

PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

AGENTS

AUTOPHARMACOLOGIQUES



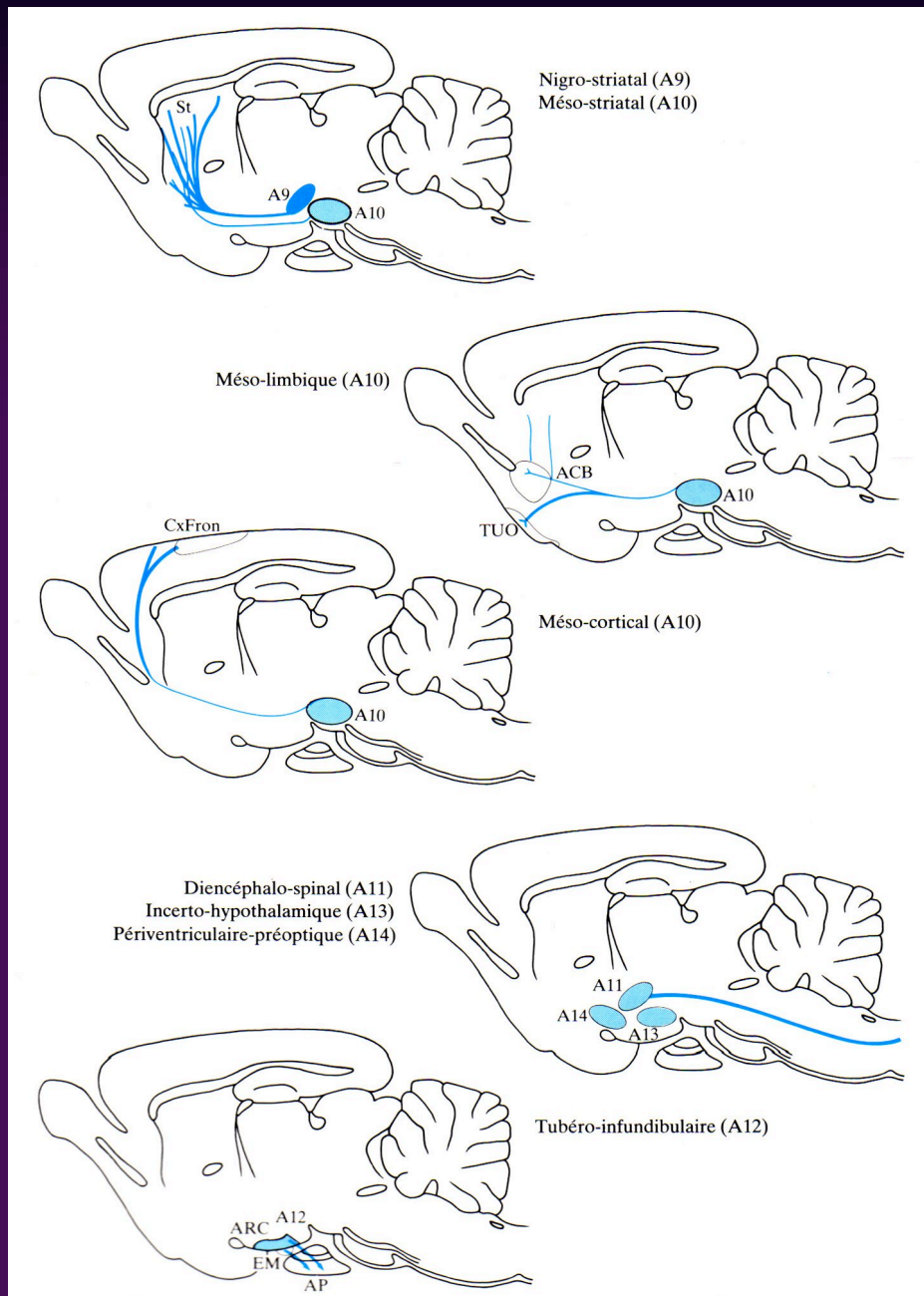
HÉLÈNE COMBRISSEAU

Introduction

Autacoïde ou agent autopharmacologique :

- Regroupe des substances difficiles à classer neurotransmetteur ou hormone
 - » Dopamine
 - » Transmission purinergique : ATP, adénosine
 - » Acides aminés : glycine, GABA, acide glutamique,
 - » NO
 - » Histamine
 - » Sérotonine

DOPAMINE



Principaux systèmes dopaminergiques centraux.

Les corps cellulaires sont groupés en noyaux désignés de A9 à A14, auxquels on peut ajouter des neurones très courts périglomérulaires du bulbe olfactif, A15, et le système dopaminergique rétinien (cellules amacrines).

DOPAMINE

- Récepteurs dopaminergiques : D1 à D5
- Implication dans des maladies du SNC
 - ↳ Schizophrénie : agitation, délire, accès maniaques, bouffées délirantes, ... associées à hyperactivité dopaminergique
 - ↳ Maladie de Parkinson = affection dégénérative
 - rare avant 45 ans
 - Deuxième cause de handicap moteur du sujet âgé
 - dégénérescence des neurones dopaminergiques
 - Modèles expérimentaux MPTP
 - déficit en dopamine dans le cerveau : troubles des mouvements
 - Tremblement (repos), akinésie, hypertonie

DOPAMINE

Antagonistes dopaminergiques

Indirects

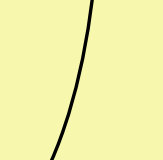
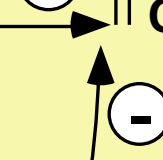
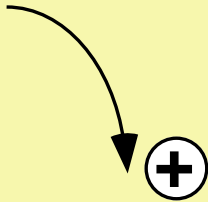
Réserpine

Directs

Chlorpromazine

Halopéridol

Substantia nigra
Dopamine



Corps striés

Formation
réticulée
Acétylcholine



Agonistes dopaminergiques

Indirects

L-DOPA

Amphétamine

Directs

Apomorphine

Piribédil

Acinésie
Catatonie
Aphagie
Adipsie
Rigidité
Tremblements

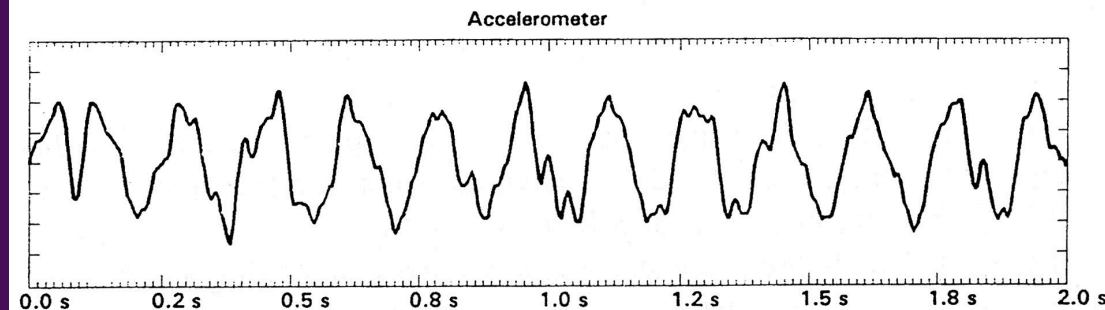
Le singe vert, modèle de la maladie de Parkinson (François C. et al., Primatologie, 1999)

