiazépine (zolazépan) dans une même spécialité injectable (ZOLETIL®).

▪ **Le protoxyde d'azote : N2O**

Le protoxyde d'azote est un gaz qui, administré seul, n'a qu'un effet sédatif : l'état de conscience est conservé. Il perturbe néanmoins le psychisme d'où son surnom de gaz hilarant. Il est utilisé en association pour une anesthésie générale balancée, à laquelle il apporte une composante anxiolytique et amnésiante. Au niveau moléculaire, il inhibe lui aussi le fonctionnement des récepteurs NMDA, mais selon un mécanisme différent de la phencyclidine ou de la kétamine.

Modulateurs allosteriques de synthèse d'intérêt thérapeutique autre

Puisque l'activité excessive des récepteurs NMDA est supposée associée à divers processus pathologiques comme par exemple l'ischémie cérébrale, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou encore les états de douleurs chroniques neurogènes, divers ligands visant à réduire l'activité des récepteurs NMDA ont été élaborés dans l'espoir d'y trouver une réponse thérapeutique.

Ces ligands se lient à divers sites des récepteurs NMDA. Ils présentent hélas deux inconvénients majeurs : ils ne sont pas spécifiques des récepteurs NMDA et possèdent de

nombreux effets secondaires liés au blocage des récepteurs NMDA : hallucination, sédation...

- **Amantadine**

L'amantadine diminue l'activité des récepteurs NMDA en bloquant son canal ionique intrinsèque. Son mécanisme d'action est somme toute assez semblable à celui de la kétamine, mais à la différence de cette dernière l'amantadine peut s'administrer par voie orale. Elle est actuellement indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson, car elle contribue à potentialiser l'effet de la L-DOPA.

- **Memantine**

La mémantine (EBIXA®), analogue structural de l'amantadine, bloque elle aussi le canal intrinsèque des récepteurs NMDA. Elle est indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, malgré l'implication des récepteurs NMDA dans la mémoire, car elle contribue à diminuer l'effet apoptotique de l'excès de glutamate sur les neurones. La mémantine possède également un effet agoniste D2 qui pourrait contribuer à ses effets thérapeutiques. Cependant, les effets thérapeutiques de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer sont considérés comme très modestes (comme ceux d'ailleurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase).

- **Dextrométhorphan**

De structure morphinique, le dextrométhorphan ne se lie cependant pas aux récepteurs de la morphine et est dépourvu d'effets dépresseurs respiratoires. A faible dose (10 à 30 mg/kg), il est doté de propriétés antitussives. A forte dose (35 à 45mg/kg), il présente un effet antalgique attribué au blocage des récepteurs NMDA du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), impliqués dans les voies de la douleur.

- **Ifenprodil**

L'ifenprodil est un antagoniste allostérique des récepteurs NMDA. Il est également antagoniste α -adrénergique, dopaminergique et sérotoninergique (son indication thérapeutique en tant qu'anti-ischémique ne relève pas de son effet sur les récepteurs NMDA mais de son effet sur les récepteurs α vasculaires par vasodilatation périphérique).

- **Bilan des principes actifs influant sur les iGluR**

Les iGluR représentent un système de transmission neuronale tellement répandu qu'influer dessus provoque forcément des effets secondaires pléiotropes conséquents. Il semble qu'actuellement les systèmes de transmissions les plus concernés par les médicaments soient les systèmes les moins larges. Les iGluR sont pourtant des cibles très intéressantes et privilégiées par la recherche actuelle car ces canaux sont impliqués dans de nombreuses

pathologies. Il n'est pas encore exclu d'influer un jour sur le système glutamatergiques mais cela passera forcément par le développement d'agonistes et d'antagonistes très spécifiques d'une SU précise d'un canal précis.

2.8.3.2.Ligands des mGluR

Les ligands des récepteurs mGluR sont surtout proposés comme potentiels anxiolytiques. Les mécanismes sous-jacents de l'effet anxiolytique des antagonistes des mGluR ne sont pas encore déterminés. Le concept de base est parti du principe suivant : les benzodiazépines(GABA agonistes) ayant un effet anxiolytique.

➤ **Antagonistes des mGluR du groupe I (mGluR 1 et 5)**

• **Fenobam**

Les antagonistes des mGluR du groupe I, et particulièrement les antagonistes de mGluR5, produisent un effet anxiolytique et antidépresseur démontrés par des essais pré-cliniques chez l'homme. Le fénobam est un antagoniste sélectif et puissant de mGluR5, qui agit en tant que modulateur allostérique négatif. Des essais cliniques ont montré qu'il possède des effets anxiolytiques et antinociceptifs à la dose de 30mg/kg [48]. L'effet anxiolytique du fénobam est puissant, autant voire plus que celui des benzodiazépines. Néanmoins, des défauts d'apprentissages ont également été mis en évidence à cette dose, ce qui indique que les effets bénéfiques et les effets secondaires du fénobam apparaissent hélas à des doses similaires. Ses effets secondaires sur le psychisme et la mémoire ne sont pas encore assez bien connus pour en faire une spécialité : ce médicament est encore actuellement en cours d'étude.

• **Acamprosate**

La taurine est un acide aminé de structure proche de celle du GABA. Les données de la littérature concernant les rôles possibles de la taurine comme médiateur sont moins précises que celles qui concernent le GABA, mais on sait qu'elle favorise la pénétration des ions Cl⁻ à l'intérieur des cellules, ce qui augmente leur polarisation. La taurine a de fait des effets de type GABA, notamment un effet antiépileptique qui est renforcé en présence de zinc. Il n'y a pas à l'heure actuelle de médicament dont le mécanisme d'action principal soit une modulation de la synthèse ou de la libération de taurine. La taurine elle-même n'est pas non plus commercialisée. Cependant, un de ses dérivés, l'acamprosate ou acétylhomotaurinate, est actuellement utilisé dans le traitement de la dépendance alcoolique et plus précisément dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant car il réduit l'appétence pour l'alcool (AOTAL®).

➤ **Ligands des mGluR du groupe II (mGluR 2 et 3)**

Les ligands des mGluR du groupe II sont également en cours d'étude en tant qu'anxiolytiques. D'un certain côté, il est logique que les agonistes des mGluR du groupe II aient des propriétés anxiolytiques puisque les récepteurs mGluR 2 et 3 sont présynaptiques et que leur stimulation diminue la libération de glutamate dans la synapse. D'un autre côté, force est de constater que les antagonistes des mGluR du groupe II sont également anxiolytique, et ce probablement en raison de leurs localisations diversifiées dans le cerveau et de leur implication dans des régulations variées et complexes. De tous les ligands des récepteurs mGluR, les agonistes du groupe 2 semblent être ceux avec le plus grand potentiel thérapeutique et la meilleure innocuité, c'est pourquoi ils sont déjà en phase 3 d'essais cliniques dans le traitement de l'anxiété.

➤ **Ligands des mGluR du groupe III (mGluR 4, 6, 7 et 8)**

Les ligands des mGluR du groupe 3, aussi bien agonistes qu'antagonistes, ont également été investigués en tant qu'anxiolytiques et antidépresseurs potentiels, mais les essais en sont encore au premières démarchent .

2.9. Transmission GABAergique

Les récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (ou GABA) sont largement distribués dans le SNC. Le GABA ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique (ce qui implique d'ailleurs que le rôle de neurotransmetteur ne peut être accompli que par le GABA présent et relargué par les neurones et non pas par celui apporté par l'alimentation). Plus récemment il a été montré chez le rat que les gènes de certains récepteurs du GABA (les récepteurs métabotropes du GABA, dits GABA-B) sont transcrits dans plusieurs organes périphériques (mise en évidence de l'ARNm), et traduits au moins dans les testicules (mise en évidence du récepteur protéique). Il se pourrait que le GABA soit ubiquitaire. On restreindra néanmoins ici l'étude au rôle du GABA au sein du SNC exclusivement. La plupart des neurones GABAergiques sont des interneurones courts, qui modulent les transmissions de nombreux autres neurones (Il existe quelques rares neurones GABAergiques longs comme par exemple les cellules de Purkinje du cervelet ou certains neurones nigrostriataux...).

Le cerveau fonctionne selon un équilibre GABA/glutamate, qui est parfois rompu spontanément, pathologiquement, en faveur du glutamate excitateur et provoque la crise convulsive. Le traitement passe alors par l'administration de ligands agonistes (au sens large)

GABAergiques. La rupture de l'équilibre GABA/glutamate ne se fait jamais spontanément en faveur du GABA, et pour cause : le glutamate est le principal précurseur du GABA. On peut en revanche provoquer cette rupture d'équilibre en faveur du GABA lors de la sédation aux benzodiazépines ou de l'anesthésieaux barbituriques par exemple.

2.9.1. Metabolisme du GABA

2.9.1.1. Biosynthese et stockage vesiculaire

➤ Biosynthese

Le GABA est synthétisé dans le cytoplasme neuronal par décarboxylation du glutamate sous l'influence d'une enzyme, la glutamate-décarboxylase (ou GAD : Glutamic AcidDecarboxylase), et de son cofacteur, le phosphate de pyridoxal (ou vitamine B6 ; noter que la vitamine B6 stimule la GAD et est à ce titre indiquée dans le traitement de l'épilepsie).

Le glutamate peut provenir lui-même de deux précurseurs :

- L' α -cétoglutarate, issu du cycle de Krebs,
- La glutamine, issue du cycle glutamate/glutamine effectué entre les neurones et les cellules gliales.

➤ Stockage vesiculaire

Le stockage vésiculaire du GABA est assuré par les transporteurs VGAT (Vesicular GABATransporter), à 10 hélices transmembranaires. Ces transporteurs assurent également le stockage vésiculaire de la glycine dans les neurones glycinergiques et les neurones mixtes GABA/glycine.

2.9.1.2. Recapture et catabolisme

➤ Recapture

Une fois que le GABA est libéré dans la fente synaptique et exerce son effet sur ses récepteurs, il est recapté par des transporteurs spécifiques, situés sur la membrane plasmique des neurones ou des cellules gliales, appelés GAT (GABA Transporter). Cette recapture met fin à l'effet du GABA. Quatre types de GAT ont été identifiés : GAT 1 à 4. Ce sont tous des transporteurs à 12 hélices transmembranaires. GAT 1 et 4 sont plus exprimés au niveau des neurones alors que GAT 2 et 3 sont plus exprimés au niveau des cellules gliales. La tiagagine inhibe les GAT et augmente par conséquent la concentration de GABA dans la fente

synaptique : il s'agit de l'une des molécules antiépileptiques les plus récentes. Le maintien du taux de GABA mobilisable (GABA vésiculaire présynaptique) dépend plus du GABA recapté par les transporteurs membranaires GABA-T que du GABA synthétisé dans le cytoplasme neuronal.

➤ **Catabolisme**

Après recapture (neuronale ou gliale), le GABA est dégradé dans les mitochondries par la GABA-Transaminase (GABA-T) en succinate semi-aldéhyde (SSA), lui-même dégradé par la SSA-Déshydrogénase (SSADH) en succinate, qui peut alors réintégrer le cycle de Krebs. La vigabatrine inhibe la GABA-T et ralentit par conséquent la dégradation de GABA : cette molécule est donc également indiquée dans le traitement de l'épilepsie.

2.9.1.3. Compartimentalisation du métabolisme du GABA

➤ **Compartimentalisation intracellulaire**

Les diverses étapes de synthèse et de dégradation du GABA (formant ce que l'on appelle le « shunt » du GABA, entre l' α -cétoglutarate et le succinate) n'ont pas lieu dans le même compartiment cellulaire, ce qui suggère l'existence d'une régulation très fine de ces étapes. En effet, la GAD est localisée dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales tandis que la GABA-T est mitochondriale (neuronale ou gliale).

➤ **Compartimentalisation intercellulaire**

La dégradation du GABA aurait lieu préférentiellement dans les mitochondries des cellules gliales plutôt que dans celles des terminaisons présynaptiques. Or, la synthèse et la libération de GABA par les neurones consomme beaucoup d' α -cétoglutarate. Cette perte devrait théoriquement être compensée par la synthèse *de novo* de composés intermédiaires du cycle de Krebs (cette compensation s'appelle « l'anaplérose »). Cependant, les neurones possèdent trop peu de pyruvate-carboxylase (une enzyme anaplérotique) pour compenser effectivement la fuite d' α -cétoglutarate. Celle-ci est donc finalement compensée par l'apport de précurseurs (notamment la glutamine) à partir des astrocytes, grâce au cycle glutamate/glutamine, ce qui souligne une fois encore toute l'importance des échanges entre les neurones et la glie.

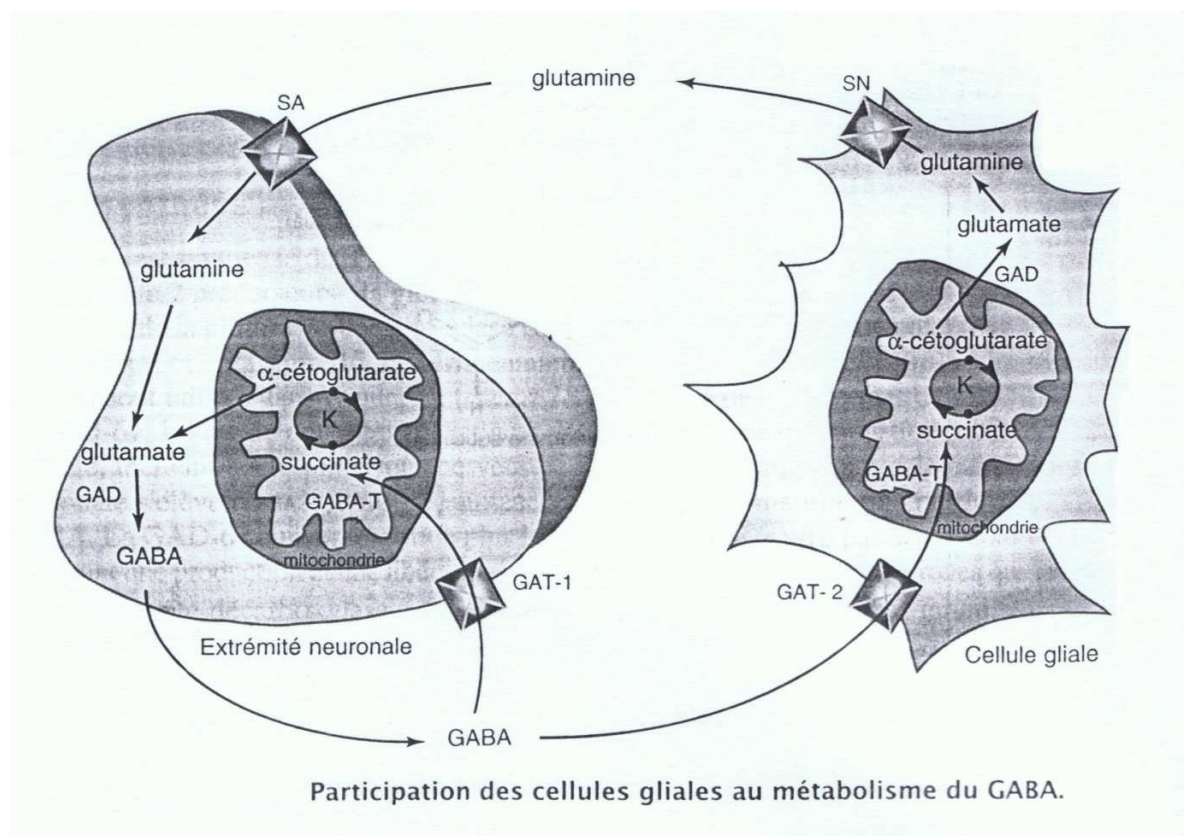


Figure 20 : Participation des cellules gliales au métabolisme du GABA

2.9.2. Récepteurs du GABA et rôles physiologiques

Le GABA active 3 familles de récepteurs (GABA-A, B et C) :

- A et C sont des récepteurs ionotropes de type canaux anioniques (chlorure et hydrogénocarbonate principalement)
- B est un récepteur métabotrope de type RCPG, couplé aux G_i/o .

2.9.2.1. Récepteurs du GABA et signalisations associées

➤ Récepteurs ionotropes : GABA-A et GABA-C

• Structure

Les récepteurs GABA ionotropiques appartiennent à une superfamille de récepteurs canaux : la superfamille pentamérique, encore appelée la superfamille des récepteurs Cys-Loop. La structure moléculaire des récepteurs GABA-A correspond à 5 sous-unités (ou monomères) protéiques formant un canal ionique central. Une sous-unité protéique est elle-même constituée de 400-450 acides aminés, répartis en une extrémité N-terminale extracellulaire relativement longue, 4 domaines transmembranaires en α -hélices (TM1 à TM4) et une courte extrémité C-terminale extracellulaire. La boucle extracellulaire entre TM2 et TM3 est courte alors que la boucle intracellulaire entre TM3 et TM4 est longue et comporte plusieurs sites de

phosphorylation. Le canal chlore (ou canal intrinsèque) est formé par les segments TM2 des cinq sous-unités .

Les différents récepteurs GABA ionotropes sont des complexes pentamériques pouvant contenir de nombreux types de sous-unités, dont certains ont plusieurs isoformes :

- Six sous-unités α ($\alpha 1$ à $\alpha 6$)
- Trois sous-unités β ($\beta 1$ à $\beta 3$)
- Trois sous-unités γ ($\gamma 1$ à $\gamma 3$)
- Une sous-unité δ
- Une sous-unité ϵ
- Une sous-unité π
- Et trois sous-unités ρ ($\rho 1$ à $\rho 3$).

A ces différents types de sous-unités et à leurs éventuelles isoformes il faut ajouter des variants obtenus par épissage alternatif : le nombre potentiel de récepteurs GABA ionotropes différents est gigantesque.

- **Classification des récepteurs GABAergiques ionotropes**

On distingue principalement 3 groupes de récepteurs GABA ionotropes, caractérisés non seulement physiquement par leur constitution en monomères mais également pharmacologiquement par leur sensibilité à la bicuculline (alcaloïde antagoniste compétitif GABA des canaux ionotropes) et/ou aux benzodiazépines (modulateurs allostériques positifs des canaux ionotropes).

Tableau 32 : Classification des récepteurs GABA ionotropes

Canaux GABA	Sous-unités	Sensibilité à la	Sensibilité aux
Ionotropes	constitutives	Bicuculline	benzodiazépines
GABA-A1 à A6	$(\alpha)2(\beta)2\gamma$	Oui	Oui
GABA-A0	$(\alpha)2(\beta)2\delta$ ou $(\alpha)2(\beta)2\epsilon$	Oui	Non
GABA-A0r =	$(\rho)5$	Non	Non

GABA-C			
--------	--	--	--

➤ **Récepteurs metabotropes : GABA-B**

• **Structure**

Les récepteurs GABA-B sont tous des RCPG, donc des récepteurs à 7 domaines transmembranaires en hélices α . Les récepteurs metabotropes du GABA ont beaucoup en commun avec les récepteurs metabotropes du glutamate :

- Ils appartiennent à la famille 3 de cette superfamille : ces RCPG se caractérisent par leur très longue extrémité N-terminale, extracellulaire, au niveau de laquelle se trouve le site agoniste,
- Ils fonctionnent en dimère.

