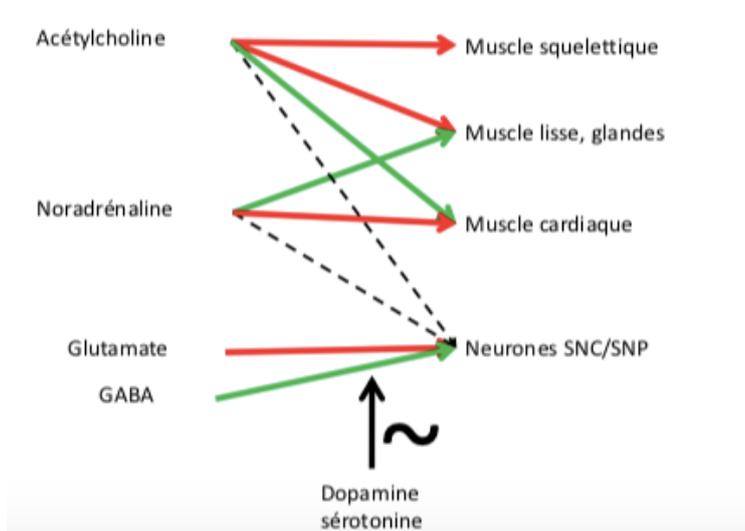


Pharmacologie – Neurotransmetteurs centraux

Principaux neurotransmetteurs



- Acides aminés transmetteurs : **glutamate** (excitateur), **GABA** (inhibiteur), **glycine**

Glutamate :

- Récepteurs du glutamate :
 - Canaux : NMDA, non-NMDA (AMPA, kainate)
 - Métabotropiques (7DTM)
- Récepteurs canaux du glutamate :

AMPA Kainate	NMDA
<ul style="list-style-type: none"> - Perméabilité Na⁺ - Transmission rapide - Potentiel d'action 	<ul style="list-style-type: none"> - Perméabilité Ca²⁺ - Transmission lente - Plasticité synaptique - Excitotoxicité

- Effets du glutamate dans le SNC :
 - Neurotransmetteur **excitateur**
 - Effets **proconvulsivants**
 - Certains antagonistes des récepteurs du glutamate ont un **effet antiépileptique**
 - Stimulation excessive du récepteur NMDA a des effets neurotoxiques
 - Antagonistes des récepteurs NMDA sont proposés comme neuroprotecteurs

GABA :

- Formation à partir du glutamate
- Neurotransmetteur **inhibiteur**
- Présent essentiellement au niveau des **interneurones** (cervelet et striatum)
- Récepteurs du GABA :

GABA-A (canal ionique)	GABA-B (prot G)
<ul style="list-style-type: none"> - En post-synaptique - Inhibition rapide - 3 sous-unités (alpha, bêta, gamma) - Site GABA en extra 	<ul style="list-style-type: none"> - En pré et post-synaptique - Inhibition canal calcique voltage dépendant - Ouverture canal potassique

- Effets pharmacologiques du GABA dans le SNC :

- GABA-A : **anticonvulsivant, anxiolytique, amnésiant, sédatif**
- GABA-B : **antispastique**
- **Myorelaxant**
- Substances interagissant sur le GABA :
 - GABA-A peuvent agir sur le site GABA-A, sur un ou plusieurs sites modulateurs, sur le canal chlore. => Benzodiazépines, barbituriques, alcool, neurostéroïdes
 - GABA-B : baclofen = antispastique

Acétylcholine :

- SNA : cœur, glandes, fibres musculaires lisses, œil ; muscle (jonction neuromusculaire) ; SNC
- Interneurones du striatum ; noyau basal de Meynert ; voie septohippocampal
- Récepteurs :
 - R nicotiques
 - R muscariniques

Récepteurs nicotiques : rapide

- 2 types de récepteur canal (Na⁺, Ca²⁺) : jct neuromusculaire => contraction ; ganglion => dépolarisation
- Dans le SNC, hippocampe/cortex : attention, apprentissage, éveil, perception sensorielle, activité locomotrice, perception douleur, température corporelle

Récepteurs muscariniques : lent

- M1 : neurones (SNC), glandes pariétales gastriques ; effets excitateurs
- M2 : muscle et nerf (cœur, présynaptique, SNC) ; effets inhibiteurs
- M3 : glandes, muscle lisse ; effets excitateurs (sécrétion, contraction), vasodilatation par libération locale de NO

Effet de l'acétylcholine dans le SNC :

- Eveil : **effet stimulant et excitant** (récepteurs nicotiques)
- Mémoire : **inhibiteurs de l'acétylcholinestérase centrale** => aAlzheimer, **effet confusiogène des anti-cholinergiques**
- Coordination motrice : effet bénéfique des médicaments anti-cholinergiques sur le **tremblement de la maladie de Parkinson**
- Effets périphériques

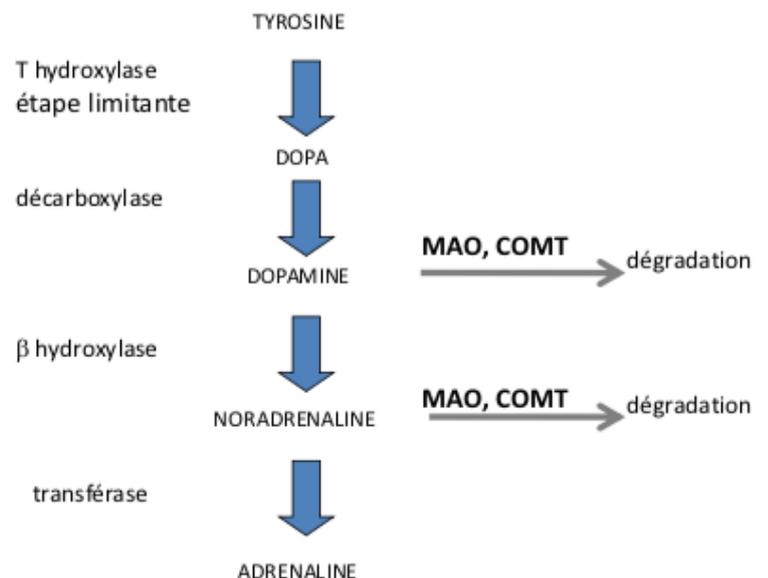
Les amines :