- Injections (IM) de MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) à des singes verts (*Cercopithecus aethiops*)
- Rats et cobayes sont insensibles, chez la souris il faut des doses 30 fois plus fortes



- Le MPTP provoque la dégénérescence de neurones dopaminergiques dans la substance noire. La topographie de perte cellulaire est semblable à celle observée chez l'homme
- Perte de terminaisons dopaminergiques dans le striatum
- Les singes développent un syndrome parkinsonien sévère akinésie, rigidité et tremblements de repos (6Hz)
 - ↳ Ce modèle est le seul présentant des tremblements de repos similaires à ceux observés chez l'homme

Figure 2. Mesure de la fréquence du tremblement chez un singe vert intoxiqué par le MPTP à l'aide d'un accéléromètre placé sur le dos de l'animal. La fréquence calculée est de 6 Hz.



DOPAMINE

FONCTION	SYSTEME DOPAMINERGIQUE	<i>CENTRAL</i>
Thermorégulation	Périvertriculaire - préoptique	
Faim, soif	Incerto-hypothalamique	
Motricité <ul style="list-style-type: none"> • Initiative • Harmonisation 	Méso-limbique Méso-striatal	
Humeur – thymie	Méso-limbique	
Eveil Attention Cognition Mémoire	Méso-cortical	
Régulation de la pression artérielle	Incerto-hypothalamique	
Sécrétion de prolactine Sécrétion d'hormone de croissance	Tubéro-infundibulaire	
Vision	Cellules amacrines rétiniennes	

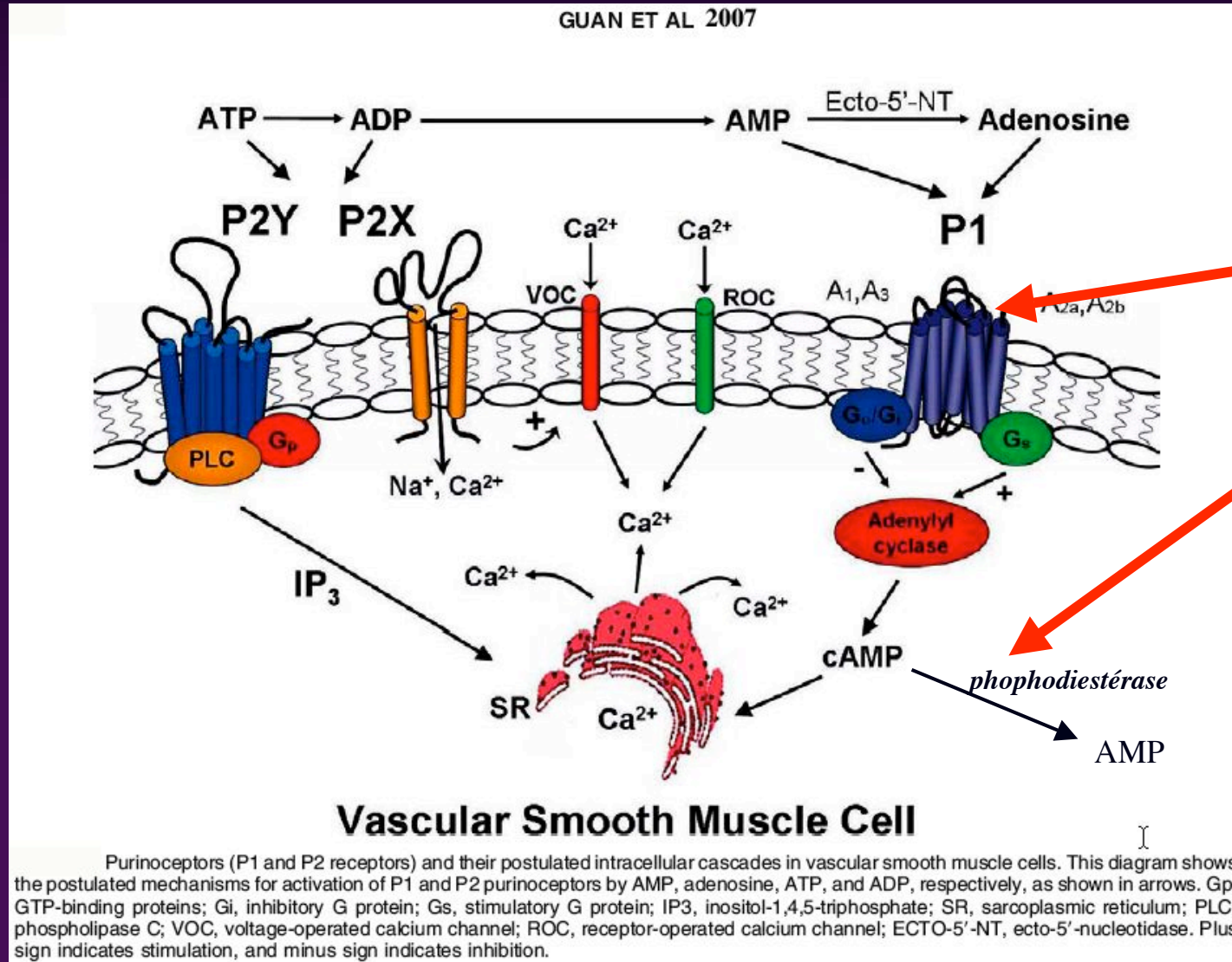
DOPAMINE

FONCTION	SYSTEME DOPAMINERGIQUE	PERIPHERIQUE
Vomissement	Area postrema (<i>chemoceptive trigger zone</i>)	
Vasodilatation rénale	(récepteurs D1)	
Baisse de la libération de noradrénaline	Récepteurs D2 sur terminaisons sympathiques	
Effet natriurétique	Tube contourné distal	
Inhibition du péristaltisme gastro-intestinal	Récepteurs D2	
Transmission ganglionnaire	Cellules SIF	

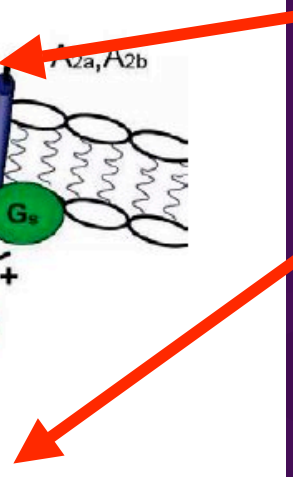
Transmission purinergique

- Transmetteurs des systèmes NANC = non adrénnergiques, non cholinergiques
- ATP et adénosine
- Fibres purinergiques dans de nombreux organes
- Méthylxanthines (théophylline)
 - ➔ Inhibition de la phosphodiesterase $\Rightarrow \nearrow$ AMPc
 - ➔ Antagoniste des récepteurs adénosine (P1)