En effet les récepteurs GABA-B sont codés par deux gènes distincts correspondant aux protéines GABA-B1 et GABA-B2 (comprenant chacune plusieurs isoformes) : les récepteurs GABA-B sont sous forme d'hétérodimères B1/B2.

• **Signalisation**

Les récepteurs GABA-B sont principalement des RCPG couplés aux protéines Gi/o. Leurs séquences de signalisation passent donc essentiellement par l'inhibition de l'adénylate cyclase (diminution de l'AMPC). Cela provoque au niveau présynaptique une diminution de l'exocytose de neuromédiateurs et au niveau postsynaptique une diminution des potentiels d'action, exactement comme le font les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques. transmission adrénergique), sauf que tous les récepteurs GABA sont centraux (alors qu'il y a des $\alpha 2$ périphériques). Au bilan, au sein de la synapse GABAergique les récepteurs GABA-A sont plutôt postsynaptiques et les récepteurs GABA-B plutôt présynaptiques.

2.9.2.2. Principaux rôles physiologiques du GABA

➤ **Un neuromédiateur inhibiteur**

Chez les mammifères adultes, le GABA est le neuromédiateur inhibiteur par excellence, et ce à travers les effets de tous ses récepteurs :

- Les récepteurs ionotropes GABA-A provoquent un court-circuit neuronal en perméabilisant la membrane au chlore, fixant ainsi le potentiel de membrane au niveau du potentiel d'équilibre du chlore, qui coïncide quasiment avec le potentiel de repos membranaire, ce qui empêche finalement la naissance des potentiels d'actions

- Les récepteurs métabotropes GABA-B, dont le couplage aux Gi/o inhibe de nombreuses voies de signalisation et engendre des effets moins intenses mais plus durables que les récepteurs GABA-A.

➤ **Regulation des fonctions centrales**

Le GABA est un neuromédiateur majeur et du SNC. Il régule à ce titre de nombreuses fonctions centrales, dont la liste reflète les effets des benzodiazépines :- Etat de contraction musculaire : myorelaxation- Etat d'anxiété : anxiolytique- Vigilance/sommeil : hypnotique- Mémoire : amnésiant Ces effets sont plus faciles à attribuer aux récepteurs GABA-A puisqu'ils sont reproductibles par administration de benzodiazépines, mais les récepteurs GABA-B peuvent également contribuer. Ces récepteurs sont moins connus mais on sait par exemple qu'ils contribuent à la myorelaxation des muscles squelettiques en inhibant la transmission réflexe au niveau de la moelle épinière.

➤ **Regulation respiratoire**

Le GABA ralentit la fréquence respiratoire de façon centrale (mais pas, ou peu, la fréquence cardiaque). Les ligands GABA-A, surtout le propofol, peuvent provoquer une apnée. Les ligands GABA-B s'opposent à la bronchoconstriction, probablement en inhibant la libération d'acétylcholine (pour mémoire l'acétylcholine contracte les muscles lisses via ses récepteurs muscariniques M3).

➤ **Developpement du cerveau**

Le GABA intervient dans le développement du cerveau et participe à la migration neuronale. Une activation excessive des récepteurs GABA-A (par l'alcool notamment, mais aussi les benzodiazépines ou les barbituriques...) par la femme enceinte, surtout au cours du troisième trimestre de gestation, provoque l'apoptose neuronale chez le fœtus responsable de malformations et de perturbation comportementale irréversibles.

➤ **Cas de l'ischémie cerebrale**

Lors d'ischémie cérébrale, les perturbations ioniques provoquent une activité glutamatergique exacerbée, aboutissant à un excès de calcium intracellulaire, toxique pour les neurones.

L'ischémie cérébrale provoque aussi une diminution des transmissions GABAergiques : il s'agit donc encore d'une situation pathologique où l'équilibre glutamate/GABA est perturbé.

De nombreuses recherches démontrent l'intérêt d'agir sur ce déséquilibre en stimulant les transmissions GABAergiques dans un but neuroprotecteur.

2.9.3. Ligands GABAergiques

2.9.3.1. Classification des ligands GABAergiques

Outre leur site de fixation pour le GABA, les récepteurs GABA-A sont caractérisés par la présence de sites topographiquement distincts de ceux du GABA, allostériques ou non, reconnus par des substances actives. L'étude des ligands GABAergique étant complexe, elle sera abordée selon une classification rigoureuse. La distinction GABA-A/B n'est pertinente qu'au sein des ligands à action directe puisque les indirects agissent forcément de façon non spécifiques sur tous les récepteurs du GABA augmentant ou en diminuant la quantité de GABA dans la synapse. De plus les modulateurs allostériques ne concernent que les récepteurs GABA-A : même si les récepteurs GABA-B sont sous forme de dimères, il n'existe pour l'instant pas de ligand connu pour les moduler de façon allostérique. Certaines cases de cette classification sont pour l'instant vides ou sans intérêt thérapeutique (cases grisées). On étudiera successivement les cases d'intérêt (cases en gras).

2.9.3.2. Agonistes/antagonistes GABA-A

Certains ligands sont dits « compétitifs », ce qui signifie qu'ils entrent en compétition avec le GABA pour le même site de fixation, dit « site agoniste ». D'autres ligands sont dits « non compétitifs » : ils activent ou inhibent le récepteur indépendamment du GABA, sur un site de liaison différent.

Remarque : Les seules substances connues pour l'instant pour être des agonistes ou des antagonistes des récepteurs GABA-A sont soit des toxiques, soit des réactifs d'intérêt expérimental : cette catégorie ne comporte pas de médicament de façon avérée.

➤ **Agonistes GABA-A**

- **Compétitifs**

L'agoniste de référence des récepteurs GABA-A est l'agoniste endogène : le GABA. Il n'agit qu'en présence de son co-agoniste : la glycine. Le plus connu des agonistes compétitifs du GABA pour les récepteurs GABA-A est le muscimol : il s'agit d'un alcaloïde extrait de champignons du type amanite tue-mouches (*Amanita muscaria* ou *Amanita pantherina*). Il est utilisé comme réactif pharmacologique et n'a aucune utilité thérapeutique.

- **Non compétitifs**

On suspecte les barbituriques d'être, en plus d'activateurs allostériques, des agonistes non compétitifs lorsqu'ils sont en très forte concentration (ils ouvriraient alors le canal intrinsèque. Il est possible également que le propofol agisse en partie par ce mécanisme.

- **Antagonistes GABA-A**

- **Compétitifs**

La bicuculline est un alcaloïde trouvé dans certaines plantes, antagoniste spécifique des récepteurs GABA-A. C'est donc un agent convulsivant. Le muscimol et la bicuculline sont les deux réactifs (agoniste et antagoniste compétitifs) de référence des récepteurs GABA-A.

- **Non compétitifs**

La picrotoxine, trouvée dans certaines plantes, est un antagoniste non compétitif des récepteurs GABA-A : elle se fixe sur un site différent du GABA, intra-canalair, ce qui explique bien que son action soit indépendante du GABA. La picrotoxine est en quelque sorte au canal des récepteurs GABA-A ce que la kétamine est au canal des récepteurs glutamatergiques NMDA. La picrotoxine est bien sûr également d'un agent convulsivant .

Remarque :

Le fipronil est un inhibiteur non compétitif du GABA qui inhibe l'entrée de chlorure dans les cellules des insectes mais peu ou pas dans celles des vertébrés. Cette inhibition de l'entrée de chlorure crée une dépolarisation cellulaire chez les insectes, qui les paralyse puis les tue. Le fipronil est utilisé en applications externes sous le nom de FRONTLINE® pour éradiquer les puces chez le chien et le chat et les tiques chez le chien.

2.9.3.3. Ligands allostériques positifs des récepteurs GABA-A

- **Etude générale**

- **Allostérie des récepteurs GABA-A**

Les agonistes à effet allostérique modulent la sensibilité du récepteur GABA-A à l'effet du GABA. Ils peuvent favoriser ou réduire l'effet du GABA, mais jusqu'à présent n'ont été retenus comme médicaments que ceux qui favorisaient l'effet du GABA. Ce sont

principalement les benzodiazépines, les barbituriques et certains stéroïdes :

- En présence de GABA, la liaison de ces substances sur leur site allostérique augmente en général la fréquence et/ou la durée d'ouverture du canal intrinsèque, ou canal chlore, potentialisant ainsi la réponse à la liaison du GABA ;
- En l'absence de GABA ces molécules sont par contre en général quasiment inactives (ce qui n'arrive jamais in vivo).

Il existe plusieurs sites modulateurs allostériques sur les récepteurs GABA-A. Les plus importants sont celui:

- Des benzodiazépines
- Des barbituriques
- Des neurostéroïdes (dont la progestérone)
- De l'alcool
- De l'étomidate.

- **Points communs et différences entre les différents ligands allostériques**

positifs des récepteurs GABA-A

Les substances concernées par le même mécanisme d'action, ici l'augmentation de la conductance au chlore, c'est-à-dire augmentation de la réponse GABAergique, possèdent des propriétés communes :

- Sédatives/hypnotiques
- Anxiolytiques
- Anticonvulsivantes/antiépileptiques
- Myorelaxantes (par effet central : inhibition des centres de contrôle moteur, sans altération de la coordination des mouvements)
- Amnésiantes.

Les différences observées entre les molécules sont néanmoins très importantes parce que leurs propriétés varient selon :

- Le sous-type de récepteur GABA-A impliqué : stoechiométrie des sous-unités, quantité, répartition topographique cérébrale... L'immense variabilité des récepteurs GABA-A élargit d'autant la variabilité des effets de leurs ligands ;
- La molécule considérée : les structures chimiques de ces molécules sont également très variées et supportent d'importantes différences en terme de pharmacodynamie

(affinité pour le récepteur, effet prédominant sur certaines structures cérébrales, limbiques, corticales etc...) et de pharmacocinétique (vitesse de passage dans le cerveau, durée d'action, élimination...).

Il faut souligner que les effets de la plupart des molécules ont été décrits bien avant de connaître leur mécanisme d'action.

- **Tolérance et dépendance**

Leurs plus grands inconvénients sont l'induction d'une tolérance et d'une dépendance.

La tolérance est la nécessité d'administrer une dose de plus en plus importante pour des effets similaires (sinon la réponse diminue au cours des administrations si la dose reste la même). Ce phénomène est attribué à la modulation de la transcription des gènes des diverses sous-unités.

des récepteurs GABA-A, induites notamment par la prise répétée.

Ces mêmes molécules créent aussi une dépendance (apparition de symptômes en cas d'arrêt brusque d'un traitement chronique), physique et psychique, supportée par des mécanismes complètement différents, dont l'implication de neurones dopaminergiques du système mésolimbique, et responsable d'un effet rebond comportant notamment l'insomnie, l'anxiété et myalgie, voire tremblements et convulsions.

Ces effets sont très variables d'une classe à l'autre et d'une molécule à l'autre. Ils sont plus importants avec les barbituriques et ont été responsables de leur déclin après une période d'utilisation massive. Ils existent aussi pour les benzodiazépines mais sont gérables par une utilisation raisonnée des molécules .

- **Benzodiazépines**

- **Caractéristiques moléculaires des benzodiazépines**

Les benzodiazépines sont des molécules basiques et lipophiles, formées par l'adjonction d'un cycle benzénique à un noyau diazépine.

- **Recepteurs des benzodiazépines**

Il existerait des benzodiazépines endogènes, appelées « endozépines », retrouvées surtout dans le cerveau et dans le sang. Peu de données sont disponibles à leur sujet, on ignore encore notamment leur voie de synthèse.

Les benzodiazépines, endogènes ou exogènes, peuvent jouer le rôle d'agonistes sur plusieurs récepteurs, comme les récepteurs GABA-A. Parallèlement, on trouve dans la littérature les termes de :

- CBR (Central Benzodiazepine Receptor)

- PBR (Peripheral Benzodiazepine Receptor)

Il s'agit de notions distinctes : les notions de CBR et PBR viennent d'analyses de binding montrant respectivement une fixation centrale et périphérique des benzodiazépines.

Le PBR est en fait un site de fixation mitochondriale en interaction avec le pore de perméabilité de transition. Le PBR est une protéine transmembranaire de 169 acides aminés (sans aucune analogie avec les récepteurs GABA) étroitement associée à un canal anionique voltodépendant (VDAC). Le PBR se situe principalement au niveau de la membrane externe mitochondriale des tissus périphériques et des cellules gliales, il intervient dans le contrôle du potentiel transmembranaire mitochondrial et jouerait un rôle dans l'apoptose, la stéroïdogénèse et la sécrétion de médiateurs inflammatoires. Il n'y a pas de corrélation entre les indications thérapeutiques des benzodiazépines et le PBR.

Le CBR est le site de fixation central des benzodiazépines et comprend donc principalement les récepteurs GABA-A. Il se pourrait qu'il existe des récepteurs centraux des benzodiazépines différents des récepteurs GABA-A, spécifiquement activés par des « endozépines », mais l'existence de cette voie de signalisation n'est encore pas prouvée.

On n'envisagera donc ici que l'étude de la fixation des benzodiazépines au niveau central aux récepteurs GABA-A.

- **Site de liaison des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A**

Des études relativement récentes ont montré la liaison centrale des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A, précisément au niveau de l'interface entre les sous-unités α et γ . Les benzodiazépines sont précisément des modulateurs positifs des récepteurs GABA-A1, 2, 3 et 5 : la liaison des benzodiazépines sur un récepteur GABA-A requiert la présence d'une sous-unité α (1, 2, 3 ou 5) et d'une sous-unité γ . La présence de la sous-unité γ est donc indispensable pour la reconnaissance du site modulateur par les benzodiazépines : les récepteurs qui en sont dépourvus (récepteurs GABA-A0 et GABA-C) sont insensibles aux benzodiazépines.

Le site de liaison des benzodiazépines est localisé au niveau du domaine extracellulaire. Il s'agit d'un domaine bien distinct du site de liaison du GABA (domaine agoniste) mais ces deux domaines sont homologues. Les benzodiazépines potentialisent le courant GABA-induit. On peut imaginer que la liaison d'une benzodiazépine influence la liaison du GABA au récepteur GABA-A en la favorisant. Les effets des benzodiazépines sur le canal GABA-A sont très faibles en l'absence de GABA (et donc très difficiles à détecter), mais il a pu être montré, par des expériences utilisant des récepteurs GABA-A mutés spontanément actifs en

l'absence de GABA, que les benzodiazépines agissent comme des co-agonistes non obligatoires, en déplaçant l'équilibre du « gating » (état du canal) vers l'état ouvert. Ce mécanisme d'action particulier est bien différent de celui des modulateurs allostériques anesthésiques généraux, que sont le propofol et l'étomidate.

- **Classification des benzodiazépines**

La classification des benzodiazépines est très vaste parce que ces molécules sont très utilisées, et ce pour deux raisons :

- A la différence des barbituriques, les benzodiazépines ne sont pas des inducteurs enzymatiques (des enzymes de la dégradation des médicaments), ce qui leur confère un avantage énorme,
- Certaines benzodiazépines, parmi le spectre de leurs cinq principaux effets (sédatives/hypnotiques, anxiolytiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes) ont un effet dominant, sans que l'on en connaisse précisément l'explication.

Benzodiazépines hypnotiques

L'effet sédatif des benzodiazépines favorise l'endormissement et prolongent la durée du sommeil. La qualité du sommeil obtenue sous benzodiazépines, sur le plan électroencéphalographique, est proche du sommeil naturel.

Cette caractéristique ne doit pas servir d'argument pour élargir leur prescription, car une utilisation prolongée entraîne une tolérance qui fait que leur effet hypnotique s'atténue (mais ne semble pas disparaître comme celui des barbituriques) ainsi qu'une dépendance rendant leur arrêt difficile.

Les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques ont des propriétés pharmacocinétiques variées. Les plus récentes ont un effet qui apparaît rapidement et dure moins de huit heures.

Longue durée d'action

Nitrazépam (MOGADON®) (demi-vie = 25h)

Flunitrazépam (ROHYPNOL®) (demi-vie = 20h)

Estazolam (NUCTALON®) (demi-vie = 17h)

Durée d'action intermédiaire

Loprazolam (HAVLANE®) (demi-vie = 8h)

Lormétazépam (NOCTAMIDE®) (demi-vie = 8h)

Témazépam (NORMISON®) (demi-vie = 8h)

Courte durée d'action

Triazolam (HALCION®) (demi-vie = 3h)

Remarque :

Deux médicaments, largement utilisés comme hypnotiques, ont une action benzodiazépinique sans en avoir la structure chimique. Ce sont la zopiclone et le zolpidem ; Ils se lient à la sous-unité α des récepteurs GABA-A :

Zopiclone (IMOVANE®) (demi-vie = 6h) : famille des cyclopyrolones, affinité pour tous les récepteurs GABA-A (comme les vrais benzodiazépines).

Zolpidem (STILNOX®) (demi-vie = 3h) : famille des imidazopyridines, grande affinité pour les récepteurs GABA-A1.

Benzodiazepines anxiolytiques

Les effets anxiolytiques des Benzodiazépines sont clairement démontrés. Cependant, la physiopathologie de l'anxiété est mal connue et il n'est pas prouvé qu'elle résulte d'un dysfonctionnement du système GABAergique. Les anxiolytiques doivent être considérés comme des médicaments symptomatiques, utilisés pour soulager le malade et favoriser son adaptation à une situation difficile. D'une manière générale les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ont une durée d'action et une demi-vie (eux-mêmes et leurs métaboliques actifs) plus longue que les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques. Les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques sont indiquées ci-après

Alprazolam (XANAX®)

Bromazépam (LEXOMIL®)

Clobazam (URBANYL®)

Clorazéate dipotassique (TRANXENE®)

Clotiazépam (VÉRATRAN®)

Diazépam (VALIUM®)

Loflazéate d'éthyl (VICTAN®)

Lorazépam (TÉMESTA®)

Nordazépam (NORDAZ®)

Oxazépam (SÉRESTA®)

Prazépam (LYSANXIA®)

Benzodiazepines anticonvulsivantes/antiepileptiques

Le clonazépam est une benzodiazépine et en a les propriétés générales, avec un effet anticonvulsivant prédominant. Il est utilisé par voie buccale dans le traitement de certaines épilepsies rebelles aux autres médicaments et peut être utilisé par voie injectable dans le traitement des états de mal convulsif. Le diazépam injectable peut également être utilisé dans le traitement des états de mal épileptique.

Clonazépam (RIVOTRIL®)

Diazépam (VALIUM® injectable)

Benzodiazepines myorelaxantes

Une benzodiazépine en particulier est indiquée pour ses propriétés myorelaxantes :

Tétrazépam (MYOLASTAN®, MEGAVIX®, PANOS®)

Benzodiazepines anesthésiques

Le midazolam est une benzodiazépine indiquée comme inducteur de la narcose en anesthésie générale. Son effet amnésiant est utile dans cette indication. Contrairement au diazépam qui peut être utilisé dans la même indication, le midazolam est soluble dans l'eau (il peut donc être injecté en intramusculaire en tant que sédatif et myorelaxant, mais pas en tant qu'anesthésique). Sa caractéristique essentielle est d'avoir un effet instantané et de courte durée. Le midazolam peut entraîner une apnée, à traiter par ventilation artificielle suivie ou non de l'administration de flumazénil.

