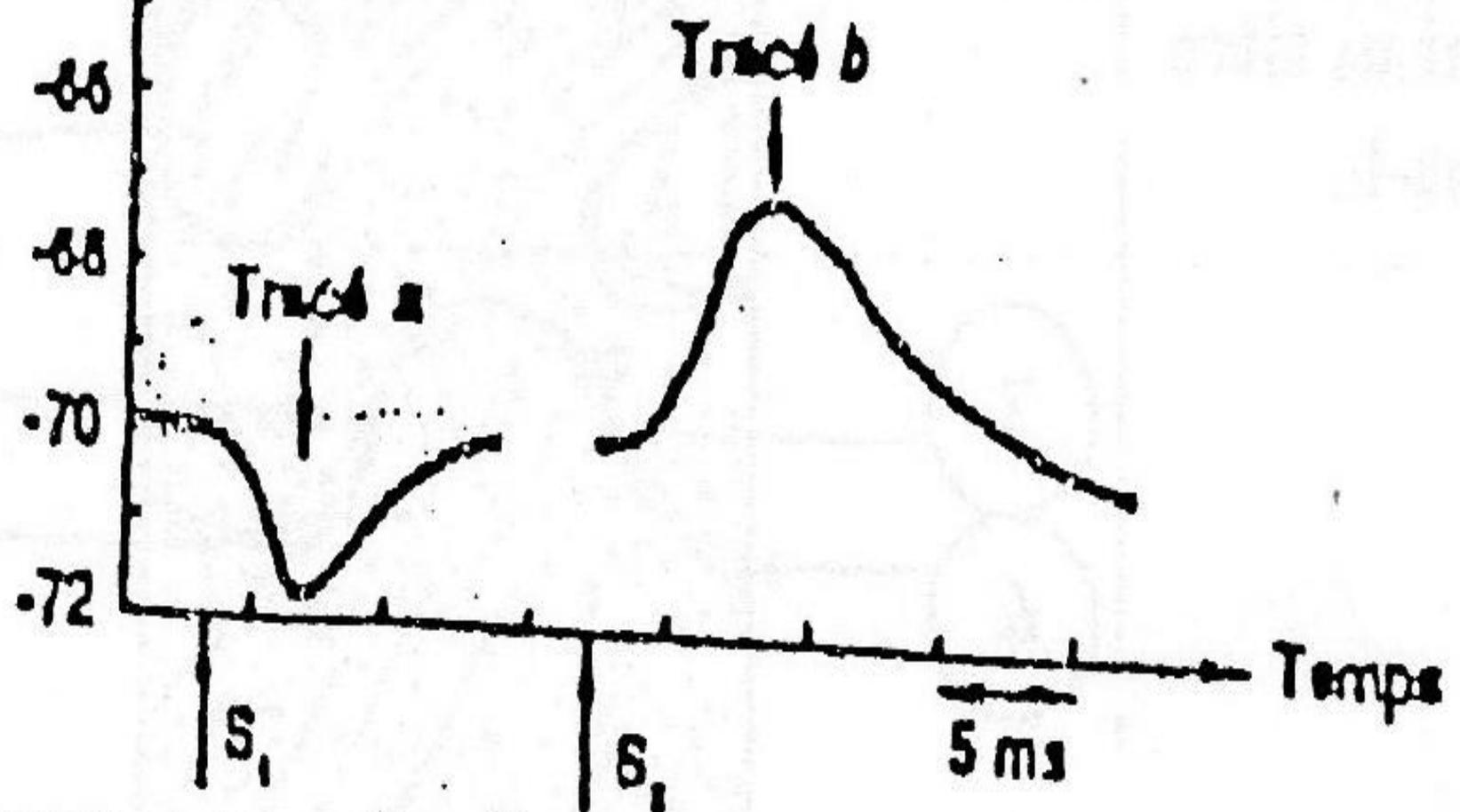
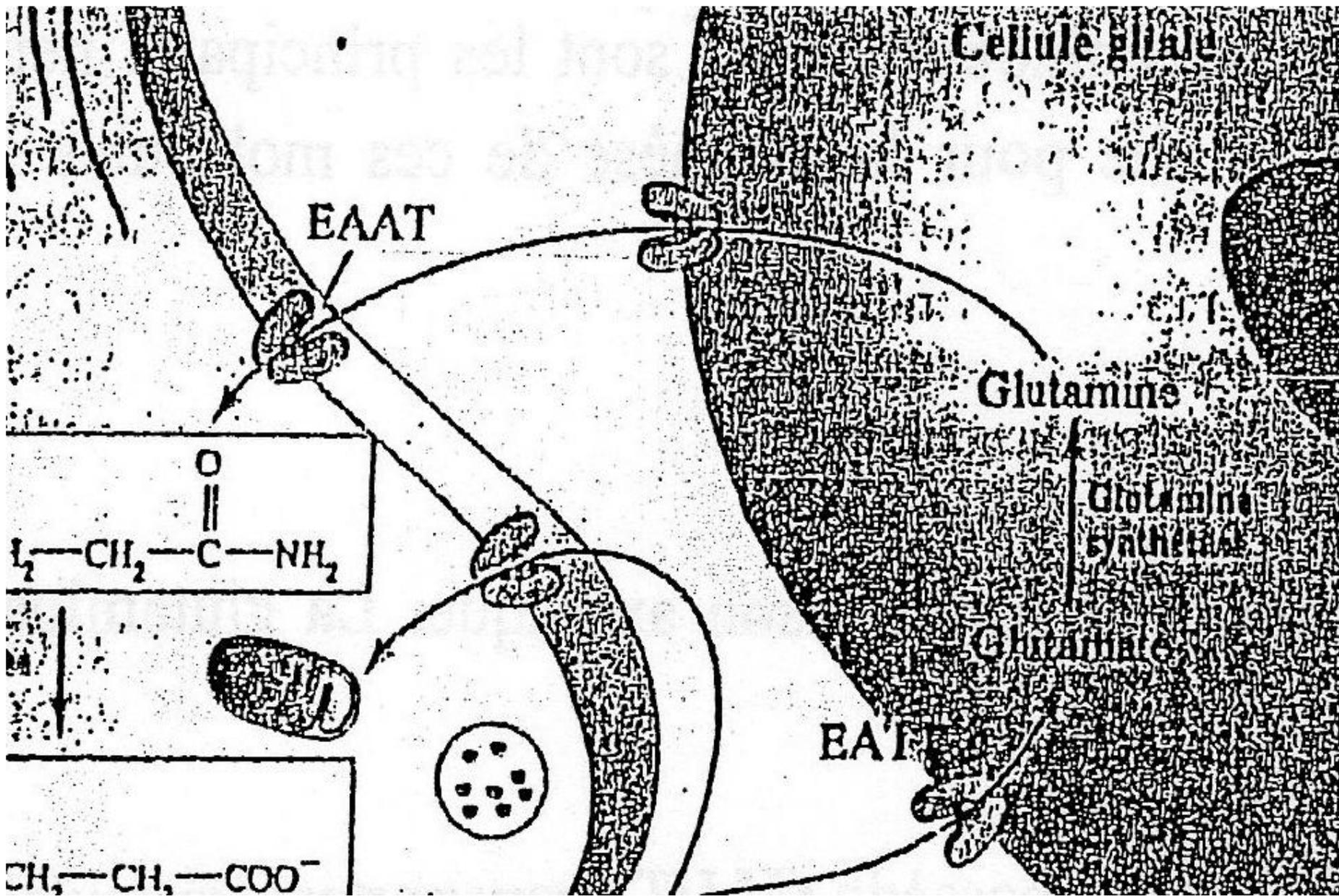