Transmission purinergique



Méthyl
xanthines



Acides aminés

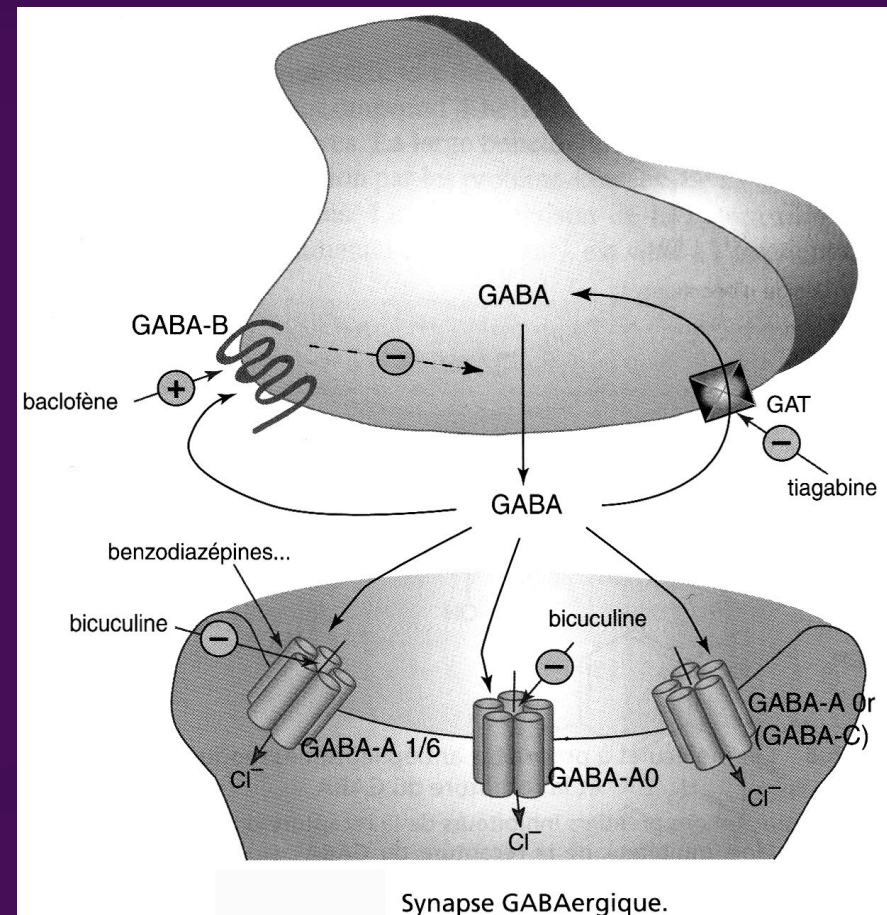
Acides aminés inhibiteurs

Glycine

Cf cellule de Renshaw

Acide g-aminobutyrique = GABA

- Récepteurs GABA_A et GABA_B
- Rôles dans développement du cerveau et modulation d'actions centrales : contraction musculaire, anxiété, vigilance, sommeil, mémoire
- Déséquilibres GABA glutamate impliqués dans épilepsie et ischémie cérébrale
- Cible pour benzodiazépines (tranquillisants), certains anesthésiques, anti-épileptiques
- (alcool, GHB)

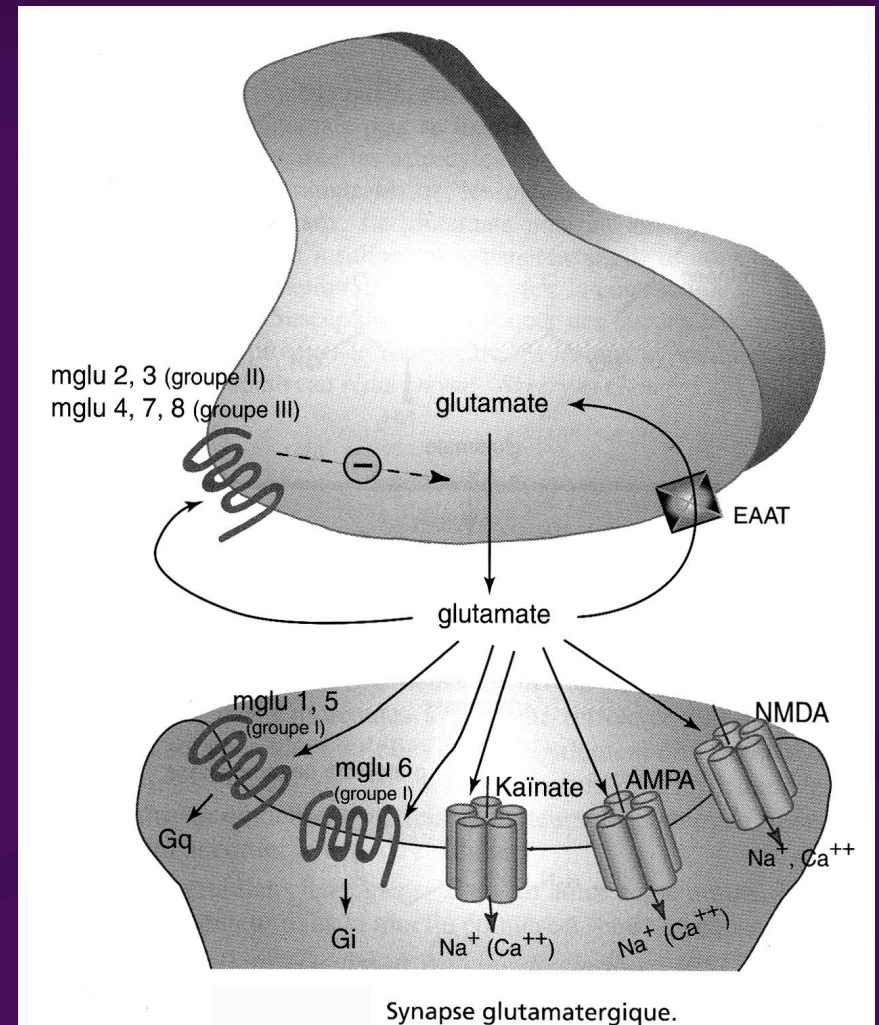


Acides aminés

Acides aminés excitateurs

Acide glutamique

- Récepteur NMDA, AMPA, kainate, récepteurs métabotropes
- Mise en jeu dans : apprentissage et mémorisation ; excitotoxicité et mort neuronale ; crises épileptiques
- Intérêt potentiel des agonistes : activateurs mnésiques
- Intérêt potentiel des antagonistes : effets neuroprotecteurs (kétamine), anticonvulsivant et traitement de douleurs chroniques