Midazolam (HYPNOVEL®)

- **Antagonistes et agonistes inverses du site allostérique des benzodiazepines**

Antagonistes des benzodiazepines

L'antagoniste des benzodiazépines utilisé en thérapeutique est le flumazénil (ANEXATE®)

Chimiquement, c'est une benzodiazépine. Le flumazénil a une forte affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines, avec peu ou pas d'effet propre aux doses utilisées.

Il inhibe d'une manière compétitive les effets des benzodiazépines utilisées comme hypnotiques et anxiolytiques.

Ses indications sont surtout le diagnostic différentiel des états comateux d'origine inconnue pour révéler ceux qui proviennent d'une intoxication par benzodiazépines et le traitement des intoxications par benzodiazépines.

Le flumazénil est administré par voie intraveineuse, sa demi-vie plasmatique est d'environ une heure, ce qui explique sa courte durée d'action. Il n'antagonise donc les effets des benzodiazépines que pendant une courte durée, il est souvent nécessaire de le réadministrer à plusieurs reprises pour maintenir son effet car celui des benzodiazépines est beaucoup plus

long.

Agonistes inverses des benzodiazepines

Un agoniste inverse est un ligand qui diminue l'activité d'un canal ou d'une enzyme spontanément actif. Les récepteurs GABA-A sont les premiers récepteurs pour lesquels des ligands agonistes inverses ont été proposés. Ces ligands allostériques se lient au site des benzodiazépines, mais diminuent l'ouverture du canal chlore induite par le GABA. En conséquence, contrairement aux benzodiazépines agonistes, les agonistes inverses sont anxiogènes, convulsivants, élèvent la vigilance et augmentent le tonus musculaire.

Les endozépines sont des agonistes inverses endogènes des récepteurs GABA-A. Les agonistes inverses exogènes n'ont aucune potentialité thérapeutique reconnue.

➤ **Barbituriques**

• **Propriétés moléculaires**

Les barbituriques sont des agonistes allostériques des récepteurs GABA-A qui potentialisent l'ouverture du canal chlore par le GABA. A doses élevées, ils pourraient augmenter la durée d'ouverture des canaux Cl⁻ même en absence de GABA. Cette liaison fait intervenir la sous-unité α mais pas la sous-unité γ , contrairement aux benzodiazépines.

A la différence des benzodiazépines (spécifiques GABA-A), les barbituriques agissent sur plusieurs autres cibles moléculaires en plus des récepteurs GABA-A, qui sont aussi des récepteurs canaux.

• **Propriétés cliniques chez l'homme**

Les barbituriques ont constitué la première génération des médicaments hypnotiques. Ils ont été très utilisés à une époque, en particulier ceux qui avaient une courte durée d'action tels que l'amobarbital, le sécobarbital et le butobarbital. Ils ne sont plus utilisés aujourd'hui dans cette indication car leur effet hypnotique, indiscutable en début de traitement, disparaît au bout de quelques jours (tolérance) et, à l'arrêt du traitement, il y a une aggravation de l'insomnie (dépendance). Ils avaient, en outre, deux inconvénients majeurs : avoir un index thérapeutique faible (donc donner des intoxications graves lors des prises massives) et être de puissants inducteurs enzymatiques du métabolisme des médicaments. Aujourd'hui les barbituriques sont obsolètes en tant qu'hypnotiques car ils ont été supplantés par les benzodiazépines (hypnotiques de deuxième génération), dont l'index thérapeutique est bien supérieur, dont la tolérance et la dépendance induites sont bien moindres et qui sont dépourvues d'effets inducteurs enzymatiques.

- **Utilite en therapeutique actuelle**

En medecine humaine

Les seuls barbituriques qui restent sur le marché du médicament en médecine humaine sont :

Phénobarbital (GARDENAL®, APAROXAL®, ALEPSAL®)

Primidone (MYSOLINE®)

Le phénobarbital est toujours très utilisé comme antiépileptique, particulièrement dans les épilepsies généralisées (grand mal) et accessoirement dans les épilepsies partielles. Lors des traitements prolongés, contrairement à l'effet hypnotique qui disparaît, l'effet antiépileptique se maintient. La demi-vie du phénobarbital est de l'ordre de 80 heures et la concentration plasmatique d'équilibre, ou plateau, est atteinte en deux ou trois semaines de traitement.

La primidone est un médicament qui dans l'organisme est métabolisé en deux métabolites actifs, la phényléthylmalonamide et le phénobarbital. Il est également utilisé comme antiépileptique ainsi que dans le traitement des tremblements essentiels.

En medecine veterinaire

En médecine vétérinaire il faut mentionner l'emploi très fréquent de deux barbituriques, qui disposent d'une AMM :

Thiopental (NESDONAL®), en tant qu'inducteur de l'anesthésie,

Pentobarbital (DOLETHAL®) en tant qu'euthanasique.

Ils ont un effet immédiat et de courte durée, qui s'explique par leur liposolubilité, responsable de leur pénétration rapide dans le cerveau, suivie d'un phénomène de redistribution.

➤ **Anesthésiques généraux**

Cette sous-partie est essentiellement consacrée aux anesthésiques généraux administrés par voie intraveineuse (étomidate/propofol) et volatile (gaz modernes, en « ane »). On évoquera néanmoins ponctuellement les benzodiazépines et les barbituriques.

De plus la plupart des anesthésiques généraux potentialisent les transmissions GABAergiques,

c'est pourquoi ils sont présentés dans l'étude des ligands GABAergiques. On évoquera néanmoins également les quelques exceptions non GABAergiques, que sont les antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA :

- Intraveineux : kétamine et apparentés (tilétamine...)

- Volatils : protoxyde d'azote (N₂O), xénon...

- **Presentation des anesthesiques generaux GABAergiques**

Administres par voie intraveineuse : etomidate et propofol

Le propofol(DIPRIVAN®) est un activateur allostérique des récepteurs GABA-A, largement utilisé comme anesthésique général injectable dans l'induction voire le maintien de l'anesthésie en médecine humaine et vétérinaire.

L'étomidate (HYPNOMYDATE®, ETOMIDATE LIPURO®, AMIDATE®) est également un activateur allostérique des récepteurs GABA-A, qui se fixe sur le même site que le propofol. L'étomidate est un hypnotique à effet rapide et de courte durée. Il est très utilisé en médecine humaine par voie intraveineuse comme inducteur de l'anesthésie générale, comme potentialisateur d'agents anesthésiques volatils et, à doses plus élevées, comme agent hypnotique pour des anesthésies de moyenne durée. Il peut provoquer des myoclonies parfois violentes, prévenues par l'administration d'une benzodiazépine ou d'un curarisant. En médecine vétérinaire en revanche, il n'est quasiment jamais utilisé et il n'existe aucune spécialité avec AMM. Il serait possible de l'utiliser parce que les doses pour chien et pour chat sont connues (de l'ordre de 0,5 à 2mg/kg en IV) .

Volatils : gaz modernes

Les gaz dont le nom finit en « ane », dits « modernes » par opposition à l'éther et au chloroforme, sont des anesthésiques volatils qui comportent un carbone asymétrique dans leur molécule. Les énantiomères actifs favorisent entre autre l'entrée de Cl⁻ dans la cellule en intervenant sur le récepteur GABA-A. Administrés par inhalation, ils sont essentiellement éliminés par voie pulmonaire mais une partie est métabolisée au niveau hépatique avec libération de fluorure F⁻.

Halotane (FLUOTHANE®)

Isoflurane (médecine vétérinaire : ISOFLO®, ISO-THESIA®, mais ils ne sont pas commercialisés en France ; médecine humaine : FORENE®)

Sévoflurane (SEVORANE®)

Desflurane (SUPRANE®)

Enflurane (ALYRANE®)

- **Interaction entre ces substances et le récepteur GABA-A**

Les drogues qui interagissent avec le récepteur GABA-A affectent le canal ionique de différentes façons : elles peuvent ouvrir le canal, le fermer ou bien encore moduler son

activation par un agoniste.

Les anesthésiques généraux tels que le propofol, l'étomidate, l'isoflurane ou le sévoflurane présentent un effet modulateur sur les récepteurs GABA-A très similaire aux benzodiazépines, mais comparés aux benzodiazépines, ils ont une capacité à ouvrir les récepteurs GABA-A en l'absence de GABA très supérieure. En fait les sites de liaison des agents intraveineux et des agents volatils sur le récepteur GABA-A sont différents .

Intraveineux GABAergiques : etomidate/propofol

La sous-unité β est nécessaire à l'action de ces substances (étomidate et propofol). Il y a deux sites de liaison par récepteurs GABA-A, puisqu'il y a un site par sous-unité β .

Volatils GABAergiques : halothane, isoflurane...

Dans le cas des agents anesthésiques volatils, des points de mutations dans TM1, TM2, TM3 et TM4 des sous-unités α et β influencent l'action modulatrice de ces drogues. Il a été prouvé qu'il y a un site de liaison commun pour l'halothane, l'isoflurane, le sévoflurane, le desflurane et le chloroforme sur les récepteurs GABA-A, entre les 4 hélices transmembranaires des sous-unités α et β , ce qui suggère au final la présence de 4 sites de liaison par récepteur GABA A.

- **Action des anesthésiques GABAergiques sur les récepteurs GABA-A**

Les principaux anesthésiques GABAergiques (étomidate/propofol, isoflurane/sévoflurane et benzodiazépines) prolongent tous la diminution exponentielle du courant hyperpolarisant GABA-A, mais via des méthodes qui diffèrent selon les catégories d'agents considérées.

Intraveineux GABAergiques : etomidate/propofol

Les anesthésiques intraveineux ralentissent/prolongent aussi la diminution du courant GABA-A en ralentissant la désensibilisation du récepteur. A l'état désensibilisé, les récepteurs sont inactifs bien qu'ils soient encore liés au GABA.

Volatils GABAergiques : halothane, isoflurane...

Il a été montré que les agents volatils GABAergiques ralentissent/prolongent la diminution exponentielle du courant hyperpolarisant GABA-A en augmentant l'affinité des récepteurs GABA-A pour le GABA.

Néanmoins, tous les effets des anesthésiques volatils ne peuvent pas être expliqués par ce seul mécanisme d'action :

- L'isoflurane par exemple influence en plus le « gating » des récepteurs GABA-A (comme le faisaient les benzodiazépines)
- Les anesthésiques volatils GABAergiques ont de multiples cibles en plus des

récepteurs GABA-A.

- **De l'action moléculaire a l'effet clinique**

Action des ligands anesthésiques sur les canaux ioniques

Puisque les agents anesthésiques peuvent agir sur plusieurs cibles moléculaires, il est difficile de comparer quantitativement en termes d'anesthésie leurs effets via les récepteurs GABA-A d'une part et leurs d'autres canaux ioniques d'autre part. Des informations concernant la pertinence des cibles moléculaires peuvent être obtenues en comparant les effets des agents anesthésiques entre eux.

Usage clinique des agents anesthésiques

Les quatre valences majeures de l'anesthésie sont :

- La sédation/hypnose : La sédation est caractérisée par une diminution de réponse à une stimulation (solicitation orale par exemple) alors que l'hypnose, ou sommeil artificiel, est caractérisée elle par une absence de réponse.
- L'immobilité/myorelaxation : L'immobilité est la diminution des mouvements induits par des stimuli alors que la myorelaxation est la diminution du tonus musculaire. Elles sont largement obtenues en déprimant l'excitabilité des neurones spinaux.
- L'amnésie : ou perte de mémoire.
- L'analgésie : diminution/disparition des sensations douloureuses.

Tableau 33 : Effets cliniques des anesthésiques les plus utilisés:

	Hypnose	Immobilité	Amnésie	Analgésie
Etomidate	++	+	++	
Propofol	++	+	++	
Barbituriques	++	+	++	
Isoflurane	++	++	++	
Sévoflurane	++	++	++	
Kétamine	+			++
N2O	+			++

Les intraveineux GABAergiques (étomidate, propofol et barbituriques) sont utilisés pour l'induction anesthésique : ces agents sont hypnotiques et amnésiques mais ils sont dépourvus de propriétés analgésiques et leur pouvoir d'immobilisation est limité. De ce fait, lorsque ces agents sont utilisés pour le maintien de l'anesthésie, on leur associe quasiment toujours un myorelaxant et un opioïde.

Les volatils GABAergiques (isoflurane, sévoflurane...) sont de puissants hypnotiques et amnésiants, dotés également d'un grand pouvoir d'immobilisation mais dépourvus de propriétés analgésiques.

Les agents non GABAergiques possèdent, à la différence des autres agents anesthésiques, une valence analgésique (que leur confère leur inhibition des canaux NMDA).

La kétamine est très largement utilisée aux soins intensifs (surtout en perfusion) dans un but analgésique.

Le N2O par contre, s'il a longtemps été utilisé en combinaison avec les autres agents volatils pour ses propriétés analgésiques, a depuis largement été supplanté par les morphiniques.

- **Les 3 classes d'agents anesthésiques**

En résumé, les agents anesthésiques peuvent être subdivisés en trois différents groupes. Les agents qui présentent une forte potentialisation du récepteur GABA-A forment le groupe 1, les autres le groupe 2. A l'intérieur du groupe 1, le critère de sélectivité vis-à-vis du récepteur GABA-A est utilisé pour définir deux sous-groupes (d'où nos trois groupes) : le groupe 1a est formé des agents très sélectifs du récepteur GABA-A tandis que le groupe 1b est formé des agents à plusieurs cibles moléculaires significatives. Les principales molécules de ces trois groupes sont :

- 1a : substances GABAergiques administrées par voie intraveineuse : étomidate, propofol, benzodiazépines*

- 1b : volatils GABAergiques (isoflurane, sévoflurane...) et barbituriques**

- 2 : anesthésiques non GABAergiques : kétamine et N2O (bloquants NMDA).

*les benzodiazépines sont classées dans le même groupe qu'étomidate/propofol parce qu'elles sont spécifiques GABA-A, mais leur site de fixation au récepteur GABA-A est différent.

**Les barbituriques, qui appartiennent clairement aux anesthésiques à multiples cibles moléculaires, sont classés dans le même groupe que les anesthésiques volatils parce que ce sont des molécules à plusieurs cibles moléculaires, mais à la différence des anesthésiques volatils, les barbituriques ne potentialisent pas les récepteurs de la glycine GlyR.

Il est possible de tirer les conclusions suivantes :

- La stimulation des récepteurs GABA-A est impliquée dans l'hypnose et l'amnésie,
- Le blocage des récepteurs NMDA est impliqué dans l'analgésie,
- L'immobilisation semble résulter de l'activation de plusieurs cibles combinées dont les GlyR, les GABA-A et plusieurs autres récepteurs canaux.

- **Effets secondaires**

Le choix de la procédure anesthésique dépend de multiples facteurs, parmi lesquels les effets secondaires indésirables tiennent une place de choix.

Nausées et vomissement

Les nausées et vomissements, ou PONV (Post Operative Nausea and Vomitting), constituent un effet secondaire fréquent très déplaisant, qui se produit après environ 30% des anesthésies générales. Les anesthésiques GABAergiques volatils sont bien davantage impliqués dans les PONV que les intraveineux.

Hypothermie

L'hypothermie et les frissons sont également des effets indésirables postopératoires fréquents, observés dans 50 à 60% des anesthésies générales par des agents volatils et dans 13% des cas avec le propofol. Le thermostat corporel se trouve au sein de l'hypothalamus. Il a été montré que les récepteurs GABA-A interviennent dans cette régulation : des souris knock-in $\beta 2$ ont mis en évidence que les récepteurs GABA-A qui les contiennent sont largement impliqués dans l'hypothermie engendrée par l'étomidate.

Depression respiratoire

La dépression respiratoire est encore un autre effet indésirable très courant, observé avec les anesthésiques GABAergiques volatils ou intraveineux, mais pas avec les anesthésiques essentiellement glutamatergiques comme la kétamine. L'étude de souris knock-in $\beta 3$ suggère que la dépression respiratoire produite par l'étomidate et le propofol implique les récepteurs GABA-A contenant la sous-unité $\beta 3$.

2.9.3.3.5 Neurostéroïdes

Les neurostéroïdes incluent plusieurs molécules formées au niveau du cerveau par les cellules gliales et neuronales dans différentes situations comme le stress, dont :

- Des métabolites de la progestérone (alloprégnanollone),
- Des androgènes,
- La corticostérone.

Les neurostéroïdes sont des potentialisateurs du GABA par effet direct sur les récepteurs GABA-A. Ce sont des activateurs allostériques par liaison sur un site particulier, distinct des autres activateurs allostériques (même des barbituriques). Néanmoins, les neurostéroïdes peuvent, à des doses supérieures, activer directement les récepteurs GABA-A. Un phénomène similaire a été décrit pour les barbituriques et on peut se demander dans quelle mesure les sites de liaison des neurostéroïdes, des barbituriques et du GABA lui-même n'ont pas en commun un certain nombre d'acides aminés.

➤ **Alcool**

L'éthanol est le potentialisateur du GABA le plus répandu. Il provoque un effet sédatif par potentialisation des récepteurs GABA-A en se liant sur un site extracellulaire hydrophobe du canal ionique, potentiellement identique à celui des gaz modernes (isoflurane, enflurane...)

Tableau 34 : Classification des anesthésiques généraux selon leurs effets moléculaires et cliniques

Classification des : anesthésiques généraux	Groupe 1 : GABAergiques		Goupe 2 : non GABAergiques
	Groupe 1a : sélectifs GABA-A	Groupe 1b : non sélectifs	
Composés	Intraveineux - Etomidate - Propofol	Volatils - Halothane - Isoflurane - Sévoflurane - Desflurane - Enflurane	Intraveineux - Kétamine - Tilétamine Volatils - N2O - Xéno
Cibles moléculaires	GABA-A	GABA-A GlyR AMPA/NMDA	NMDA nAchR (xénon ?)

		nAchR Canaux potassiques (TREK-1)	
VALENCES ANESTHESIQUES			
Hypnose	Oui : GABA-A à β3 du Néocortex	Oui : idem que intraveineux	Oui : par inhibition des NMDA
Sédation	Oui : GABA-A à β2 et α1 du néocortex : α1β2γ2	Oui : idem que intraveineux	Non <i>(la kétamine est trop puissante pour donner un effet sédatif seul à dose raisonnable)</i>
Immobilité	Oui : GABA-A à β3 et α2 de la moelle épineière : α2/3β3γ2	Oui : multiples cibles, majoritairement situées dans la moelle épineière : GABA-A à β3, GlyR, récepteurs au glutamate AMPA	Non

		et NMDA et des canaux potassiques (TREK-1)	
Amnésie	Oui : GABA-A à $\alpha 5$ de l'hippocampe entre autre	Oui : idem que intraveineux	Non (au contraire : <i>stimulation</i> <i>cognitive</i>)
Analgésie	Non	Non	Oui : par inhibition des NMDA
EFFETS INDESIRABLES			
Nausée/vomissement	Non	Oui : mécanisme complexe à plusieurs neurotransmetteurs	Non
Hypothermie/frisson	Oui (13%) : GABA-A à $\beta 2$	Oui (>50%) : idem que intraveineux	Non
Dépression respiratoire	Oui : GABA-A à	Oui : GABA-A	Non

	β_3		
--	-----------	--	--

2.9.3.4. Agonistes GABA-B

➤ Le baclofène : agoniste GABA-B de référence

Le Baclofène est un agoniste spécifique des récepteurs GABA-B. L'activation de ces récepteurs inhibe (puisque'ils sont couplés aux protéines inhibitrices Gi/o) la transmission réflexe (monosynaptique et polysynaptique) au niveau de la moelle épinière, ce qui contribue à l'effet myorelaxant du GABA.