- Dopamine, noradrénaline, sérotonine

Noradrénaline :

- Agit sur locus coeruleus, formation réticulée
- Récepteurs :

Synthèse des monoamines



Stimulation par Récepteurs Second Effets périphériques

		messager	
Noradrénaline	Alpha 1	Active phospholipase C	VC, relaxation FML, sécrétion salivaire, glycogénolyse hépatique
Noradrénaline	Alpha 2	Inhibe adényl-cyclase	Inhibition release NA et Ach, agrégation plaquettaire, inhibition release insuline
Béta 1 : noradrénaline et adrénaline Béta 2 : adrénaline	Béta	Stimule adényl-cyclase	Béta 1 : cœur Béta 2 : BD, VD, glycogénolyse hépatique, tremblement, lipolyse

▪ Effets de la noradrénaline sur le SNC :

- **Eveil** : rôle dans éveil/sommeil, effets des psychostimulants (amphétamine, cocaïne)
- **Humeur** : effets des antidépresseurs noradrénergiques
- **Moteur** : stimulation des voies noradrénergiques projetant vers le cervelet => tremblements
- **Tension artérielle** : stimulation des récepteurs alpha2 => effets hypotenseurs
- Effets périphériques

Dopamine :

- Neuromédiateur important (moteur, affectif, cognitif)
- Même voie de synthèse NA
- Agit sur voie tubéro-hypophysaire, voie nigro-striatale, voie méso-corticale, voie méso-limbique
- Récepteurs :

DA, D5 : types D1	D2, D3, D4 : types D2
- Couplés + adénylate cyclase	- Couplés- adénylate cyclase
- Post-synaptique activation	- Pré et post-synaptique inhibition

▪ Effets de la dopamine :

❖ SNC :

- **Motricité** : voie nigro-striée, initiative et harmonisation ; maladie de Parkinson, antagonistes D2
- **Humeur-thymie** : voie méso-limbique, plaisir, dépendance ; schizophrénie
- **Eveil, attention, mémoire** : méso-cortical

❖ Périphérie :

- Endocrinologie : Voie tubéro-infundibulaire, **sécrétion** (inhibition prolactine, stimulation GH), récepteur de type D2
- Area postrema : **vomissement**
- Périphérie : effet agoniste alpha et béta adrénérique, effet agoniste DA, **augmente débit rénal et natriurèse**
- Dose : faible dose : VD (rein+DA+) ; forte dose : VD (rein), VC (alpha 1), I+ (béta 1)

▪ Médicaments :

- Précurseur : L-DOPA, dopamine
- Agonistes : bromocriptine D1,D2 ; apomorphine D2 ; pramipexole D3 ; pergolide D1, D2, D3 ; ropinirole D2
- Inhibiteurs de la dégradation : ICOMT, IMAO
- Antagonistes : neuroleptiques, antipsychotiques

▪ Neuroleptiques : blocage DA

Strio-nigrique	- Syndrome extrapyramidal - Dyskinésies secondaires
Méso-limbique	- Antiproductif
Méso-cortical	- Effets « négatifs » - Troubles cognitifs
Tubero-infundibulaire	- Galactorrhée

	<ul style="list-style-type: none"> - Gynécomastie - Aménorrhée
--	----------------------------------------------------------------------------------------

Sérotonine :

- Voies sérotoninergiques : noyau du raphé
- Récepteurs de la sérotonine :

<i>Récepteurs 5-HT1</i>	Effet principalement inhibiteur dont il existe plusieurs sous-types : <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT1A : inhibiteur=>anxiété,dépression - 5HT-1B et 5-HT1D,pré-synaptiques,système des ganglions de la base, vaisseaux (effet vasoconstricteur)
<i>Récepteurs 5-HT2</i>	Excitateur, effets hallucinogènes vaisseaux (effet vasoconstricteur).
<i>Récepteurs 5-HT3</i>	Canal, area postrema (vomissement)
<i>Récepteurs 5-HT4</i>	Striatum, action facilitatrice sur la libération d'acétylcholine
<i>Récepteurs 5-HT6</i>	Effets sur la cognition
<i>Récepteurs 5-HT7</i>	Cognition, humeur, sommeil
<i>Transporteur de la sérotonine, 5-HTT</i>	Est exprimé sur les terminaisons des neurones sérotoninergiques

- Effets cliniques :
 - Rythme veille/sommeil
 - Anxiété, humeur
 - Appétit
 - Douleur
 - Centres du vomissement
 - En périphérie : mobilité gastro-intestinale, vasoconstriction, lipolyse
- Médicaments :
 - Neurologie : migraines (triptan agonistes 5HT1d)
 - Antiémétiques : chimiothérapie, ondansétron (5HT3)
 - Antidépresseurs : IRS, imipraminiques
 - Neuroleptiques atypiques : clozapine, rispéridone, olanzapine
 - Anxiolytiques : 5HT1, 5HT2

Autres neurotransmetteurs :

- Histamine, mélatonine, adénosine, cannabinoïde, neuropeptides, neurotransmetteurs lipidiques