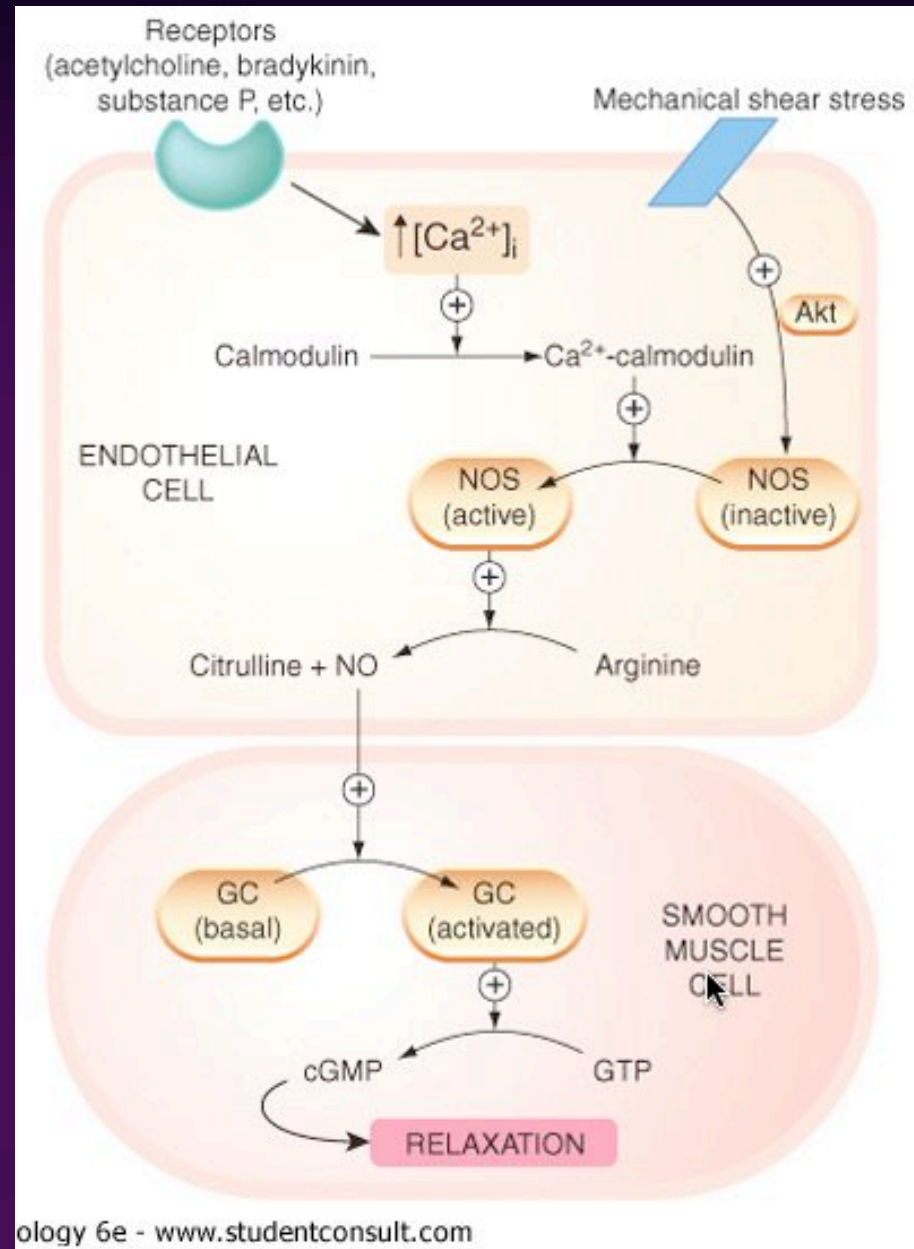


NO

NO : oxyde nitrique

(\neq N_2O : oxyde nitreux)

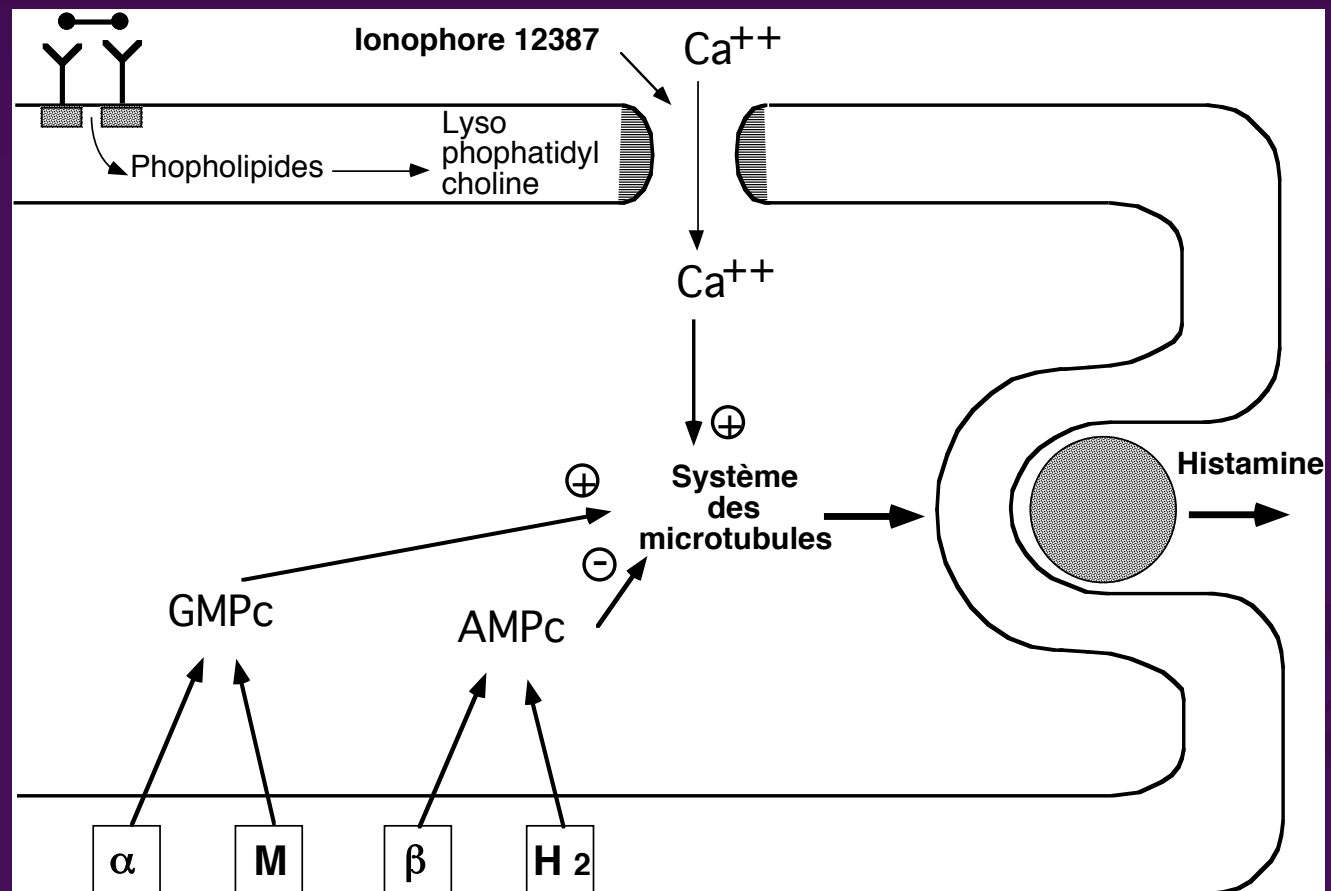
- Vasodilatation (endothelium)
- Inhibition agrégation plaquettaire
- Effets cytotoxiques impliqués dans la défense non spécifique (bactéries, virus...)
- Transmetteur dans les plexus myentériques
- Rôle de transmetteur dans l'érection
- Action défavorable dans les modèles d'ischémie cérébrale
- *Utilisation des donneurs de NO (cf pharmacologie cardio-vascul.)*