Le baclofène (LIORÉSAL®) est le seul médicament à effet GABA-B.

Ses principales indications en médecine humaine sont les contractures spastiques de diverses affections neurologiques (sclérose en plaques, atteintes médullaires). Il pourrait théoriquement avoir un intérêt dans le traitement des contractures du tétanos.

➤ Cas du GHB

Le GammaHydroxyButyrate, ou GHB ou oxybate, est un composé aux effets complexes, qui possède une triple valence : médicament/drogue/neuromédiateur.

Le GHB a été synthétisé dans le but d'obtenir un composé GABA-mimétique capable de passer la BHE (pour rappel le GABA lui-même ne la traverse pas). A doses faibles, de l'ordre de 10 mg/kg, il a une action rappelant celle des benzodiazépines : anxiolyse, somnolence, amnésie, hypotonie. A doses élevées, de 30 à 60 mg/kg, il entraîne agitation, confusion et perte de conscience. Le GHB en tant que médicament a initialement été commercialisé comme anesthésique hypnotique d'action rapide et de courte durée (associé à un analgésique) sous forme injectable sous le nom de GAMMA-OH®. Il n'est plus commercialisé en France mais il l'est aux USA sous le nom de XYREM®, présentation pour administration par voie orale, avec l'indication traitement de la cataplexie (perte brutale du tonus musculaire) chez des malades atteints de narcolepsie. Il peut entraîner une dépendance et il est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Les propriétés euphorisantes et anxiolytiques du GHB ont popularisé son usage au cours des « rave parties », tandis que ses propriétés sédatives et amnésiantes l'ont rendu tristement célèbre sous le nom de « drogue du viol ».

Le GHB est enfin un composé endogène, dont le rôle physiologique demeure mal connu. Synthétisé dans les neurones GABAergiques à partir de l'aldéhyde semi-succinique, le GHB posséderait des caractéristiques de neuromédiateur.

A dose physiologique, de l'ordre du micromolaire, il modulerait la libération d'autres

neuromédiateurs dont le GABA, le glutamate ou la dopamine, et ce via l'activation de récepteurs au GHB présynaptiques. Les récepteurs du GHB sont des RCPG, déjà clonés chez l'homme.

A dose « thérapeutique », l'effet du GHB résulterait essentiellement de son effet agoniste des RCPG GABA-B, d'où sa présence à côté du baclofène au sein de la classification des ligands GABAergiques .

2.9.3.5. Agonistes GABAergiques indirects

➤ **Par inhibition de la recapture du GABA par les GAT**

L'inhibition des GAT augmente la concentration de GABA dans la fente synaptique. La principale molécule est la tiagabine(GABITRIL®).

L'acide nipécotique est également inhibiteur des GAT, mais d'intérêt expérimental uniquement.

➤ **Par action sur le métabolisme du GABA**

• **Augmentation de la synthèse : activation de la GAD**

La supplémentation en vitamine B6, cofacteur de la GAD, qui assure la synthèse du GABA, est l'un des traitements adjuvant des convulsions néonatales en médecine humaine (il suffit rarement lorsqu'il est utilisé seul).

• **Diminution de la dégradation : inhibition de la GABA-T**

La vigabatrine(SABRIL®) inhibe la GABA-T, qui dégrade le GABA, et augmente ainsi la concentration de GABA globale tissulaire neuronale.

• **Activation de la GAD et inhibition de la GABA-T conjointement**

Le valproate(DEPAKINE®) active la GAD et inhibe la GABA-T, un peu comme si l'on administrait à la fois de la vitamine B6 et de la vigabatrine, sauf que le valproate inhibe en sus les canaux ioniques :

- Sodiques Nav2 et Nav6, volto-dépendants,
- Calciques Cav3.1.

Parmi eux, seule l'inhibition de Nav2 est pertinente dans la recherche d'un effet anticonvulsivant.

Remarque :

L'ivermectine est un antihelminthique utilisé dans le traitement

- En médecine humaine (MECTIZAN®, STROMECTOL®) : de l'onchocercose à

Onchocerca volvulus, des infections intestinales à nématodes ainsi que des filarioses à Wucheria bancrofti,

- En médecine vétérinaire (IVOMECC®) : des puces, des poux, des gales et des myases.

L'ivermectine, qui est une lactone macrocyclique produite par Streptomyces avermitilis, provoque chez les parasites une paralysie en hypertonie et leur mort. Cette hypertonie résulterait de l'entrée d'ions chlorure sous l'effet du GABA libéré en excès (donc effet agoniste GABA indirect) par les terminaisons nerveuses présynaptiques des parasites (voici un exemple de transmission GABAergique excitatrice chez les insectes: une libération excessive de GABA provoque une hypertonie). L'ivermectine traverse peu la barrière hématoencéphalique, ce qui expliquerait qu'elle ait peu d'effets neurologiques (sauf chez les chiens de races Colley et apparentés, chez lesquels cette molécule est à proscrire absolument parce qu'elle traverse bien la barrière hémato-encéphalique et se révèle létale). Ses principaux effets indésirables résultent de réactions de type allergique, liées à la libération de toxines d'origine parasitaire.

Remarque :

Dans la classification présentée plus haut, la case des antagonistes GABAergiques indirects est grisée, donc réputée vide. C'est exact en termes de molécules thérapeutiques. En termes de poison en revanche, la toxine tétanique en fait partie : captée par les terminaisons des nerfs moteurs au niveau de la plaie infectée, cette toxine remonte le long de l'axone jusqu'à la moelle épinière où elle s'oppose à la libération de GABA, ce qui explique l'hypertonie musculaire observée chez les mammifères. La toxine tétanique est en fait une protéase zinc dépendante qui hydrolyse et inactive une protéine synaptique nécessaire à la libération de GABA.

2.9.3.6. Traitements de l'épilepsie et de la crise convulsive

➤ Différencier épilepsie et crise convulsive

Les ligands GABAergiques et glutamatergiques sont au cœur de la prise en charge de la crise convulsive et du traitement de l'épilepsie. Il faut cependant bien séparer la crise convulsive de l'épilepsie.

• Crise convulsive

Une crise convulsive est une manifestation neurologique d'une dysrythmie paroxystique cérébrale. Elle correspond à l'activité électrique brutale et anormale d'un foyer de neurones

corticaux (ou foyer épileptogène) qui effectuent une dépolarisation spontanée hypersynchrone. Elle s'accompagne de troubles neurovégétatifs, sensoriels et psychiques ainsi que d'une modification brutale de l'activité motrice.

Une crise convulsive peut être généralisée ou partielle. Une crises convulsive généralisée, ou crise de grand mal, est une crise tonico-clonique avec perte de conscience et déficit moteur majeur bilatéral et symétrique. Elle comporte :

- Une phase d'aura : altération psychique ou comportementale.
- L'ictus : période tonique = opisthotonos, période clonique = pédalage
- Le post-ictus ou période de stertor : respiration bruyante, fatigue, troubles neurologiques.

Une convulsive partielle correspond à une dépolarisation non symétrique sans perte de conscience. Le foyer épileptogène est localisé et les signes cliniques sont en rapport avec salocalisation. La généralisation peut éventuellement être secondaire.

- **Epilepsie**

L'épilepsie inclut la notion de chronicité : elle correspond à des crises convulsives chroniques récidivantes, séparées de périodes interictales asymptomatiques. Il ne faut pas confondre l'épilepsie (syndrome) avec l'épilepsie idiopathique (maladie).

Un syndrome

Un syndrome est un ensemble des symptômes (ou signes cliniques) qui caractérisent un tableau clinique précis regroupant plusieurs maladies. L'épilepsie est un syndrome caractérisé par la survenue de crises convulsives à répétition, dues à l'activation subite de groupes de neurones centraux corticaux (partielles ou généralisées suivant l'ampleur du territoire neuronal activé). Ce syndrome comprend :

- L'épilepsie primaire (synonymes : « épilepsie idiopathique », « épilepsie essentielle » mais ce dernier terme est à éviter)
- Les épilepsies secondaires structurales (synonymes : « épilepsies symptomatiques », « épilepsies lésionnelles », « épilepsies intracrâniennes »)
- Les épilepsies secondaires réactionnelles (synonymes : « épilepsies métaboliques », « épilepsies extracrâniennes »)

L'épilepsie primaire ou idiopathique

L'épilepsie idiopathique est une maladie neurologique chronique responsable de crises convulsives d'origine indéterminée. Elle affecte certains chiens de façon héréditaire ou familiale en fonction des races et touche les sujets entre 6 mois et 4 ans. Une cause déclenchante (excitation, bruit, vision, odeur...) provoque chez eux des convulsions

généralisées (la forme partielle est rare). Il n'y a pas de lésions histologiques au sein du cerveau des chiens atteints d'épilepsie idiopathique responsable de leur épilepsie (il est par contre possible de trouver des lésions qui sont la conséquence des convulsions si celles-ci sont mal contrôlées). L'existence de l'épilepsie idiopathique féline est suspectée mais non confirmée.

Les épilepsies structurales ou intracrâniennes

Les épilepsies secondaires ou intracrâniennes comprennent :

- Les malformations congénitales
- Les processus dégénératifs
- Les processus néoplasiques (masse compressive ou infiltration tumorale épileptogène)
- Les processus infectieux ou inflammatoires (encéphalites)
- Les traumatismes (directs ou non)

Ces épilepsies sont explorées par l'IRM.

Les épilepsies réactionnelles ou extracrâniennes

Les épilepsies réactionnelles ou extracrâniennes comprennent des causes métaboliques et des causes toxiques. Les causes métaboliques sont nombreuses :

- L'hyperglycémie
- L'hyperurémie
- L'hypocalcémie ou l'hypercalcémie
- L'hyperlipémie
- Le shunt porto-hépatique ou l'insuffisance hépatique

Les causes métaboliques s'explorent par des analyses biologiques et doivent être recherchées prioritairement dans le cadre de l'urgence car les crises convulsives qui en résultent sont celles qui répondent le moins bien aux anticonvulsivants, alors qu'elles répondent bien à leur traitement causal.

Les causes toxiques comprennent de nombreux poisons mais les trois toxiques convulsivants majeurs sont :

- La strychnine : ancien taupicide. Il n'en existe pas d'antidote. Cependant, son mécanisme d'action toxique est anti GABAergique (inhibiteur des GlyR) et les benzodiazépines peuvent à ce titre être considéré comme une forme d'antidote, bien que leur effet GABAergique s'exerce sur des récepteurs différents (les récepteurs GABA-A).
- Le métaldéhyde : molluscicide. Son mécanisme d'action toxique est encore mal connu. Il n'en existe pas d'antidote. Les anticonvulsivants sont les seuls recours

thérapeutiques et l'issue est souvent sombre.

- La crimidine : souricide. Il s'agit d'un antagoniste de la vitamine B6 ou pyridoxal, nécessaire au système nerveux. La pyridoxine en est donc un antidote et s'utilise à 20mg/kg en intraveineux ou à 250mg/kg en sous-cutané (BECILAN®, PYRIDOXINERENAUDIN®).

Les causes toxiques s'explorent essentiellement par la rigueur de l'anamnèse. Une recherche toxicologique sur sang est possible pour certains toxiques mais reste peu disponible et peu pertinente dans le cadre de l'urgence.

Prise en charge de la crise convulsive et de l'épilepsie

Le traitement de l'animal épileptique se fait en grande majorité hors crise dans un but préventif, tandis que le traitement de la crise en tant que telle constitue une phase certes incontournable mais très spécifique, très différente et très ponctuelle du traitement.

Quoi qu'il en soit, si tant est qu'une crise est effectivement une crise convulsive, alors qu'elle que soit son étiologie, sa prise en charge immédiate est la même : il s'agit d'un traitement symptomatique visant à faire basculer l'équilibre GABA/glutamate en faveur du GABA, pour lequel il existe un arsenal thérapeutique très large.

Remarque :

Il existe plusieurs types de crises, qui se ressemblent beaucoup en terme de clinique, et qu'il ne faut surtout pas confondre : une crise Addisonienne ou une crise cardiaque (syncope) peuvent notamment être prises à tort pour une crise convulsive. S'il n'est pas indispensable de déterminer immédiatement l'étiologie d'une crise convulsive pour la traiter, il est en revanche absolument indispensable de déterminer si une crise est convulsive ou non parce que la prise en charge thérapeutique immédiate et la vie de l'animal en dépendent.

➤ Classification des traitements antiepileptiques et anticonvulsivants

Les traitements antiépileptiques (chroniques) et anticonvulsivants (aigus) diffèrent en termes principes actifs, de doses et de voies d'administration. Ils ont néanmoins comme point commun d'agir sur l'équilibre GABA/glutamate et c'est à ce titre qu'ils sont regroupés ici. Le principe est le même : élever le seuil épileptogène. On distingue ensuite des molécules anticonvulsivantes (action rapide, de courte durée) utilisées dans le traitement symptomatique d'une crise convulsive qui perdure, et des molécules antiépileptiques (mise en action plus

longue, durée d'action longue) utilisées dans le traitement symptomatique d'une épilepsie.

Lors d'une crise convulsive, c'est sa durée qui justifie la mise en place d'un traitement.

Lors d'une épilepsie, c'est la fréquence des crises, la morphologie et le caractère groupé versus isolé des crises qui déterminent le type du traitement (choix des molécules et des posologies).

- **Activation des transmissions GABAergiques**

Par modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A

Les ligands activateurs des récepteurs GABA-A présentés ci-avant peuvent quasiment tous être utilisés comme antiépileptique/anticonvulsivant. Les plus utilisés en médecine vétérinaire sont :

- Pour les benzodiazépines : le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®),

- Pour les barbituriques : le phénobarbital (GARDENAL®) voire le thiopental (NESDONAL®),

- Pour les autres : le propofol (RAPINOVET®) ;

Remarque :

L'étomidate n'est pas utilisé comme anticonvulsivant, ni en médecine humaine ni en médecine vétérinaire. Son usage est confiné à l'induction anesthésique, voire à l'entretien anesthésique (auquel cas il doit être couplé à un myorelaxant pour prévenir d'éventuelles myoclonies).

Par inhibition de la recapture du GABA par les GAT Tiagabine .

Par action sur le métabolisme du GABA

- Augmentation de la synthèse par activation de la GAD : Vitamine B6

- Diminution de la dégradation par inhibition de la GABA-T : Vigabatrine

- Activation de la GAD et inhibition de la GABA-T conjointement : Valproate.

Cas du bromure

L'effet sédatif et anticonvulsivant du bromure peut s'expliquer par le fait qu'il peut passer par le canal intrinsèque des récepteurs GABA-A lorsqu'il s'ouvre. L'administration chronique de bromogalactogluconate de calcium provoque l'accumulation de bromure en extracellulaire : ce bromure passe par les canaux GABA-A quand ils s'ouvrent et contribue à la dépolarisation membranaire, qu'il exagère. En schématisant, tout se passe comme si les Br⁻ étaient des Cl⁻ numéraires (pour des raisons évidentes d'absence d'efficacité et d'effets secondaires hypertenseurs, il est impossible d'administrer directement des Cl⁻).

- **Inhibition des transmissions glutamatergiques**

Par inhibition des récepteurs NMDA

Il est possible de diminuer les transmissions glutamatergiques en stabilisant les récepteurs NMDA dans une conformation inactive par le felbamate (TALOXIA®). Néanmoins, les autres composés antagonistes NMDA au sens large, notamment la kétamine, sont à proscrire car leur innocuité n'est pas suffisante pour être indiqués comme anticonvulsifs.

Par inhibition de canaux sodiques

L'inhibition non sélective des canaux sodiques Nav1/Nav2 et des canaux calciques voltodépendants s'oppose aussi indirectement à l'exocytose du glutamate, par :

La phénoïtine (DI-HYDAN®)

La carbamazépine (TEGRETOL®) et l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®)

La lamotrigine (LAMICTAL®).

Par inhibition de canaux calciques : les gabapentinoïdes

▪ Gabapentine

Chez l'homme, la gabapentine fut développée à l'origine en tant qu'analogue du neurotransmetteur inhibiteur GABA : le GABA avait été modifié par addition d'un résidu cyclohexane dans le but d'accroître sa liposolubilité et lui permettre de passer la BHE.

On découvrit par la suite que la gabapentine n'avait aucun effet sur les récepteurs GABA-A ou GABA-B .

La gabapentine est caractérisée par de multiples mécanismes d'action :

- Elle augmente le niveau de GABA plasmatique en activant la GAD (Glutamic AcidDecarboxylase), enzyme qui catalyse la synthèse du GABA. Néanmoins, cette augmentation de synthèse de GABA ne se produit qu'à des concentrations de l'ordre du millimolaire, difficilement obtenues in vivo.
- Elle augmente la fréquence de relargage de GABA dans le cerveau (chez le rat) mais cet effet n'étant lui aussi obtenu qu'à très forte concentration, il doit donc être considéré avec précaution pour expliquer les effets de la gabapentine.
- Elle diminuerait de 20% le taux de glutamate, neurotransmetteur exciteur.
- Elle diminuerait aussi l'ouverture des canaux sodiques voltodépendants.
- Cependant, le mécanisme d'action de la gabapentine le plus important à retenir est probablement la liaison, avec une grande affinité, aux sous-unités $\alpha 2\delta$ type 1 et 2 des canaux calciques voltodépendants .

Les protéines $\alpha 2\delta$ 1 à 4 dérivent d'un seul et même gène, et sont dues à des modifications post-transcriptionnelles. Les $\alpha 2\delta$ 1 et 2 représentent les principaux sites d'action responsable de la réduction de relargage de neurotransmetteurs excitateurs par la gabapentine. Ces protéines sont surtout localisées au niveau du cortex, de l'hippocampe et du cervelet.

La gabapentine ne se lie pas en revanche aux $\alpha 2\delta$ de type 3 et 4, qui sont surtout exprimés principalement dans les tissus endocrines périphériques.

La gabapentine (NEURONTIN®) est indiquée, en monothérapie ou en thérapie d'appoint, dans les convulsions partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle est en revanche contre-indiquée dans le traitement des convulsions généralisées primaires, pour lesquelles elle est susceptible d'aggraver la situation. Elle peut également être utilisée dans la prise en charge des douleurs neurogènes. Enfin, la gabapentine n'interagit pas avec d'autres drogues, ce qui est l'une des raisons majeures de sa fréquence d'utilisation.