Histamine

Histamine des mastocytes

- Mécanisme de la dégranulation



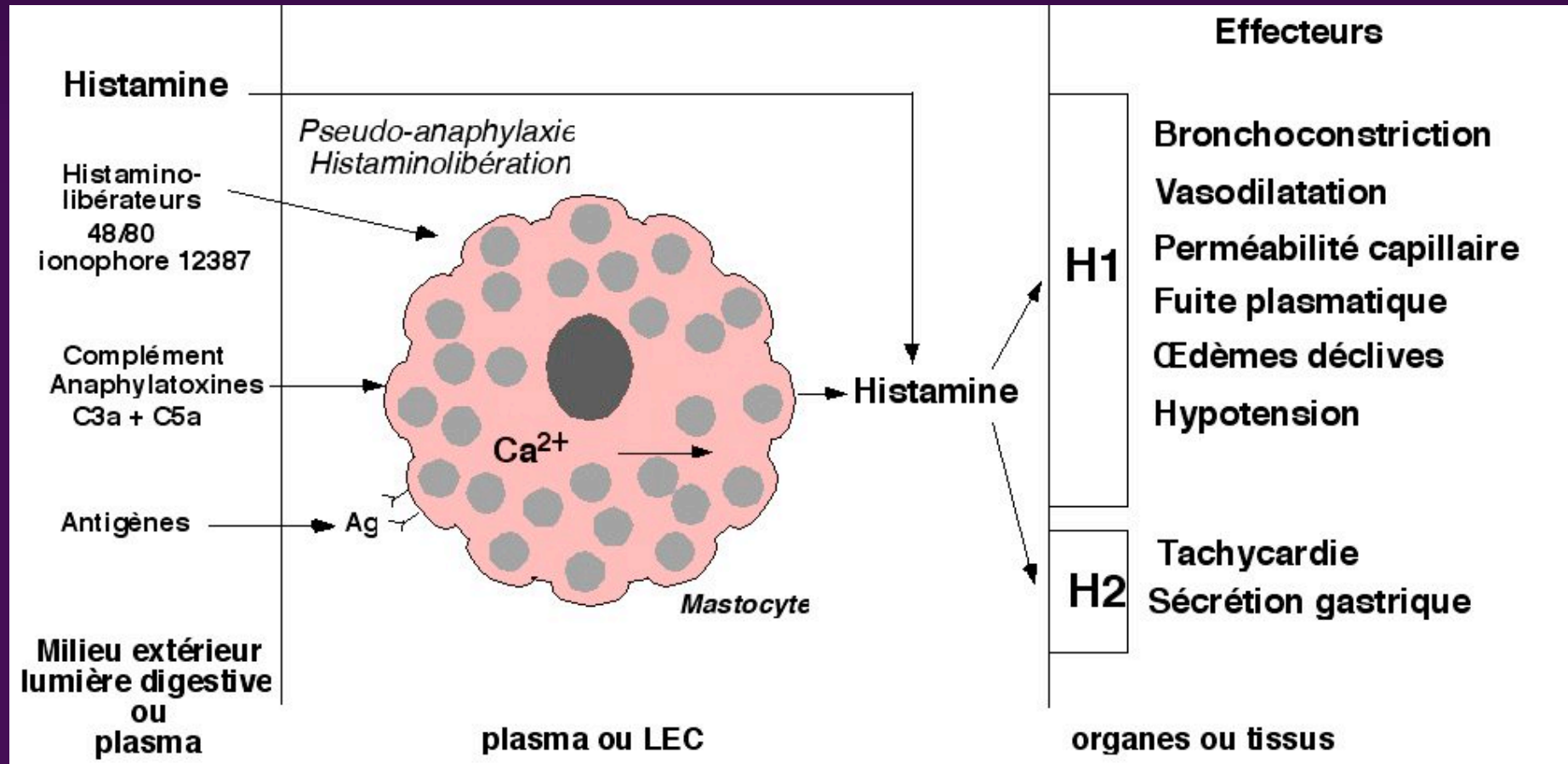
Histamine

Histamine des mastocytes

- Choc anaphylactique :
 - Bronchospasme (cobaye)
 - Hypotension : VD et ↗ perméabilité capillaires ⇒ ↘ volémie et hémococoncentration
 - ↗ sécrétion bronchique
- Causes et mécanismes de libération histamine mastocytaire :
 - Réaction Ag-Ac
 - Substances histamino-libératrices
 - Réaction thermique (coup de soleil)
 - Médicaments structure alcaloïde (pseudo-allergie)
 - Histamine apportée par piquûre insecte
 - Aliments protidiques : histidine décarboxylée (ex. thon)

Histamine

Histamine des mastocytes



Histamine

Histamine des mastocytes

- Antihistaminiques = antagonistes récepteurs H1 :
 - Comprennent dans leur structure :
 - Une chaîne éthylée
 - Copule lipophile
 - Passent BHE ⇒ actions centrales
 - Mépyramine : le + spécifique
 - Dérivés phénothiazine : prométhazine (Phénergan ND)
 - Antihistaminiques de 2ème génération ne passent pas BHE :
 - cétirizine* (Zyrtec ND) utilisés dans le traitement des allergies

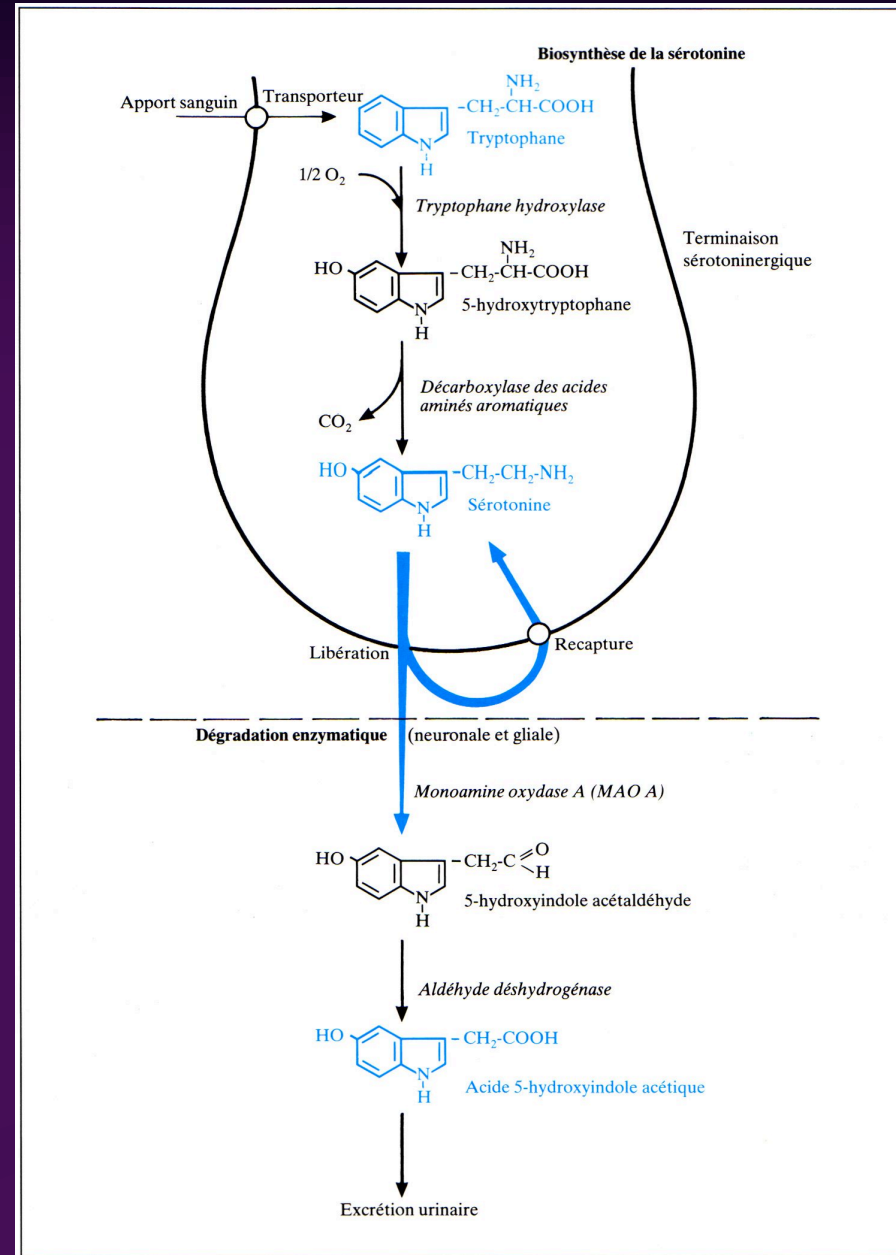
Histamine

Histamine gastrique

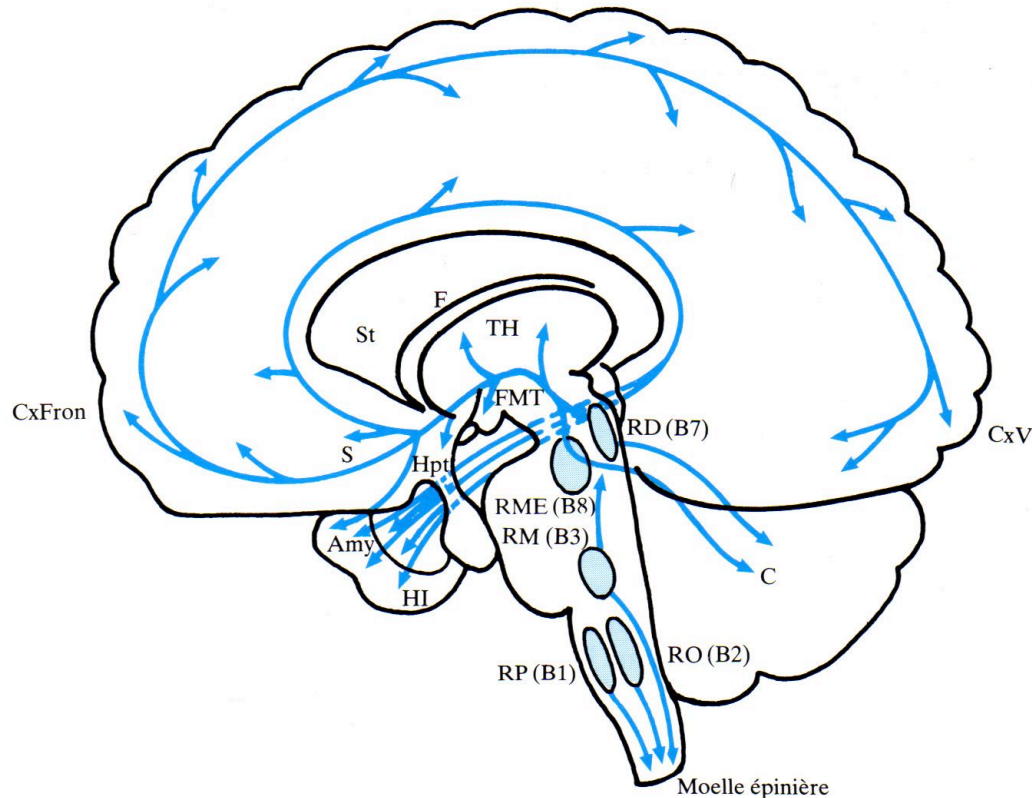
- Histamine stimule sécrétion gastrique. Cf cours digestion
- Découverte années 1970 des récepteurs H2
- Antagonistes H2 : cimétidine
 - Indications :
 - anti-ulcéreux (H, CV, carnivores)
 - traitement gastrites

SEROTONINE

- Synthèse à partir du tryptophane.
- Etape limitante : tryptophane hydroxylase
- Inactivation par :
 - recapture
 - dégradation par monoamine oxydase (MAO)