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- Fatigue, somnolence
- Vertiges
- Gain de poids

En résumé, la gabapentine est un nouvel antiépileptique important pour le traitement des convulsions partielles, mais contre-indiqué en cas de convulsions généralisées primaires. Sa faible demi-vie impose de multiples prises dans la journée. Son élimination rénale pure impose une vigilance du dosage en cas d'insuffisance rénale.

▪ Pregabaline

La prégabaline est chimiquement assez similaire à la gabapentine, il s'agit d'un autre analogue du GABA.

Comme la gabapentine, la prégabaline agit sur les deux grands types de neurotransmission, excitateur (via les effets sur les canaux calciques) et inhibiteur (via les effets sur la synthèse de GABA). Elle a donc un effet anticonvulsivant sans agir sur les récepteurs GABAergiques.

Il s'agit aussi d'un ligand spécifique des $\alpha 2\delta$ de type 1 et 2. La diminution des courants calciques présynaptiques qu'elle engendre diminuerait le relargage de plusieurs neurotransmetteurs, notamment le glutamate mais aussi la noradrénaline ou la substance P.

Bien que significative, la diminution de glutamate relargué est très faible.

La prégabaline (LYRICA®) possède des effets anticonvulsivant, analgésique et anxiolytique.

En effet son efficacité a été prouvée dans la prise en charge :

- Des crises convulsives partielles, avec ou sans généralisation secondaires

- Des douleurs neurogènes
- Des désordres de l'anxiété.

La prégabaline est bien tolérée. Par fréquence décroissante, les effets indésirables de la prégabaline sont :

- Vertiges (38%)
- Somnolence (28%)
- Ataxie (19,5%)
- Gain de poids (15,9%)

▪ **Gabapentinoïdes**

La gabapentine et la prégabaline sont regroupées sous le terme de « gabapentinoïdes ». Le fait que les gabapentinoïdes soient des ligands de forte affinité pour les $\alpha 2\delta$ 1 et 2 et de bons anticonvulsivants est plutôt en faveur d'une corrélation entre les deux. Cependant le mécanisme exact par lequel les gabapentinoïdes protègent contre les convulsions en se liant aux protéines $\alpha 2\delta$ n'a pas encore été clairement établis.

A l'heure actuelle, on suppose que l'inhibition sélective des canaux calciques voltodépendants Cav2.1 et Cav2.2 s'oppose à l'exocytose du glutamate et fait donc pencher l'équilibre GABA/glutamate vers le GABA.

• **Activation GABAergique et inhibition glutamatergique conjointes**

Le topiramate (EPITOMAX®) provoque à la fois :

- La stimulation des récepteurs GABA-A
- L'inhibition des récepteurs AMPA
- Et l'inhibition de certains canaux sodiques (Nav1.1, 1.2 et 1.6).

• **Autres cibles d'antiepileptiques**

Les antiépileptiques qui n'agissent pas via la modulation de l'équilibre glutamate GABA sont rarissimes. On peut citer l'éthosuximide (ZARONTIN®) qui inhibe une partie des courants calciques de type T générés par les canaux Cav3.1. Néanmoins cet effet reste peu puissant et ne peut pas suffire à contenir la survenue de crises généralisées (« grand mal »). Il est donc indiqué dans la prévention des crises partielles ou des absences (« petit mal »).

• **Principales substances utilisées en médecine vétérinaire comme anticonvulsivants**

En médecine vétérinaire, les trois seules modalités exploitées pour lutter contre les crises convulsives ou leurs survenues sont :

- La modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A (diazépam, phénobarbital, propofol essentiellement)

- L'inhibition des canaux calciques (gabapentin)
- Et l'ion Br⁻ via KBr qui prend la place de Cl⁻

2.10. Transmission peptidergique et opioïdes

2.10.1. Neuropeptides : des peptides neurotransmetteurs

Beaucoup de peptides connus comme hormone font également fonction de neurotransmetteurs : on les appelle les neuropeptides. La synthèse et le stockage des transmetteurs peptidiques utilise des mécanismes fondamentalement différents de ceux que mettent en jeu les neurotransmetteurs à petites molécules, ressemblant beaucoup à la synthèse des protéines que secrètent les cellules non neuroniques. Les neurones sécrèteurs de peptides synthétisent dans leur corps cellulaire (dans le reticulum endoplasmique rugueux) des polypeptides appelés « pré-propeptides », beaucoup plus grands que le peptide « mature » final.

En se fondant sur leurs séquences d'acides aminés, les transmetteurs peptidiques ont été classés en 5 catégories :

- Les peptides opioïdes
- Les peptides cérébraux intestinaux : Substance P, VIP (Peptide Intestinal Vasomoteur)...
- Les peptides hypophysaires : Vasopressine (=Hormone Anti-Diurétique), Ocytocine, ACTH...
- Les libérines hypothalamiques : Thyrolibérine, Gonadolibérine...
- Et une dernière catégorie comprenant tous les autres peptides que l'on ne sait pas encore trop où mettre : Angiotensine II, Neuropeptide Y, Neurotensine...

2.10.2. Place des opioïdes parmi les neuropeptides

Les opioïdes (ou opiacés) sont une famille particulièrement importante de neurotransmetteurs peptidiques. Ils sont dénommés ainsi parce qu'ils se lient aux mêmes récepteurs que ceux qu'active l'opium, extrait du pavot, dont les principes actifs comprennent une série d'alcaloïdes végétaux dont le principal est la morphine.

Les opioïdes assurent des transmissions nerveuses essentiellement au niveau de la moelle épinière et de la paroi digestive, où ils régulent la sécrétion d'autres neuromédiateurs, en se liant à divers récepteurs qui sont tous des RCPG couplés aux protéines Gi/o.

Le rôle majeur des peptides opioïdes est le contrôle de la nociception, perception de la douleur, qui implique de nombreux autres neuromédiateurs, avec une intégration capitale au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

2.10.3. Etude des opioïdes endogènes

2.10.3.1. Découverte des opioïdes endogènes

Les propriétés de la morphine (analgésie, antitussif, antidiarrhéique ainsi que tolérance et dépendance) sont connues depuis très longtemps. C'est en cherchant à comprendre ces propriétés que les récepteurs morphiniques furent découverts, grâce à la mise en évidence de macromolécules fixant de la morphine radiomarquée d'une manière stéréospécifique, saturable et compétitive dans des extraits de cerveau.

2.10.3.2. Classification des opioïdes endogènes

On classe actuellement les opioïdes endogènes en 5 groupes :

- Les enképhalines
- Les endorphines
- Les dynorphines et néoendorphines
- Les endomorphines
- Et la nociceptine

Les enképhalines sont constituées de 5 acides aminés. Les molécules des trois premiers groupes ont en commun dans leur structure le pentapeptide qui constitue l'une ou l'autre des enképhalines. On pensait que tous les opioïdes endogènes avec ce pentapeptide en commun, jusqu'à ce que l'on découvre les endomorphines puis la nociceptine, dont aucune ne comporte ce pentapeptide.

➤ **Enképhalines**

Les enképhalines furent les premiers opioïdes endogènes mis en évidence. Ce sont :

- La leu-enképhaline : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**
- La met-enképhaline : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**

Lorsque l'on dit que les endorphines, les néoendorphines ou les dynorphines comportent le « pentapeptide » en N-terminal, on entend par là que ces molécules, plus longues que les enképhalines, commencent toutes par : Tyr-Gly-Gly-Phe-(Leu/Met).

Les enképhalines sont surtout présentes dans le bulbe et la moelle épinière, où elles sont impliquées dans la transmission du signal nociceptif. Les macrophages et les lymphocytes synthétisent aussi des enképhalines, notamment lors d'une inflammation.

De nombreux analogues des enképhalines ont été synthétisés et sont couramment utilisés en expérimentation ; les plus connus sont le DADLE et le DAMGO (ce sont aussi des peptides de 5 acides aminés).

➤ **Endorphines**

Les endorphines sont des peptides plus longs, par exemple la β -endorphine est une version

allongée de la met-enképhaline (qui compte 31 acides aminés). Elle présente une distribution relativement limitée, dans :

- L'hypothalamus, pour le contrôle de l'hypophyse : elle est libérée conjointement à l'ACTH lors du stress. (Noter que la β -endorphine et l'ACTH sont deux neuropeptides qui découlent du même propeptide : la proopiomélanocortine).
- La substance grise périaqueducule, où s'effectue un traitement de l'information nociceptive .

➤ **Neoendorphines et dynorphines**

Ce sont des versions allongées de la leu-enképhaline :

- Néoendorphines α et β , d'environ 10 acides aminés
- Dynorphines A et B, d'environ 15 acides aminés.

2.10.3.3. Metabolisme des opioïdes endogenes

➤ **Synthese des opioïdes endogenes**

Le système des peptides opioïdes endogènes compte **4 gènes** précurseurs de peptides codant pour :

- La proenképhaline (anciennement proenképhaline-A)
- La proopiomélanocortine (POMC)
- La prodynorphine (anciennement proenképhaline-B, mais ce nom était incorrecte puisque la prodynorphine ne donne pas d'enképhaline. On pensait qu'elle produisait de la leu-enképhaline mais en fait, elle produit des molécules correspondant à des extensions C-terminales de la leu-enképhaline, appelées justement dynorphines et néoendorphines ; d'où le nom actuel plus approprié de prodynorphine).
- La pronociceptine (ou proorphanine) : la nociceptine dérive d'un précurseur polypeptidique, la pronociceptine, dont le clivage donne aussi d'autres peptides ayant une activité biologique, comme la nociceptine-2 ou la nocistatine, mais pour lesquels aucun récepteur n'a encore été identifié

➤ **Degradation des opioïdes endogenes**

Si un rôle de neuromédiateur doit être attribué à un neuropeptide, il faut aussi que le peptide soit inactivé rapidement après sa libération. Ceci implique l'existence d'enzymes capables d'inactiver le neuropeptide, si possible spécifiques (mais s'agissant de peptides, la spécificité des hydrolases ne peut être que très relative) et surtout présentes au bon endroit, c'est-à-dire là où le neuropeptide est libéré. Les enképhalines représentent l'un des cas où

l'inactivation a été la mieux étudiée (au moins au niveau du système nerveux central), en raison de la relative simplicité de ces pentapeptides et des éventuelles implications thérapeutiques. Les enzymes impliquées physiologiquement dans l'inactivation des enképhalines au niveau du système nerveux central semblent être :- L'enképhalinase, une dipeptidylpeptidase séparant Tyr-Gly-Gly des deux acides aminés C-terminaux (inhibée par l'acétorphan, cf. infra)- Et l'aminopeptidase M (inhibée par la bestatine). Le produit d'hydrolyse des enképhalines par l'enképhalinase est le tripeptide tyrosyl-glycylglycine (YGG), qui peut lui-même être dégradé par des aminopeptidases sensibles à la bestatine. Ce tripeptide représente un métabolite endogène extracellulaire des enképhalines et son taux constitue un index de la vitesse de libération de ces peptides opioïdes.

2.10.4. Récepteurs des opioïdes

2.10.4.1. Structure

Les récepteurs opioïdes sont tous des RCPG de la famille 1a : récepteurs de petits ligands, dont le site d'interaction est transmembranaire.

2.10.4.2. Classification

Trois sous-classes principales, dénommées Mu (μ), Delta (δ) et Kappa (κ), sont actuellement identifiées, auxquelles s'ajoute le récepteur NOP à forte affinité pour la nociceptine.

Il existe plusieurs synonymes pour l'appellation de ces récepteurs, mais la plus utilisée demeure largement celle citée ci-dessus, qui utilise :

- L'alphabet grec pour les trois récepteurs majeurs
- Et NOP pour le dernier au lieu d'ORL1, puisqu'il n'est plus orphelin.

Tableau 35: Appellations des récepteurs aux opioïdes

OP1	OP2	OP3	-
Opioid Receptor 1	Opioid Receptor 2	Opioid Receptor 3	
Δ	K	M	« ORL1 »
Delta	Kappa	Mu	Opioid Receptor Like 1
DOP	KOP	MOP	NOP

Delta Opioid Receptor	Kappa Opioid Recepto	Mu Opioid Receptor	Nociceptine Opioid Receptor
--------------------------	-------------------------	-----------------------	--------------------------------

Parmi les trois principales sous-classes de récepteurs aux opioïdes, des subdivisions ont récemment été mises en évidence dans le cerveau pour μ (μ_1 et μ_2) et pour κ (κ_1 , κ_2 et κ_3) mais sans répercussion majeure quand à la connaissance des transmissions opioïdes pour l'instant. Les récepteurs δ quant à eux n'ont pas à ce jour fait l'objet de subdivisions.

2.10.4.3. Caractérisation : localisation et ligands de référence

➤ Localisation des récepteurs aux opioïdes

• Localisations centrales et périphériques

Les récepteurs μ sont présents

- Au niveau central : le striatum et la corne dorsale de la moelle
- Au niveau périphérique : les neurones du SNE (Système Nerveux Entérique)

Les récepteurs δ sont présents

- Au niveau central : le bulbe olfactif, le néocortex, le striatum, et le noyau accumbens
- Au niveau périphérique : les neurones du SNE

Les récepteurs κ sont présents :

- Au niveau central : le noyau accumbens, le claustrum et le noyau interpedonculaire
- Au niveau périphérique : ils ne sont pas présents au niveau intestinal mais ils réguleraient le péristaltisme par action centrale.

Les récepteurs aux opioïdes les plus importants pour les effets de la morphine sont clairement centraux, mais il existe aussi des récepteurs morphiniques périphériques, ce qui explique en partie ses propriétés périphériques : antidiarrhéique, antitussif et même analgésique. En effet les opioïdes exogènes peuvent aussi être utilisés comme de bons analgésiques périphériques locaux (intra-articulaire notamment). D'ailleurs, physiologiquement, les enképhalines stimulent également des récepteurs situés sur des neurones périphériques, ce qui participe à leur effet analgésique.

• Les opioïdes dans le tube digestif

Le tube digestif possède une forte densité de récepteurs opiacés, et contient de grandes quantités de peptides opioïdes. Très peu de temps après l'isolement des enképhalines du cerveau, l'immunocytochimie a permis de montrer des immunoréactivités aux enképhaline :

- Dans des neurones intestinaux,
- Dans certaines cellules endocrines du tube digestif, comme les cellules à gastrine ou certaines cellules entérochromaffines,
- Ainsi que dans des cellules endocrines périphériques (pancréas, médullosurrénale).

Alors que les molécules opioïdes présentes dans les cellules endocrines ne sont pas encore nettement caractérisées, il est clair que les neurones intestinaux contenant des peptides opioïdes constituent une population extrêmement importante : environ 50 % des corps cellulaires des neurones du plexus myentérique de l'intestin grêle de cobaye contiennent au moins une des immunoréactivités opioïdes actuellement connues. En effet la plupart des fibres à enképhalines des neurones intrinsèques (c'est-à-dire du SNE) ont leur corps cellulaire situé dans les ganglions du plexus myentérique.

➤ **Ligands de référence des récepteurs aux opioïdes**

• **Ligands de référence des récepteurs Mu**

Le DAMGO, analogue de synthèse des enképhalines, reconnaît spécifiquement les récepteurs μ . (Le DADLE en revanche n'est pas spécifique d'un type de récepteur).

La naloxone est un antagoniste puissant des récepteurs μ .

• **Ligands de référence des récepteurs Delta**

Des agonistes assez spécifiques des récepteurs δ , comme la DPDPE (D-Pen2-D-Pen5-enképhaline) ont été synthétisés. La naloxone bloque aussi les récepteurs δ , avec une affinité plus faible que pour les récepteurs μ .

• **Ligands de référence des récepteurs Kappa**

La kétocyclazocine est la molécule de synthèse ayant permis de reconnaître les récepteurs κ . La naloxone bloque les κ avec une affinité intermédiaire entre celle pour les récepteurs μ et celle pour les récepteurs δ .

• **Ligands de référence des récepteurs NOP**

L'agoniste de synthèse d'NOP porte le nom compliqué de Ro64-6198. Il est très étudié car des études précliniques suggèrent des potentialités thérapeutiques très variées. La naloxone

est aussi un antagoniste de NOP, bien que la naloxone est une affinité plus forte pour les 3 récepteurs aux opioïdes classiques que pour ce dernier venu.

2.10.4.4.Effets

➤ **Effets associés à la stimulation des récepteurs opioïdes**

- **Effets centraux**

Enképhalines et analgesie

L'inhibition complète de l'hydrolyse des enképhalines conduit à des effets analgésiques dont la puissance est en moyenne de 30 à 40 % inférieure à celle qui est obtenue avec la morphine. Au niveau des structures cérébrales, l'analgésie induite par l'augmentation de la durée de vie des enképhalines endogènes semble impliquer l'activation des récepteurs opioïdes μ , alors qu'au niveau spinal, l'action des peptides opioïdes semble s'exercer par stimulation des sites δ .

Dans tous les cas, on n'observe pas de tolérance croisée.

De ce fait, l'analgésie induite par des agonistes μ comme la morphine s'ajoute à celle des opioïdes endogènes, protégés par le kélatorphan, qui agissent sur les récepteurs δ . Les deux systèmes de contrôle spinal de la douleur sont indépendants, de sorte que l'utilisation clinique des différentes substances est possible en cas de tolérance d'un patient à l'une d'entre elles. On a pu ainsi montrer que l'injection d'un dérivé synthétique des enképhalines interagissant préférentiellement avec les sites δ dissipe la douleur de patients devenus résistants à la morphine.

D'autre part, le traitement chronique par ces inhibiteurs conduit à une analgésie sans tolérance, ni tolérance croisée avec la morphine et, de plus, sans manifestation de dépendance physique et psychique .

- **Effets périphérique**

Effets sur le tube digestif

Les peptides opioïdes interviennent dans les mécanismes qui contrôlent la motricité et les sécrétions digestives. Une partie des effets périphériques des opioïdes se produit par action centrale.

- **Phenomenes secretoires**

L'acétorphan, un inhibiteur de l'enképhalinase, a montré des effets antidiarrhéiques, comme les opioïdes (lopéramide), par une action antisécrétoire impliquant les récepteurs δ périphériques. A l'inverse du lopéramide, qui interagit préférentiellement avec les récepteurs μ , l'acétorphan réduit cependant peu le transit intestinal.

- **Role des peptides opioïdes dans la motricite intestinale**

La présence d'une riche innervation opioïde au niveau des plexus entériques suggère naturellement une fonction locale pour ces neurones dans la régulation de la motricité. Sur l'organisme entier de l'homme ou de l'animal, des effets des opioïdes sur la motricité ont pu être décrits au niveau de l'oesophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. Les opioïdes ont un effet important mais très complexe sur la motricité digestive. Beaucoup des données accumulées à ce jour s'expliquent si l'on admet que le rôle majeur du système opioïde intestinal est un rôle régulateur, qui dans la plupart des cas, n'agit pas directement sur l'effecteur musculaire lui-même, mais sur d'autres neurones excitant ou inhibant le muscle. Il a été montré que les opioïdes agissent localement sur l'intestin grêle du chien en inhibant des neurones cholinergiques excitateurs via des récepteurs kappa, et en activant d'autres mécanismes capables de stimuler le muscle via des récepteurs mu et delta. L'activité variable des neurones opioïdes permettrait par ailleurs de réguler le péristaltisme en modulant l'inhibition tonique permanente produite par les neurones à VIP.