SEROTONINE

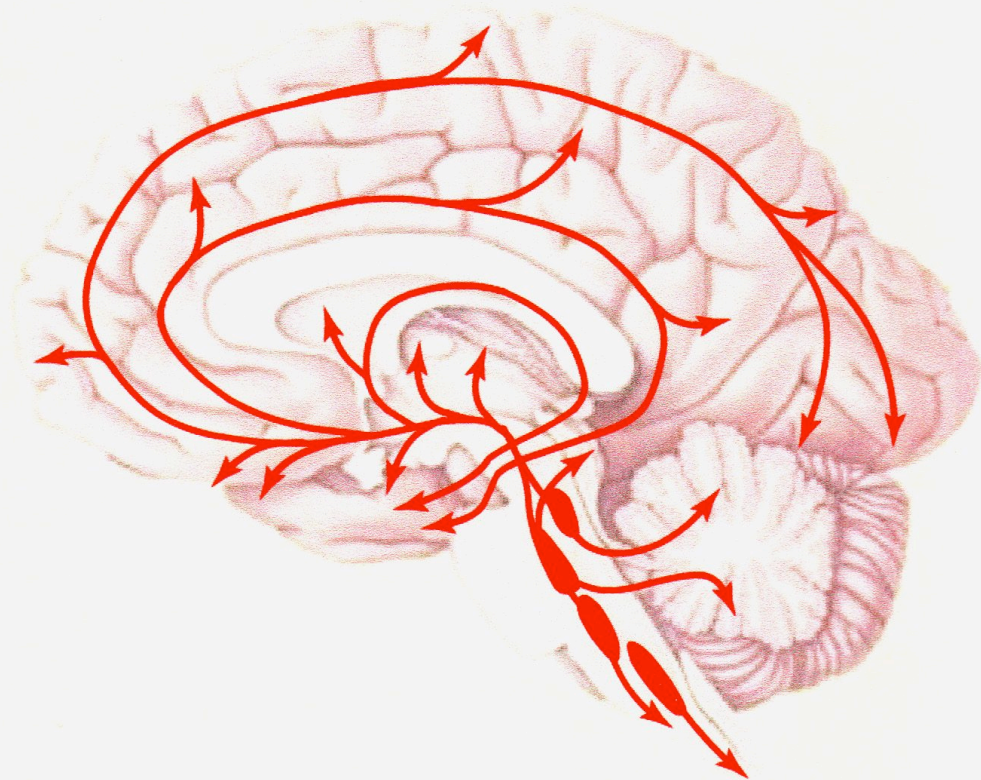


Abréviations : Amy : amygdale ; C : cervelet ; CxFron : cortex préfrontal ; CxV : cortex visuel ; F : fornix ; FMT : faisceau médian du télencéphale ; HI : hippocampe ; Hpt : hypothalamus ; RD : noyau raphé dorsal ; RM : noyau raphé magnus ; RME : noyau raphé médian ; RO : noyau raphé obscurus ; RP : noyau raphé pallidus ; S : septum ; St : striatum ; TH : thalamus.

Les corps cellulaires sont regroupés au sein des noyaux du raphé, dans la région sagittale du tronc cérébral.

Les fibres se projettent dans l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière

Les neurones des **noyaux du Raphé** relâchent de la **sérotonine** comme neurotransmetteur. Il s'agit de groupes de neurones (environ 9 paires) distribués sur toute la longueur du tronc cérébral. Ils projettent très largement dans tout le système nerveux central. Les noyaux les plus rostraux innervent le cortex et le thalamus, les plus caudaux le cervelet et la moelle épinière. Ces derniers travailleraient de concert avec les neurones noradrénergiques en étant actifs durant l'éveil et silencieux durant le sommeil. En plus d'être impliqués dans le cycle veille / sommeil, ils auraient également un effet sur l'humeur.



SEROTONINE

Récepteurs : au moins 7 classes de récepteurs de 5-HT₁ à 5-HT₇

- Tous couplés à protéine G, sauf 5-HT₃ : récepteurs canaux ioniques
- Récepteurs sur :
 - Cibles post-synaptiques
 - Les neurones eux mêmes (autorécepteurs)
 - Action sur des neurones mais aussi sur d'autres types cellulaires, cellules gliales par ex., sauf 5-HT₃

SEROTONINE

Actions biologiques

S.N.C. :

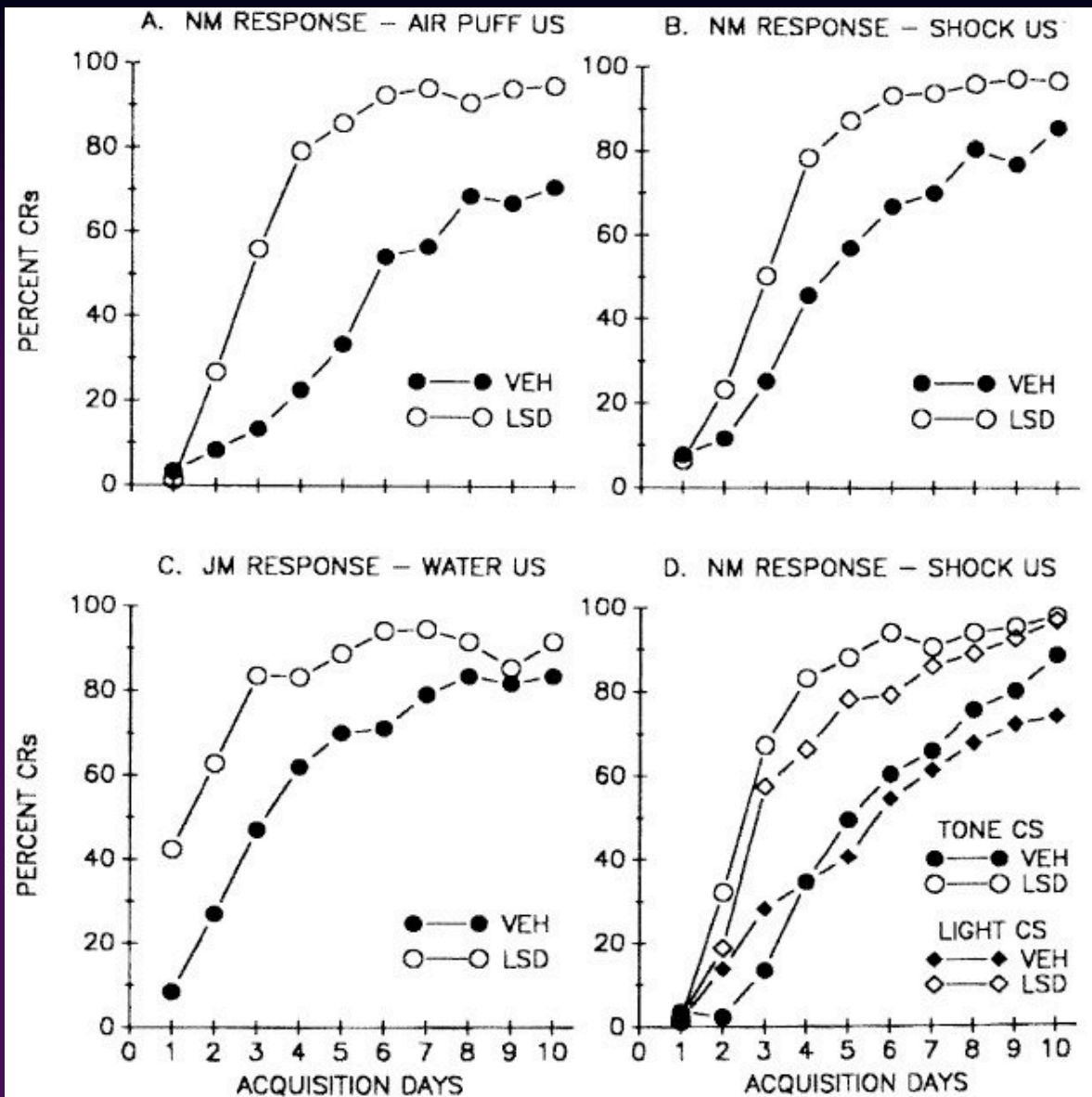
- Influence complexe, généralement inhibitrice sur :
 - ✓ Prise alimentaire \Leftrightarrow souris K.O. pour le récepteur 5-HT_{2C} :
 ↗ prise alimentaire et poids corporel
 - ✓ Comportement sexuel
 - ✓ Capacités d'apprentissage
 - ✓ Agressivité \Leftrightarrow souris K.O. pour le récepteur 5-HT_{1B} : ↗
 agressivité
- Inhibition de la transmission des messages douloureux \Leftrightarrow
stimulation des noyaux du raphé magnus \Rightarrow analgésie (rat, chat)
- Indispensable à l'endormissement \Leftrightarrow destruction sélective
neurones sérotoninergiques \Rightarrow insomnie