2.10.5.Ligands opioïdes exogenes

2.10.5.1.Agonistes

Les agonistes opioïdes, ou enképhalinomimétiques, peuvent être classés selon leur mécanisme d'action direct ou indirect. La plupart d'entre eux, comme la morphine, stimulent directement les récepteurs enképhalinergiques. D'autres agissent indirectement en augmentant la concentration des enképhalines endogènes.

mais son effet est seulement périphérique car il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (effet essentiellement sur le tube digestif donc). La prédominance de l'effet central ou périphérique d'un enképhalinomimétique provient de la facilité avec laquelle il pénètre dans le cerveau et aussi de son mode d'administration. Les enképhalinomimétiques directs devraient idéalement être classés en fonction de leur effet

prédominant sur les divers types de récepteurs, mais les données de la littérature sont trop complexes ou trop imprécises pour qu'on puisse le faire correctement. Ainsi, les agonistes opioïdes sont tous regroupés dans un classement à critère clinique, en :- Antalgiques- Antitussifs- Antidiarrhéique. Seront bien sur précisés à chaque fois le caractère direct ou indirect de la molécule et, autant que possible, les récepteurs concernés dans le cas des agonistes directs.

➤ **Antalgiques**

• **La morphine**

La morphine est le principal enképhalinomimétique. Elle est en outre le métabolite actif de plusieurs substances : codéine, codéthyline (ou éthylmorphine), pholcodine, héroïne...

Le principe actif de l'opium

La morphine est extraite de l'opium, qui est le suc obtenu par incision des capsules de pavot, *Papaver somniferum*. Il est utilisé depuis des milliers d'années pour soigner la douleur, la toux et la diarrhée. Ses principaux effets indésirables sont la dépendance et la dépression respiratoire.

Effets cliniques de la morphine

▪ **Effet analgésique**

L'analgésie est le principal effet de la morphine, qui calme la plupart des syndromes douloureux

- Elle augmente le seuil de perception de la douleur : La sensibilité aux stimuli nociceptifs (électriques, chimiques, mécaniques) est diminuée d'une manière spécifique. Il y a diminution des perceptions douloureuses sans modification des autres perceptions : vision, audition, toucher.

- Elle modifie la perception douloureuse : Pour certains malades, la douleur est toujours présente, mais la morphine entraîne un certain détachement vis-à-vis d'elle.- Elle diminue les réactions à la douleur : objectives (cris, gémissements) et subjectives (appréhension, interprétation). L'action analgésique de la morphine après administration parentérale systémique dure de 4 à 6 heures et résulte de son action à plusieurs niveaux : cérébral,

médullaire, périphérique Cetteaction périphérique est facile à mettre en évidence : la morphine administrée localement parvoie intra-articulaire, dans le genou par exemple, entraîne une analgésie localisée.

- **Effet sur la respiration**

La morphine déprime la respiration : même à faible dose, elle en diminue le rythme et l'amplitude. Cette dépression respiratoire s'établit parallèlement à l'effet analgésique et apparaît en cinq minutes ou une heure selon son mode d'administration.

Elle s'explique parune diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO₂. C'est l'abaissement de la concentration d'oxygène qui devient le principal stimulant et, dans ces conditions,l'oxygénothérapie peut favoriser l'apparition d'apnées. Il découle de cet effet dépresseur sur la respiration une application : l'utilisation des dérivés de la morphine, codéine surtout, comme antitussifs, et une contre-indication : son utilisation en cas d'insuffisance respiratoire.

- **Effet sur l'appareil cardiovasculaire**

A dose thérapeutique, la morphine a peu d'effets sur l'appareil circulatoire chez le malade couché. Chez un sujet debout, une vasodilatation, peut-être liée à une libération d'histamine,peut donner une hypotension orthostatique .

- **Effet sur l'appareil digestif**

la morphine diminue le péristaltisme digestif (gastrique et intestinal) et la sécrétion hydrique, ce qui entraîne une constipation. Il existe des dérivés morphiniques de synthèse à propriété antidiarrhéique : le diphénoxylate, le lopéramide.

La morphine a un effet spasmogène sur les voies biliaires (sphincter d'Oddi), les uretères et la vessie. Si on l'utilise comme antalgique dans le traitement des coliques, il faut lui associer un antispasmodique. Les nausées et les vomissements induits par la morphine sont dus à la stimulation de la «chemoreceptor trigger zone», CTZ, et non à l'effet spasmogène direct.

- **Autres analgesiques morphiniques**

Ce sont des dérivés de synthèse dont les propriétés pharmacologiques sont très proches de celles de la morphine. Sauf précisions, les données qui suivent concernent la médecine humaine.

Derives de la diphenylpiperidine

- **Analgesie inferieure a la morphine : Meperidine**

La mépéridine, aussi appelée péthidine (PETHIDINE®) a les effets suivants :

- Analgésique : la morphine est environ 10 fois plus analgésique que la mépéridine, mais les ampoules de mépéridine sont dos es   100 mg au lieu de 10 mg pour la morphine. Sa durée d'action par voie intramusculaire, d'environ 2   3 heures, est plus courte que celle de la morphine.
- Sédatif euphorisant : la mépéridine serait plus sédative et plus euphorisante que la morphine.
- D presseur respiratoire :   doses  qui-analgésiques, la dépression respiratoire est égale ou inférieure   celle de la morphine.
- Atropinique : en raison de son action atropinique, la mépéridine est moins spasmogène, entraîne moins de constipation que la morphine et donne un myosis moindre.

- **Analgesie superieure a la morphine : Fentanyl et apparentes**

Le fentanyl, l'alfentanil, le sufentanil et le r mifentanil sont, comme la mépéridine, des dérivés de la ph nylpip ridine et sont des analgésiques extrêmement puissants. Sous forme injectable :

Fentanyl (FENTANYL®)

Alfentanil (RAPIFEN®)

Sufentanil (SUFENTA®)

Rémifentanil (ULTIVA®)

Utilisés en anesthésie par voie injectable systémique ou, pour certains d'entre eux, péridurale, leur action est immédiate, en quelques minutes, et de courte durée, environ 30 minutes. Ils ont, de plus, des effets cholinomim tiques, comme la bradycardie ou un abaissement de la pression artérielle, que l'on prévient parfois par l'administration préalable d'atropine.

2.10.5.2. Antagonistes

Les deux principaux antagonistes compétitifs de la morphine et des morphinomimétiques, sans effet agoniste, sont la naloxone et la naltrexone. Ces deux substances ont des propriétés similaires mais sont utilisées dans des indications différentes.

- **Propriétes communes**

Elles diminuent ou suppriment les effets de la morphine : dépression respiratoire, analgésie, euphorie, somnolence, myosis.

Administrées   un morphinomane sous l'effet d'un morphinique, elles déclenchent un syndrome de sevrage aigu, administrées   un sujet normal, elles modifient peu les perceptions

douloureuses, ce qui laisse supposer que le rôle physiologique des enképhalines serait faible. Elles réduisent la dépendance à d'autres substances, notamment l'alcool, car la libération d'enképhalines et la stimulation des récepteurs μ et δ joue un rôle dans la dépendance alcoolique par augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens.

➤ **Indications différentes**

• **Naloxone**

La naloxone (NARCAN®), qui après administration par voie buccale est partiellement inactivée par métabolisme de premier passage, est utilisée par voie parentérale pour traiter les dépressions respiratoires induites par les morphinomimétiques. Elle n'améliore pas les dépressions respiratoires d'origine autre. Sa durée d'action est courte, de l'ordre de trente minutes : des réadministrations peuvent donc être nécessaires.

L'injection de naloxone pourrait aussi être utilisée pour le diagnostic de toxicomanie par les morphiniques, car elle déclenche un syndrome de sevrage chez le morphinomane, mais ceci n'est généralement ni utile ni très souhaitable.

• **Naltrexone**

La naltrexone est administrée par voie buccale dans le traitement de la dépendance morphinique pour éviter les rechutes. Après un sevrage de sept à dix jours, le morphinomane traité par la naltrexone devient insensible à la prise éventuelle d'un morphinomimétique. Autrement dit, la prise de morphine est sans effet chez le toxicomane traité par la naltrexone. Par contre, administrée à un morphinomane non abstinant, elle déclenche un syndrome de sevrage.

La naltrexone est commercialisée par le même laboratoire pharmaceutique sous deux noms commerciaux différents mais contenant la même quantité de produit actif par comprimé et par boîte :

- L'une des présentations est destinée au traitement de la dépendance à la morphine (NALOREX®)

- L'autre est destinée au traitement de la dépendance à l'alcool (REVIA®).

2.10.5.3. Agonistes partiels

Les agonistes faibles, c'est-à-dire ceux qui ont une bonne affinité pour les récepteurs enképhalinergiques mais un faible pouvoir activateur, se comportent en présence d'agonistes plus puissants comme des antagonistes. Ces molécules ont ainsi des propriétés analgésiques de type morphine mais peuvent antagoniser les effets de la morphine lorsqu'elles sont

administrées après elle. Ces analgésiques morphiniques à effets agonistes et antagonistes sont encore appelés agonistes partiels : la nalorphine, la pentazocine, la nalbuphine et la buprénorphine.

➤ **Nalorphine**

Chez un sujet n'ayant pas reçu de morphine, la nalorphine peut entraîner une dépression respiratoire, un myosis, un effet analgésique faible, un état euphorique ou dysphorique.

Son administration répétée provoque l'apparition d'une tolérance et son arrêt, un syndrome d'abstinence.

Chez un morphinomane, elle déclenche un syndrome d'abstinence.

Chez un sujet traité par la morphine, la nalorphine s'oppose aux effets de la morphine, parmi lesquels la dépression respiratoire. La nalorphine (NALORPHINE®) a été largement utilisée comme antidote de la dépression respiratoire. Actuellement, on lui préfère un antagoniste pur : la naloxone.

➤ **Pentazocine**

Administrée à un malade non-morphinomane, la pentazocine a une action analgésique proche de celle de la morphine. Administrée à un morphinomane, elle peut favoriser l'apparition d'un syndrome d'abstinence en s'opposant aux effets de la morphine.

Cet effet paradoxal s'expliquerait par le fait que la pentazocine a une grande affinité et une faible activité vis-à-vis des récepteurs morphiniques :

- Administrée seule, elle les stimule,
- Administrée après la morphine, elle prend sa place sur les récepteurs sans avoir son efficacité.

La dépendance à la pentazocine serait moindre que celle que donne la morphine ; elle est cependant classée parmi les stupéfiants et ses avantages par rapport à la morphine ne sont pas évidents. Ses principaux effets secondaires sont la sédation, les vertiges, les vomissements et, à forte dose, la dépression respiratoire.

➤ **Nalbuphine**

La nalbuphine (NALBUPHINE®) est un analgésique majeur dont l'efficacité est proche de celle de la morphine. C'est un agoniste des récepteurs κ . Elle antagonise certains effets de la morphine, peut être en raison de son effet inhibiteur des récepteurs μ . Elle entraîne une dépression respiratoire dont l'antidote est la naloxone. Mais elle n'est pas spasmogène ni

histamino-libératrice. L'arrêt brutal de nalbuphine peut être suivi d'un syndrome de sevrage, moindre toutefois de celui de la morphine .

➤ Buprenorphine

La buprénorphine est un morphinomimétique dérivé de la thébaine, ayant un effet analgésique majeur, équivalent à celui de la morphine, qui dure environ huit heures et qui est obtenu avec une dose beaucoup plus faible que celle de morphine. Elle se fixe aux récepteurs μ et κ mais elle ne stimule que les récepteurs μ . C'est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ .

Elle est utilisée comme analgésique (TEMGESIC®) et, à posologie élevée (SUBUTEX®), en tant que médicament de substitution à la morphine chez les toxicomanes. Elle entraîne moins de dépendance que la morphine, Son arrêt brutal entraîne des manifestations moins intenses que celles qui suivent l'arrêt de morphine et sont plus tardives.

2.11 Bilan des récepteurs neuronaux

Neuromédiateur		Synthèse	Inactivation
Acétylcholine		Présynaptique : par la ChAT (choline acétyltransférase)	Dégradation : par l'AchE (acétylcholine estérase)
Monoamines	Catécholamines	Adrénaline, noradrénaline, dopamine	Recapture : par NET et DAT Dégradation : par MAO et COMT
	Sérotonine	Présynaptique : à partir du tryptophane	Recapture : par les SERT Dégradation : par les oxydases
	Histamine	Présynaptique :	Dégradation :

			à partir de l'histidine	par une MAO
Acides Aminés	Inhibiteurs	GABA	Présynaptique : à partir de glutamate	Recapture : par les GAT
	Excitateurs	Glutamate	Appartient au métabolisme intermédiaire	Recapture : par les EAAT
Neuro-Peptides	Tachykinines	Substance P	Somatique, puis transport axonal antérograde	Dégradation : par les aminopeptidases
	Opioides	endorphines		

DEUXIEME CHAPITRE
LES NEUROMEIATEURS ET LEURS
RECEPTEURES

3. ETUDE DES PRINCIPALES MOLECULES NEURO-ACTIVES EN MEDECINE VETERINAIRE

3.1. Etude générale

3.1.1. Classification française des médicaments psychotropes

La classification française des médicaments psychotropes a été établie principalement par Pierre Deniker. Elle repose sur l'observation clinique et non pas sur les mécanismes d'actions des molécules.

Elle garde un intérêt didactique, bien que de nombreuses molécules récentes soient atypiques vis-à-vis de cette classification et que certaines molécules puissent y apparaître dans plusieurs rubriques. (*Exemples : la cocaïne est à la fois un stimulant de la vigilance et un stupéfiant, les amphétamines sont à la fois des stimulants de la vigilance et (à dose forte) des hallucinogènes*).

3.1.2. Principaux effets pharmacologiques des médicaments neuro-actifs

Cette troisième et dernière partie a pour objectif de présenter des fiches synthétiques sur les principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire. Parmi la centaine de molécules évoquées dans la seconde partie, il a été choisi les 15 suivantes :

- 1) Atropine
- 2) Adrénaline
- 3) Médétomidine
- 4) Apomorphine
- 5) Métopropramide
- 6) Acépromazine
- 7) Fluoxétine
- 8) Kétamine
- 9) Diazépam
- 10) Thiopental
- 11) Propofol
- 12) Isoflurane
- 13) Gabapentine
- 14) Morphine
- 15) Butorphanol

Tableau 36 : Classification française des médicaments psychotropes proposée par Pierre Deniker

Psychotropes <i>Modifient l'activité du SNC</i>	Familles <i>Critères cliniques</i>	Sous-familles <i>Critères moléculaires</i>		Exemples – Remarques	
Psycholeptiques <i>Affaiblissent, dépriment le SNC</i>	Hypnotiques Barbituriques <i>Provoquent la narcose</i>	Barbituriques		Agonistes GABA	
		Propofol			
	Anxiolytiques = <i>Tranquillisants mineurs : Provoquent la myorelaxation (et une légère sédation)</i>	Benzodiazépines		Exemples : Méprobamate, captodiamine, hydroxyzine... Anxiolytiques et sédatifs. Mécanisme d'action mal connu, peu spécifique.	
		Autres			
Neuroleptiques = <i>Tranquillisants majeurs : Provoquent la sédation</i>	Antidopaminergiques	Phénotiazines	Chlorpromazine	Antipsychotique	
			Acépromazine	Sédatif	
		Benzamides	Sulpiride	Antipsychotique	
		Butyrophénes	Métoclopramide	Antiémetique	
Halopéridol	Antipsychotique				

				Azapérone	Sédatif, antiémétique
		Alcaloïdes du Rauwolfia		Résérpine (orthosympatholytique indirect : inhibe le stockage des catécholamines)	
Psychoanaleptiques <i>Stimulent le SNC</i>	Nooanaleptiques <i>Stimulants de la vigilance</i>	Amphétamines, cocaïne...		Nombreux exemples, souvent redondants dans la Classification	
	Psychostimulants <i>Divers</i>	Vitamine C, magnésium, etc...		Très hétérogènes, moins puissants que les nooanaleptiques, voire sans effets prouvés...	
	Antidépresseurs <i>Stimulants de l'humeur</i>	IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase		Orthosympathomimétiques indirects	
		Antidépresseurs tricycliques		Modifient le fonctionnement des synapses sérotonergiques : confèrent un moral d'acier	
Psychodysléptiques <i>Désorganisent, perturbent le SNC</i>	Hallucinogènes et onirogènes	LSD, cannabinoïdes, amphétamines... (extraits de champignons ou synthétiques)			
	Stupéfiants	Morphine, héroïne, cocaïne...			
	Alcools et dérivés	Ethanol, éther...			

3.1.2.1. Modulateurs de l'équilibre nerveux végétatif

Il existe deux grandes catégories de médicaments qui interfèrent avec le SNV, correspondant à deux grands domaines de la thérapeutique : Les médicaments de la réanimation procurent un soutien de l'orthosympathique- Soit par inhibition muscarinique : l'atropine(1)- Soit par renforcement adrénérique : l'adrénaline (2) Les médicaments de l'anesthésie procurent au contraire une inhibition de l'orthosympathique : la médétomidine (3) Noter que l'équilibre du SNV, correspondant aux transmissions muscariniques et adrénériques, ne fait intervenir que des récepteurs métabotropes.

3.1.2.2. Modulateurs de la transmission dopaminergique

Le système dopaminergique est un système complexe, dont la modulation par les médicaments a été résumée dans le Tableau 37. Ce tableau inclue volontairement les grandes catégories de médicaments dopaminergiques humains. Ne seront traités cependant par la suite que ceux d'intérêt en médecine vétérinaire.

Tableau 37 : Modulations dopaminergiques en thérapeutique

Ligands/Récepteurs	D1	D2
Agonistes	<i>Pas de véritable intérêt médical, aucun agoniste D1 n'est utilisé actuellement en thérapeutique.</i>	Antiparkinsoniens (central) Ex : bromocryptidine Emétique (périphérique) Ex : apomorphine (4)
Antagonistes	Sédatif (central) Ex : acépromazine (6) <i>(Antagoniste D1 périphérique : pas d'intérêt médical)</i>	Antipsychotiques (central) Ex : chlorpromazine Antiémétique (périphérique) Ex : métoclopramide (5)

3.1.2.3. Modulateurs de la transmission sérotoninergique

Bien que les modulations sérotoninergiques soient très exploitées en médecine humaine, elles ne le sont que très peu en médecine vétérinaire, faute de spécialités ainsi que de connaissances médicales. Il faut néanmoins mentionner la fluoxétine (7), inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, antidépresseur utilisé en comportement mais dont la prescription doit impérativement se faire dans le cadre d'une démarche médicale méticuleuse et après un

diagnostique rigoureux.

3.1.2.4. Modulateurs de l'équilibre GABA/glutamate

Les médicaments qui agissent sur cet équilibre ont tous pour finalité de le faire pencher en faveur du GABA. Cela peut se faire par :

- L'inhibition des transmissions glutamatergiques : la kétamine (8)
- Le soutien des transmissions GABAergiques :

le diazépam (9), le thiopental (10), le propofol (11) et l'isoflurane (12)

Noter que l'équilibre GABA/glutamate, s'il comprend physiologiquement des récepteurs ionotropes et métabotropes, n'est modulé que par des ligands de ses récepteurs ionotropes (en médecine vétérinaire en tous cas).

Nous évoquerons également le cas particulier de la gabapentine (13) utilisée en médecine vétérinaire.

3.1.2.5. Opioides

Les antalgiques opioïdes les plus utilisés en médecine vétérinaires sont de loin la morphine (14) (spécialité humaine) et surtout le butorphanol (15) (spécialité vétérinaire). Néanmoins, de plus en plus de structures vétérinaires utilisent d'autres opioïdes comme le fentanyl, la buprénorphine ou l'hydromorphone.

3.1.3. Principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire

Le Tableau 38 donne un aperçu des molécules et des spécialités développées.

Tableau 38 : Principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire dont les propriétés sont développées dans ce chapitre

Transmission	Molécule		Action moléculaire	Spécialité
Cholinergique	Atropine	1	Antagoniste muscarinique non sélectif : parasympholytique direct	ATROPINE inj.*
Adrénergique	Adrénaline	2	Agoniste mixte (α/β) : orthosymphomimétiques directs	ADRENALINE inj.*
	Médétomidine	3	α 2-agoniste : effet orthosympholytique direct	DOMITOR®, SEDATOR®
Dopaminergique	Apomorphine	4	Agoniste mixte D1/D2	APOKINON®*

	Métoclopramide	5	Antagoniste D2 périphérique		PRIMPERID
	Acépromazine	6	Antagoniste D1		VETRANQUIL® , CALMIVET®
Sérotoninergique	Fluoxétine	7	Inhibiteurs des transporteurs de recapture de la sérotonine		PROZAC®*
Glutamatergique	Kétamine	8	Inhibiteur non compétitif NMDA		IMALGENE®
GABAergique	Diazépam	9	Modulateurs allostériques positifs GABA-A	en déplaçant l'équilibre du « gating » vers l'état ouvert	NESDONAL®
	Thiopental	10		?	RAPINOVET®
	Propofol	11		en ralentissant la désensibilisation du récepteur	VALIUM®*
	Isoflurane	12		en augmentant l'affinité des récepteurs GABAA pour le GABA	FORENE®*, ISO-FLO®, ISO-THESIA®
Cas particulier des Gabapentinoïdes	Gabapentine	13	Inhibiteur des canaux calciques		NEURONTIN®*
Opioides	Morphine	14	Agoniste μ		MORPHINE inj.*
	Butorphanol	1	Agoniste κ , antagoniste μ		DOLOREX®,

		5		TORBUGESIC®
--	--	---	--	-------------

3.2. Etude speciale

3.2.1. Atropine

❖ La molécule

- Parasympatholytique direct non spécifique de référence
- Type de spécialités : humaine

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : antagoniste de tous les récepteurs muscariniques (inhibition des voies de Gq et Gi)

Pharmacocinétique : après administration intraveineuse

- le pic d'activité est atteint en 3 à 4 minutes,
- le temps de demi-vie est de 2-3h,
- l'atropine est métabolisée en partie par le foie,
- et excrétée par le rein (à 50% sous forme inchangée).

❖ Principaux effets

- Effets cardiaques : inotrope et chronotrope positif
- Relaxation des muscles lisses : bronchodilatation, relaxation intestinale et vésicale
- Diminution des sécrétions glandulaires
- Mydriase

Ces effets sont exactement les effets opposés de ceux de l'acétylcholine et correspondent donc à ceux d'une stimulation orthosympathique

❖ Indication et dose de référence

- Urgence : lors de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque : 0,04mg/kg IV
- Préanesthésie : lors de risque cardiaque : 0,04mg/kg IV

(dans cette dernière indication, il est plutôt d'usage d'utiliser un parasympatholytique d'action plus lente et moins violente : le glycopyrolate, à la dose de 0,01mg/kg)

❖ Spécialités correspondantes

- Il n'existe pas de spécialité vétérinaire d'atropine injectable
- Spécialité humaine : ATROPINE AGUETTANT® : ampoule de 1mL à 1mg/ml.

A la dose est de 0,04mg/kg la posologie correspond à 0,04mL/kg.

3.2.2. Adrénaline

❖ La molécule

- Orthosympathomimétique direct non spécifique de référence
- Type de spécialités : humaine

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : agoniste de tous les récepteurs adrénergiques (stimulation des voies Gq et Gs ; stimulation de Gi négligeable)

Pharmacocinétique après administration intraveineuse

- le pic d'activité est atteint en moins d'une minute : action immédiate et intense
- la durée d'action est brève car l'adrénaline est métabolisée directement par les MAO des extrémités nerveuses adrénergiques où elle agit.

❖ Principaux effets

- Effets cardiaques : inotrope et chronotrope positif
- Effets vasculaires : vasoconstriction (augmentation de la pression artérielle)
- Relaxation des muscles lisses : bronchodilatation, relaxation intestinale et vésicale
- Diminution des sécrétions glandulaires
- Mydriase

Ces effets sont exactement les mêmes que ceux de l'atropine et correspondent à ceux d'une stimulation orthosympathique générale.

❖ Indication et dose de référence

- L'adrénaline est utilisée exclusivement dans le cadre de l'urgence, lors de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque. Deux doses différentes d'un facteur 10 sont référencées et utilisées sans que l'on sache véritablement laquelle est la meilleure.
- Faible dose : 0,01mg/kg IV
- Forte dose : 0,1mg/kg IV

❖ Spécialités correspondantes

- Il n'existe pas de spécialité vétérinaire d'adrénaline injectable

- Spécialité humaine : ADRENALINE AGUETTANT® : ampoule de 1mL à 1mg/ml

A la dose est de 0,01mg/kg la posologie est de 0,01mL/kg,

A la dose est de 0,1mg/kg la posologie correspond à 0,1mL/kg.

3.2.3. Medetomidine

❖ La molécule

- Orthosympatholytique par effet α_2 -agoniste spécifique

- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : α_2 -agoniste spécifique (stimulation des voies Gi)

Pharmacocinétique : après administration intraveineuse ou intramusculaire : *(Après injection intramusculaire, la médétomidine est rapidement absorbée et sa cinétique plasmatique est similaire à celle observée après injection intraveineuse)*

- le pic d'activité est atteint en 5 minutes

- Le temps de demi-vie d'élimination est de l'ordre de 1 à 1,2 heures chez le chien (et de 1 à 1,5 heures chez le chat)

❖ Principaux effets

- Sédation intense

- Effets cardiaques : chronotrope négatif

- Effets vasculaires : vasoconstriction périphérique- Analgésie modérée (souvent qualifiée « d'analgésie viscérale)

- Excellent pouvoir potentialisateur de tous les hypnotiques et/ou analgésiques

Ces effets orthosympatholytiques sont donc à l'opposé de l'adrénaline.

❖ Indication et dose de référence

- Utilisée en prémédication anesthésique :

- Par voie intraveineuse : 10-20 μ g/kg IV

- Par voie intramusculaire : 20-40 μ g/kg IM

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires (chien et chat) :DOMITOR®, SEDATOR®, MEDETOR®, DORBENE VET® : toutes à 1mg/ML- A la dose de 20µg/kg (c'est-à-dire 0,02mg/kg) la posologie est de 0,02ML.

3.2.4. Apomorphine

❖ La molécule

- Agoniste dopaminergique général, chef de file des émétisants dopaminergiques
- Type de spécialités : humaine

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : agoniste dopaminergique général, non sélectif D1/D2 (*stimulation respectivement des voies Gs et Gi*), central et périphérique (*traverse la BHE*)

Pharmacocinétique :

- après administration intraveineuse le vomissement est quasiment immédiat.
- après injection intramusculaire le vomissement se produit dans les 5 minutes.

❖ Principaux effets

Les récepteurs D2 de la CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone) stimulent le centre du vomissement : le renforcement dopaminergique D2 apporté par l'apomorphine se traduit par une sur-stimulation et donc le vomissement. *Le vomissement est un procédé complexe du point de vue nerveux et sa connaissance détaillée n'a pas d'intérêt particulier en pratique clinique, excepté pour la compréhension de l'utilisation des différentes classes de médicaments antiémétiques : antidopaminergiques, anticholinergiques.*

❖ Indication et dose de référence

- Utilisé comme émétique d'urgence
- Indication : diminution de l'absorption des toxiques (strychnine, métaldéhyde, anticoagulants...)
- Contre-indications : composés durs (les os broyés notamment), ou composés caustiques (les acides, les bases, les savons...)
- Dose : 0,04mg/kg IV ou IM

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité humaine : APOKINON® dose de 3mL à 10mg/ML
- A la dose de 0,04mg/kg la posologie correspond à 0,004mL/kg.

3.2.5. Metoclopramide

❖ La molécule

- Antagoniste dopaminergique D2, chef de file des antiémétiques dopaminergiques
- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : antagoniste dopaminergique D2 périphérique (*passé très faiblement la BHE : neuroleptique caché*)

- Inhibition dopaminergique du centre du vomissement (*inhibition des voies Gi*)
- Stimulation parasymphatique périphérique via des hétéro-récepteurs de neurones digestifs cholinergiques : effet gastrokinétique : l'accélération du transit est antiémétique.

Pharmacocinétique :

- Le délai d'action varie de quelques minutes à 1h selon que la voie d'administration est SC ou IM.
- Le temps de demi-vie est d'environ 1h30, l'action d'environ 6-8h.

❖ Principaux effets

Antiémétique périphérique à mécanisme redondant.

❖ Indication et dose de référence

- Habituellement : 0,3mg/kg (trois fois par jour / toutes les 8h) en PO, SC ou IM
- En perfusion IV (dilué dans du NaCl 0,9%) : 1mg/kg/24h

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires :

PRIMPERID® (ampoule de 2mL) ou EMEPRID® (10mL) : toutes à 5mg/ml

- A la dose de 0,3mg/kg la posologie correspond à 0,06mL/kg.

3.2.6. Acepromazine

❖ La molécule

- Antagoniste dopaminergique D1, chef de file des sédatifs dopaminergiques
- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Antagoniste multiple : dopaminergique (D1>>D2),adrénergique α 1, muscarinique (*ainsi que sérotoninergique et histaminergique*)

Pharmacocinétique : après injection intraveineuse ou intramusculaire

- Action lente : premiers effets au bout de 15 minutes, pic entre 30 et 60 minutes.
- Le temps de demi-vie est d'environ 3h, l'action d'environ 6-8h.

❖ Principaux effets

Antagoniste dopaminergique : D1>>D2 d'où sédation>>antiémétique Antagoniste adrénergique α 1 : vasodilatation, dépression centrale de la thermorégulation (*dans l'hypothalamus, régulée par le SNV orthosympathique*),effet inotrope et chronotrope négatif modéré (*On parle de « bradycardie par renforcement vagale », sorte de jeu de vases communicants entre système ortho et parasympathique*)voire favorisation de la sédation.

Antagoniste muscarinique : on parle de « toxicité anticholinergique », il s'agit en fait d'un abus de langage pour signifier le ralentissement de transit par relaxation des muscles lisses intestinaux, provoqué par antagonisation muscarinique.

Mécanisme incertain : abaissement du seuil de convulsion, c'est-à-dire proconvulsivante(*contre-indiquée sur les animaux épileptiques ou en crise convulsive*)En résumé l'acépromazine « diminue tout ce qu'elle touche » : le SNC, les vaisseaux,le cœur et les muscles lisses.

❖ Indication et dose de référence

- Utilisé en prémédication anesthésique : 0,03 à 0,05mg/kg IM ou IV

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires : VETRANQUI® : à 10mg/ml - CALMIVET® : à 5mg/ml - A la dose de 0,05mg/kg la posologie correspond à : VETRANQUI® : 0,005mL/kg - CALMIVET® : 0,01mL/kg.

3.2.7. Fluoxetine

❖ La molécule

- Antidépresseur chef de file des ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine
- Type de spécialités : humaine

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : La fluoxétine augmente sélectivement la concentration de sérotonine dans la synapse en inhibant son transporteur SERT, ce qui empêche sa recapture.

Pharmacocinétique : La demi-vie plasmatique de la fluoxétine est de quelques jours, celle de son métabolite (actif) de près d'une dizaine de jours (longues demi-vies).

La fluoxétine s'administre par voie buccale au moins pendant plusieurs semaines, en augmentant progressivement la posologie en début de traitement et en la réduisant progressivement en fin de traitement.

❖ Principaux effets

- L'effet antidépresseur n'apparaît qu'en deux à trois semaines minimum
- Ce délai suppose l'intervention de mécanismes complexes, encore assez mal élucidés à ce jour.

❖ Indication et dose de référence

- Dans le traitement de troubles comportementaux dépressifs ou compulsifs chez l'homme, et par extension en pathologie comportementale vétérinaire
- Les doses de référence PO vont de 0,5 à 2mg/kg/j, avec une moyenne à 1mg/kg/j

❖ Spécialités correspondantes

- A défaut spécialités humaine : PROZAC® comprimés de 20mg
- A la dose de 1mg/kg/j la posologie correspond à 1 comprimé pour 20kg.

3.2.8. Ketamine

❖ La molécule

- Anesthésique chef de file des agents dissociatifs
- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : inhibition non compétitive des récepteurs NMDA

Pharmacocinétique : en IV la narcose est immédiate ; en IM elle prend 10 minutes. Durée d'action : varie en fonction de la dose utilisée (à 5mg/kg en IV \approx 30 à 45 min)

❖ Principaux effets

- Antagonisation des récepteurs NMDA : valence hypnotique : sommeil relativement superficiel avec des réflexes conservés, valence analgésique périphérique (« analgésie somatique ») associée à une certaine rigidité musculaire (risque de catalepsie : la kétamine n'est jamais utilisée seule).
- Stimulation centrale du SNV orthosympathique : effet cardiovasculaire inotrope et chronotrope positifs, *pas de dépression respiratoire*
- Augmentation de la consommation d'oxygène par le cerveau et de la pression intracrânienne, ainsi que la pression intraoculaire. C'est parce que la kétamine inhibe l'activité de certaines parties du cerveau (hypnose, analgésie) et en stimule d'autre (stimulation cardiovasculaire, rigidité musculaire) que son effet a été qualifiée « d'anesthésie dissociée ».

❖ Indication et dose de référence

- En induction anesthésique : 5mg/kg IV ou 15mg/kg IM (toujours associée à une benzodiazépine ou à un α 2-agoniste)
- La kétamine s'utilise aussi beaucoup dans la gestion de la douleur sous forme de perfusion, seule (1 à 7 μ g/kg/min) ou au sein d'un protocole MLK (Morphine Lidocaïne Kétamine) ou FLK (Fentanyl Lidocaïne Kétamine).

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires :
IMALGENE®, CLORKÉTAM®, Kétamine VIRBAC® : toutes à 100mg/mL
- A la dose de 5mg/kg IV la posologie correspond à 0,05mL/kg IV.

3.2.9. Diazepam

❖ La molécule

- Le diazepam est le chef de file des benzodiazépines
- Type de spécialités : humaine

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Activateur allostérique spécifique des récepteurs GABA-A,

en déplaçant l'équilibre du « gating » (état du canal) vers l'état ouvert.

Pharmacocinétique: le diazépam s'utilise en injection intraveineuse car (contrairement au midazolam) il est très mal absorbé en intramusculaire. Son action est rapide et dure plusieurs heures.

❖ Principaux effets

- L'activation allostérique des récepteurs GABA-A par le diazépam provoque en prémédication anesthésique une bonne myorelaxation et une légère sédation ; elle potentialise de plus les inducteurs anesthésiques GABAergiques.

- Elle augmente le seuil de convulsion (anticonvulsivant) et produit un effet anxiolytique.

❖ Indication et dose de référence

- En prémédication anesthésique : 0,2-0,3mg/kg IV

- En traitement de crise convulsive : même dose IV, ou 10 fois la dose en intra rectale.

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité humaine : VALIUM® ampoule de 2mL à 5mg/ml - A la dose de 0,2mg/kg IV la posologie correspond à 0,04mL/kg IV.

3.2.10. Thiopental

❖ La molécule

- Le thiopental est le chef de file des barbituriques

- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Activateur allostérique des récepteurs GABA-A, Modulateur de plusieurs autres canaux, sans significativité clinique réelle (*notamment il ne touche ni aux GlyR ni aux NMDA*)

Pharmacocinétique : après injection intraveineuse : L'hypnose est immédiate et courte : elle dure entre 10 et 20 minutes.

Noter que le tissu graisseux fixe les barbituriques et les relargue progressivement dans le sang, d'où une sorte d'effet « tampon » chez les sujets gras : action moins intense et surtout bien plus prolongée dans le temps (souvent péjoratif).

❖ Principaux effets

- Hypnotique et anticonvulsivant efficace,
- Complètement dépourvu de pouvoir analgésique,
- Nombreux inconvénients, notamment un index thérapeutique faible et un effet sclérosant violent si l'intraveineuse n'est pas parfaite. Manipuler avec précaution.

❖ Indication et dose de référence

- En induction anesthésique : 10mg/kg IV STRICTE et LENTE
- Eviter les injections à répétition : agent inducteur de narcose, pas d'entretien.

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité vétérinaire : NESDONAL® à 50mg/ml - A la dose de 10mg/kg IV la posologie correspond à 0,2mL/kg IV.

3.2.1. Propofol

❖ La molécule

- C'est l'anesthésique intraveineux GABAergique non barbiturique le plus utilisé
- Type de spécialités : vétérinaire (chien et chat)

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Activateur allostérique spécifique des récepteurs GABA-A, en ralentissant la désensibilisation du récepteur.

Pharmacocinétique : après injection intraveineuse, l'hypnose est immédiate et très courte : elle dure entre 2 et 5 minutes.

❖ Principaux effets

- Hypnotique, amnésiant et anticonvulsivant très efficace,
- Complètement dépourvu de pouvoir analgésique.

❖ Indication et dose de référence

- En induction anesthésique : (la dose dépend de la prémédication) Animal non prémédiqué : 6mg/kg IV Prémédication avec une benzodiazépine (ou un morphinique) : 5mg/kg IV Prémédication à l'acépromazine : 4mg/kg IV Prémédication à la médétomidine : 2-3mg/kg IV
- Peut s'utiliser en entretien d'anesthésie pour des chirurgies mineures, à 0,6mg/kg/min
- Est indiquée dans le traitement de crise convulsive : en cas d'échec du valium, injection à effet.

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires : RAPINOVET®, PROPOCLEAR® : à 10mg/ml- A la dose de 6mg/kg IV la posologie correspond à 0,6mL/kg IV (injecter à effet).

3.2.12. Isoflurane

❖ La molécule

- L'isoflurane est l'anesthésique gazeux le plus utilisé en médecine vétérinaire
- Type de spécialités : vétérinaire, humaines

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Activateur allostérique spécifique des récepteurs GABA-A, en augmentant l'affinité des récepteurs GABA-A pour le GABA.