SEROTONINE

Actions biologiques

S.N.C. :

- Indispensable pour maturation SNC \Leftrightarrow \exists retard développement intellectuel et mental lors de phénylcétonurie ; l'excès de phénylalanine bloque l'entrée de tryptophane dans les neurones et donc la synthèse de sérotonine.



Enhancement of associative learning produced by the 5-HT_{2A} agonist LSD under different experimental conditions.

Role of the Serotonin 5-HT_{2A} Receptor in Learning

John A. Harvey 2003 Cold Spring Harbor Laboratory, www.learnmem.org

SEROTONINE

Actions biologiques

Effets périphériques :

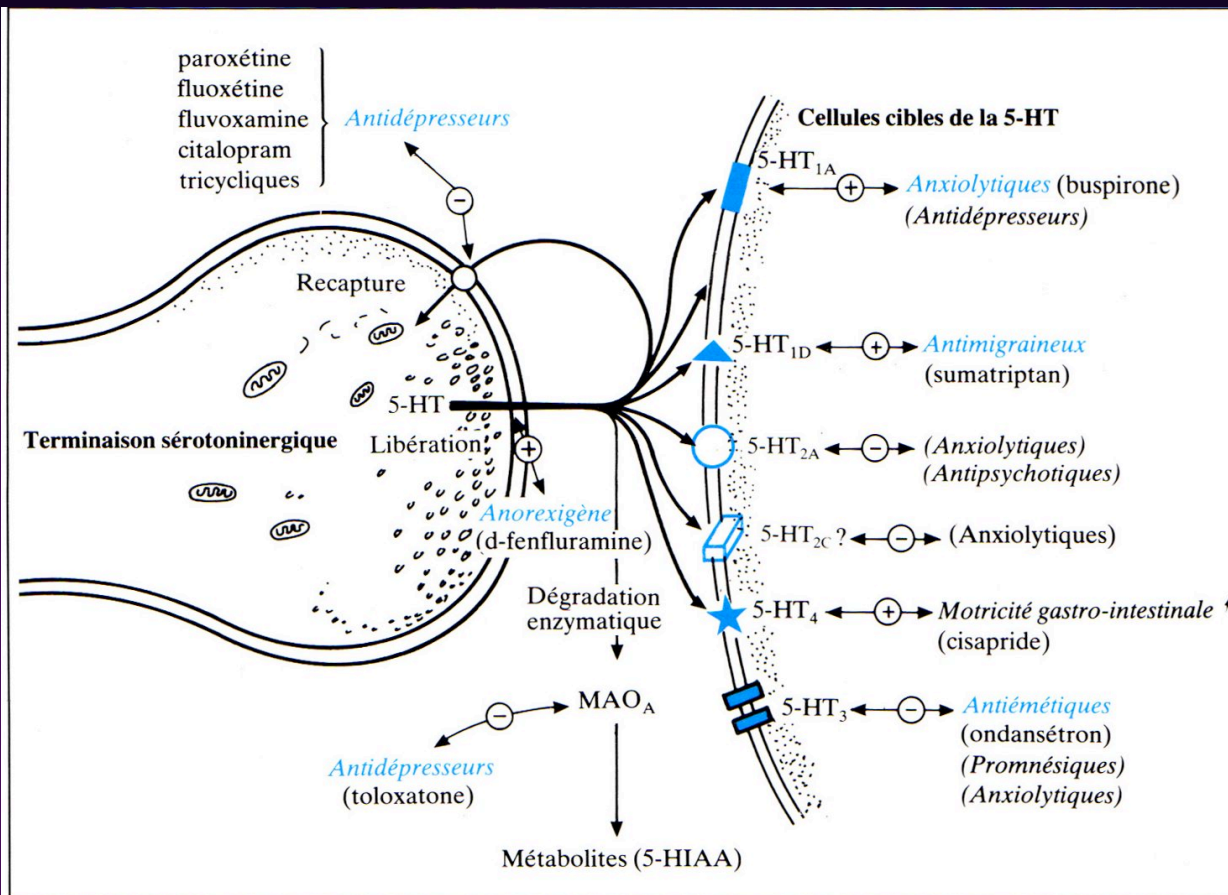
- Stimulation de la motricité et sécrétion liquidienne intestinale
- Stimulation de fibres lisses
 - ✓ Action vasoconstrictrice (rôle dans l'hémostase)
- Cœur : action inotrope positive

SEROTONINE

Implication dans des maladies :

- Hypothèses découlant de l'effet des antidépresseurs et anxiolytiques
 - ✓ Hypoactivité 5-HT chez certains déprimés maniaco-dépressifs, troubles paniques
 - ✓ Hyperactivité 5-HT : anxiété généralisée et certaines phobies, tics et TOC
- Dosages effectués post-mortem corroborent ces hypothèses
- ∃ dégénérescence partielle des neurones 5-HT dans :
 - ✓ Maladie de Parkinson
 - ✓ Maladie d'Alzheimer ; de plus ↘ récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}
- ↘ récepteurs 5-HT_{1D} dans la chorée de Huntington

SEROTONINE



Potentialités thérapeutiques des agents pharmacologiques affectant la sérotonine ou ses récepteurs.

*Plusieurs agents pharmacologiques sont largement utilisés en clinique dans les indications **en italique** sur la figure. D'autres sont actuellement en développement pour les indications entre parenthèses.*

Les récepteurs cibles des médicaments représentés à droite sur la figure sont localisés sur des neurones centraux (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), des neurones périphériques (afférences vagales pour les récepteurs 5-HT₃ en tant que cibles des antagonistes antiémétiques), voire des cellules non neuronales de divers types (épithéliales, musculaires, etc., 5-HT_{1D}, 5-HT₄).

⊕ : activation ou stimulation ; ⊖ : inhibition ou blocage.