Modulateur de plusieurs autres canaux, sans dont activation des GlyR.

Pharmacocinétique : l'isoflurane gazeux est rapidement absorbé au niveau des alvéoles. La rapidité de l'hypnose est fonction du moyen d'administration : l'induction prend quelques minutes (boîte de contention ou masque). La rapidité du réveil après extubation est fonction du protocole anesthésique/chirurgical dans son ensemble. La narcose est tout de même de courte durée étant donnée l'élimination par les voies aériennes : les anesthésiques gazeux sont plutôt des agents d'entretien.

❖ Principaux effets

- Activation des GABA-A : Hypnotique et amnésiant très efficace
- Activation des GlyR : immobilisation puissante
- Complètement dépourvu de pouvoir analgésique

Mécanisme d'action de ces effets cliniques.

❖ Indication et dose de référence

- L'induction anesthésique à l'isoflurane chez le chien ne se pratique quasiment jamais, elle est parfois utilisée chez les chats difficiles en boîte de contention.

(Par contre elle est fréquente au masque chez les NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie : lapins, furets, rongeurs...)

- L'isoflurane est largement utilisé en entretien de la narcose, en moyenne à 2% dans de l'oxygène pur. (Il faut toujours lui adjoindre une valence analgésique)

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité humaine : FORENE®

- Spécialités vétérinaires : ISOFLO®, ISO-THESIA® (à l'étranger), VETFLURANE® (en France).

3.2.13. Gabapentine

❖ La molécule

- Antiépileptique chef de file éponyme des gabapentinoïdes

- Type de spécialités : humaines

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Mécanisme incertain, on suppose que sa liaison avec une forte affinité aux sous-unités $\alpha 2\delta 1$ et 2 des canaux calciques présynaptiques centraux diminue d'une façon ou d'une autre le relargage des neurotransmetteurs excitateurs.

Pharmacocinétique : Après administration per os, sa demi-vie de 5 à 7h impose une administration 2 à 3 fois par jour.

❖ Principaux effets

- Utilisée en médecine vétérinaire comme antiépileptique d'entretien (traitement long).

- Utilisée en médecine humaine également comme analgésique dans la prise en charge de douleurs neurogènes.

❖ Indication et dose de référence

- Comme antiépileptique d'entretien : 10-30mg/kg PO 2 à 3 fois par jour

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité humaine : NEURONTIN® en gélules de 100, 300 ou 400mg(*il faut très souvent les faire reconditionner*)- A la dose de 10mg/kg la posologie correspond à 1 gélule de 100mg/10kg.

3.2.14.Morphine

❖ La molécule

- Antalgique chef de file éponyme des morphiniques (ou opioïdes)

- Type de spécialités : humaines

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie :Spécifique des récepteurs μ à faible dose, peut activer les récepteurs κ à forte dose.

Pharmacocinétique :Après administration sous-cutanée ou intramusculaire, sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures, ce qui correspond à une durée d'action de 4 à 5 heures et impose une administration toutes les 4h (attention à la tolérance/dépendance).

❖ Principaux effets

- L'activation des récepteurs μ et κ confère à la morphine un excellent pouvoir analgésique ;- L'effet indésirable le plus dérangeant est la dépression respiratoire : on évite autant que possible la voie intraveineuse,

- Il peut également survenir un myosis, des vomissements et une constipation.

❖ Indication et dose de référence

- Gestion de la douleur aiguë/chirurgicale : injection unique à 0,5-2mg/kg SC ou IMd ans le cadre de la prémédication.

- Gestion de la douleur chronique/post-opératoire : 0,1-0,3mg/kg SC ou IM- Utilisation possible en perfusion seule à 0,2mg/kg/h ou dans le cadre d'un protocole MLK (Morphine Lidocaïne Kétamine).

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialité humaine : MORPHINE inj® en ampoules(*nombreuses concentrations disponibles : il faut reconditionner soi-même, en général à 10mg/mL*)

- A la dose de 0,2mg/kg, à partir d'une préparation reconditionnée à 10mg/ml, la posologie correspond à 0,02mL/kg SC ou IM.

3.2.15. Butorphanol

❖ La molécule

- Antalgique morphinique particulier
- Type de spécialités : vétérinaires

❖ Pharmacologie

Pharmacodynamie : Agoniste κ et antagoniste μ

Pharmacocinétique : Après administration intraveineuse (rare, mais possible étant donnée l'absence de dépression respiratoire) l'analgésie apparaît en 3 minutes et dure environ 2 heures.

Le butorphanol s'administre généralement en sous-cutané voire en intramusculaire, commence à agir en moins de 10 minutes et son action analgésique peut durer jusqu'à 4 heures sur les douleurs modérées.

❖ Principaux effets

- Analgésie modérée
- Sédation
- Sans dépression respiratoire
- Ni risque de dépendance.

❖ Indication et dose de référence

- Gestion d'une douleur modérée : 0,2-0,4mg/kg SC, IM ou IV toutes les 2 à 4 heures

❖ Spécialités correspondantes

- Spécialités vétérinaires : toutes à 10mg/ml

DOLOREX® : chien, chat et cheval

BUTADOR® : chien et cheval

TORBUGESIC® : cheval

- A la dose de 0,2mg/kg, la posologie correspond à 0,02mL/kg SC, IM ou IV.

CONCLUSION

CONCLUSION

De nombreux médicaments agissent sur les récepteurs des neurotransmetteurs. Il peut s'agir soit de récepteurs ionotropes soit de récepteurs métabotropes.

Les récepteurs ionotropes glutamatergiques (excitateurs) et GABAergiques (inhibiteurs) sont impliqués dans l'équilibre glutamate/GABA au sein du système nerveux central.

Les récepteurs métabotropes adrénergiques et muscariniques sont eux impliqués dans l'équilibre orthosympathique/parasymphathique, au sein du système nerveux végétatif.

La maîtrise de ces notions pharmacologiques est un préalable à la compréhension des mécanismes d'actions des médicaments qui agissent sur ces deux équilibres majeurs.

D'autres médicaments agissent indirectement en favorisant ou en défavorisant certaines transmissions nerveuses. Ces médicaments ont des effets moins ciblés et sont globalement Moins utilisés.

Ce manuscrit propose un résumé des bases pharmacologiques nécessaires à l'élaboration rationnelle de protocoles anesthésiques pertinents, en fonction des situations cliniques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principales subdivisions du système nerveux périphérique.....	1
Figure 2 : Principales subdivisions du système nerveux central.....	9
Figure 3 : Structure générale d'une synapse électrique.....	27
Figure 4 : Structure de l'un des deux connexons d'une jonction gap de synapse électrique....	27
Figure 5 : Structure générale d'une synapse chimique.....	29
Figure 6 : Synthèse et stockage des neuromédiateurs peptidiques.....	32
Figure 7 : Mécanisme de la fusion membranaire lors de l'exocytose des neuromédiateurs.....	36
Figure 8 : Récepteurs ionotropiques (A) et métabotropiques (B).....	45
Figure 9 : Variation du seuil de déclenchement du potentiel d'action en fonction de la zone membranaire neuronale concernée.....	50
Figure 10 : Court-circuit d'une synapse excitatrice par une synapse inhibitrice.....	53
Figure 11 : Représentation schématique de la contraction musculaire striée.....	63
Figure 12 : Séquence de la contraction musculaire lisse.....	64
Figure 13: Structure des RCPG.....	72
Figure 14 : Variété des stimuli capables d'activer un RCPG.....	74
Figure 15 : Cycle fonctionnel des RCPG).....	77
Figure 16 : Représentation schématique et simplifiée des mécanismes de couplages des protéines G.....	80
Figure 17 : Activation des PKA par l'AMPc.....	83
Figure 18 : Récepteur nicotinique à l'acétylcholine constitué de 5 monomère (A) et détail d'un monomère à 4 hélices alpha (B).....	89
Figure 19 : La synapse glutamatergique.....	138

Figure 20 : Participation des cellules gliales au métabolisme du GABA.....150

Annexes

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Neuromédiateurs impliqués dans les voies sensibles.....	3
Tableau 2 : Implication des nerfs crâniens dans les voies motrices somatiques.....	4
Tableau 3 : Implication des nerfs crâniens dans les différentes voies nerveuses sensitives (S), motrices (M), ortho (O) et parasymphathiques (P).....	5
Tableau 4 : Innervation orthosymphathique et parasymphathique.....	6
Tableau 5 : Organisation schématique des substances grises et blanches dans le SNC.....	8
Tableau 6 : Présentation des quatre lobes d'un hémisphère cérébral.....	10
Tableau 7 : Fonction des diverses structures du diencéphale.....	12
Tableau 8 : Caractéristiques des divers faisceaux nerveux de la moelle épinière.....	14
Tableau 9 : Exemples d'enzymes de dégradation de neuromédiateurs.....	38
Tableau 10 : Transporteurs de recapture et transporteurs vésiculaires.....	39
Tableau 11 : Substrats et inhibiteurs des transporteurs de recapture des monoamines.....	40
Tableau 12 : Récapitulatif des modalités de synthèse, stockage et exocytose des principaux neuromédiateurs.....	42
Tableau 13 : Comparaison récapitulative des récepteurs ionotropiques et métabotropiques.....	47
Tableau 14 : Classification générale des canaux calciques membranaires.....	58
Tableau 15 : Classification des neuromédiateurs.....	67
Tableau 16 : Classification des récepteurs des neurotransmetteurs en fonction des types de récepteurs et des neurotransmetteurs.....	68
Tableau 17 : Classification des récepteurs ionotropiques en 3 superfamilles.....	69

Tableau 18 : Types d'assemblages des sous-unités des nAChR.....	70
Tableau 19 : Les grandes familles de RCPG.....	75
Tableau 20 : Bilan des couplages des protéines G.....	79
Tableau 21 : Effets des antagonistes muscariniques sélectifs d'un type de récepteur Muscarinique.....	98
Tableau 22 : Localisation tissulaire de l'adrénaline et de la noradrénaline.....	102
Tableau 23 : Récapitulatif de la biosynthèse des catécholamines.....	105
Tableau 24 : Localisation des récepteurs α_2 dans le système nerveux.....	109
Tableau 25 : Propriétés pharmacologiques des principales molécules dérivées de l'ergo.....	123
Tableau 26 : Classification des β -bloquants.....	126
Tableau 27 : Récapitulatif des agents pharmacologiques modulant le système Adrénergique.....	128
Tableau 28 : biosynthèse de la sérotonine.....	131
Tableau 29 : Pharmacologie des iGluR à l'origine de leur classification.....	139
Tableau 30 : Structure des iGluR.....	140
Tableau 31 : Ligands glutamatergiques des récepteurs iGluR NMDA.....	142
Tableau 32 : Classification des récepteurs GABA ionotropes.....	151
Tableau 33 : Effets cliniques des anesthésiques les plus utilisés.....	166
Tableau 34 : Classification des anesthésiques généraux selon leurs effets moléculaires et Cliniques.....	168
Tableau 35 : Appellations des récepteurs aux opioïdes.....	183
Tableau 36 : Classification française des médicaments psychotropes proposée par Pierre Deniker.....	195

Tableau 37 : Modulations dopaminergiques en thérapeutique.....197

Tableau 38 : Principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire dont les propriétés
sont développées dans ce chapitre.....198

References bibliographiques

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires. 2009: Editions du Point Vétérinaire. 1886
2. ANDRIAMAMPANDRY C., TALEB O., KEMMEL V., HUMBERT J.P., AUNIS D., MAITRE M. (2007). Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB J* **21**: 885-895.
3. ARNOLD O.H., COLLARD J., DENIKER P., GINESTET D., HIPPIUS H., ITILT.M., et al. (1970). Definition and classification of neuroleptics. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* **5**: 141-147.
4. ARULMOZHI D.K., VEERANJANEYULU A., BODHANKAR S.L. (2005). Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol* **43**: 176-187.
5. BARALDI M., AVALLONE R., CORSI L., VENTURINI I., BARALDI C., ZENEROLI M.L. (2009). Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* **24**: 81-93.
6. BARNARD E.A., SKOLNICK P., OLSEN R.W., MOHLER H., SIEGHART W., BIGGIO G., et al. (1998). International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* **50**: 291-313.
7. BEAULIEU P. M.S., CHAUVIN M., FLETCHER D., ed. *Pharmacologie de la douleur*. SANTE-MEDECINE. 2006, PU Montréal. 593.
8. BLEAKMAN D., LODGE D. (1998). Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* **37**: 1187-1204.
9. BOCKAERT J., CLAEYSEN S., BECAMEL C., DUMUIS A., MARIN P. (2006). Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell Tissue Res* **326**: 553-572.
10. BOCQUET N., PRADO DE CARVALHO L., CARTAUD J., NEYTON J., LE POUPON C., TALY A., et al. (2007). A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family. *Nature* **445**: 116-119.
11. BONIN R.P., ORSER B.A. (2008). GABA(A) receptor subtypes underlying general anesthesia. *Pharmacol Biochem Behav* **90**: 105-112.
12. BRUGÈRE H. *Pharmacologie générale (polycopié de pharmacologie)*. 2006, Maisons-Alfort: Imprimerie de l'ENVA. 178.
13. CAMU F., VANLERSBERGHE C. (2002). Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **16**: 475-488.

14. CASTELLI M.P., INGIANNI A., STEFANINI E., GESSA G.L. (1999). Distribution of GABA(B) receptor mRNAs in the rat brain and peripheral organs. *Life Sci* **64**: 1321-1328.
15. CATTERALL W.A., PEREZ-REYES E., SNUTCH T.P., STRIESSNIG J. (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* **57**: 411-425.
16. CAULFIELD M.P., BIRDSALL N.J. (1998). International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* **50**: 279-290.
17. CHATELAIN E. Système nerveux central (polycopié d'anatomie). 1992, Lyon: Laboratoire d'anatomie de l'ENVL.
18. CHIOU L.C., LIAO Y.Y., FAN P.C., KUO P.H., WANG C.H., RIEMER C., et al. (2007). Nociceptin/orphanin FQ peptide receptors: pharmacology and clinical implications. *Curr Drug Targets* **8**: 117-135.
19. COHEN Y J.C. Pharmacologie. sixième ed. Abrégés. 2008: Masson. 487.
20. CULL-CANDY S., BRICKLEY S., FARRANT M. (2001). NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* **11**: 327-335.
21. DANIÈLE TRITSCH D.C.-M., ANNE FELTZ Physiologie du neurone, ed. Doin. 1998.
22. DENIKER P. (1980). Principles of French pharmaco-clinical classification. *Prog Neuropsychopharmacol* **4**: 455-468.
23. DINGLELINE R., BORGES K., BOWIE D., TRAYNELIS S.F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* **51**: 7-61.
24. DOROSZ, ed. *Guide pratique des médicaments* 2007 ed. Guides pratiques. 2007, Maloine. 1893
25. DOWNING S.S., LEE Y.T., FARB D.H., GIBBS T.T. (2005). Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABA(A) receptors supports an allosteric model of modulation. *Br J Pharmacol* **145**: 894-906.
26. FICHNA J., JANECKA A., COSTENTIN J., DO REGO J.C. (2007). The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev* **59**: 88-123.
27. FLECKENSTEIN A.E., VOLZ T.J., RIDDLE E.L., GIBB J.W., HANSON G.R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **47**: 681-698.
28. GALLIGAN J.J., PARKMAN H. (2007). Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility and functional bowel disorders.

Neurogastroenterol Motil **19 Suppl 2**: 1-4.

29. GIELEN M. (2010). Molecular operation of ionotropic glutamate receptors: proteins that mediate the excitatory synaptic neurotransmission. *Med Sci (Paris)* **26**: 65-72.
30. GOTTI C., ZOLI M., CLEMENTI F. (2006). Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci* **27**: 482-491.
31. GRASSHOFF C., DREXLER B., RUDOLPH U., ANTKOWIAK B. (2006). Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. *Curr Pharm Des* **12**: 3665-3679.
32. GUIMARAES S., MOURA D. (2001). Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* **53**: 319-356.
33. HARRISON N.L., SIMMONDS M.A. (1985). Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol* **84**: 381-391.
34. HE X.B., HU J.H., WU Q., YAN Y.C., KOIDE S.S. (2001). Identification of GABA(B) receptor in rat testis and sperm. *Biochem Biophys Res Commun* **283**: 243-247.
35. HECKETSWEILER P H.B. Voyage en biochimie. 3 ed: Elsevier.
36. HEIN L. (2006). Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res* **326**: 541-551.
37. HOYER D., CLARKE D.E., FOZARD J.R., HARTIG P.R., MARTIN G.R., MYLECHARANE E.J., et al. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* **46**:157-203.
38. IVANI G., VERCELLINO C., TONETTI F. (2003). Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol* **69**: 468-471.
39. JACOB W., GRAVIUS A., PIETRASZEK M., NAGEL J., BELOZERTSEVA I., SHEKUNOVA E., et al. (2009). The anxiolytic and analgesic properties of fenobam, a potent mGlu5 receptor antagonist, in relation to the impairment of learning. *Neuropharmacology* **57**: 97-108.
40. JOHANNESSEN C.U., JOHANNESSEN S.I. (2003). Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* **9**: 199-216.
41. JOHNSON J.W., KOTERMANSKI S.E. (2006). Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* **6**: 61-67.
42. KATZUNG Pharmacologie fondamentale et clinique. Neuvième ed. 2006: Piccin. 1150.
43. KEMP J.A., MCKERNAN R.M. (2002). NMDA receptor pathways as drug targets.

Nat Neurosci **5 Suppl**: 1039-1042.

44. KINDT S., TACK J. (2007). Mechanisms of serotonergic agents for treatment of gastrointestinal motility and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* **19 Suppl 2**: 32-39.
45. KNOTKOVA H., PAPPAGALLO M., SZALLASI A. (2008). Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain* **24**: 142-154.
46. LANDRY Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. second ed. 2009, Paris: Dunod.
47. LANDRY Y., NIEDERHOFFER N., SICK E., GIES J.P. (2006). Heptahelical and other G-protein-coupled receptors (GPCRs) signaling. *Curr Med Chem* **13**: 51-63.
48. MACHADO-VIEIRA R., SALVADORE G., DIAZGRANADOS N., ZARATE C.A., JR. (2009). Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther* **123**: 143-150.
49. MARCHANT N., JORIS J. (2010). Ketamine revisited. *Rev Med Liege* **65**: 29-34.
50. MAYER M.L., OLSON R., GOUAUX E. (2001). Mechanisms for ligand binding to GluR0 ion channels: crystal structures of the glutamate and serine complexes and a closed apo state. *J Mol Biol* **311**: 815-836.
51. MAYER M.L., ARMSTRONG N. (2004). Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annu Rev Physiol* **66**: 161-181.
52. MAYER M.L. (2006). Glutamate receptors at atomic resolution. *Nature* **440**: 456-462.
53. MCCARTNEY C.J., SINHA A., KATZ J. (2004). A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* **98**: 1385-1400, table of contents.
55. MCINTIRE S.L., REIMER R.J., SCHUSKE K., EDWARDS R.H., JORGENSEN E.M. (1997). Identification and characterization of the vesicular GABA transporter. *Nature* **389**: 870-876.