Potentiel de membrane  
en mV





Cellule gliale

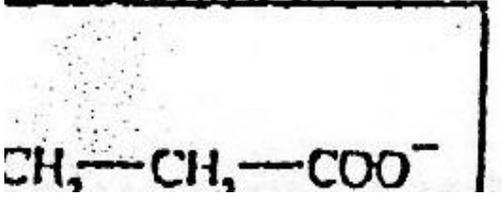
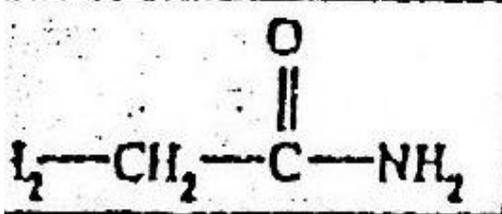
EAAT

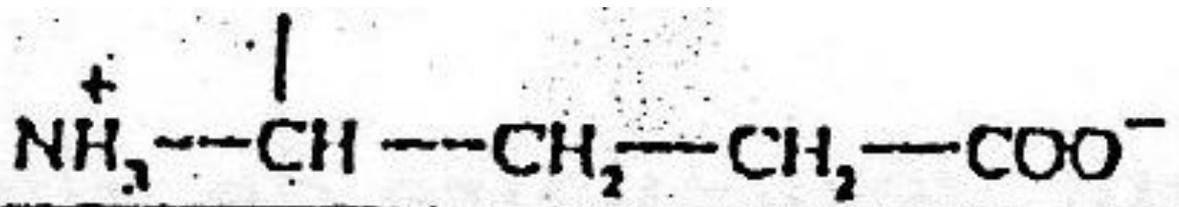
Glutamine

Glutamine synthetase

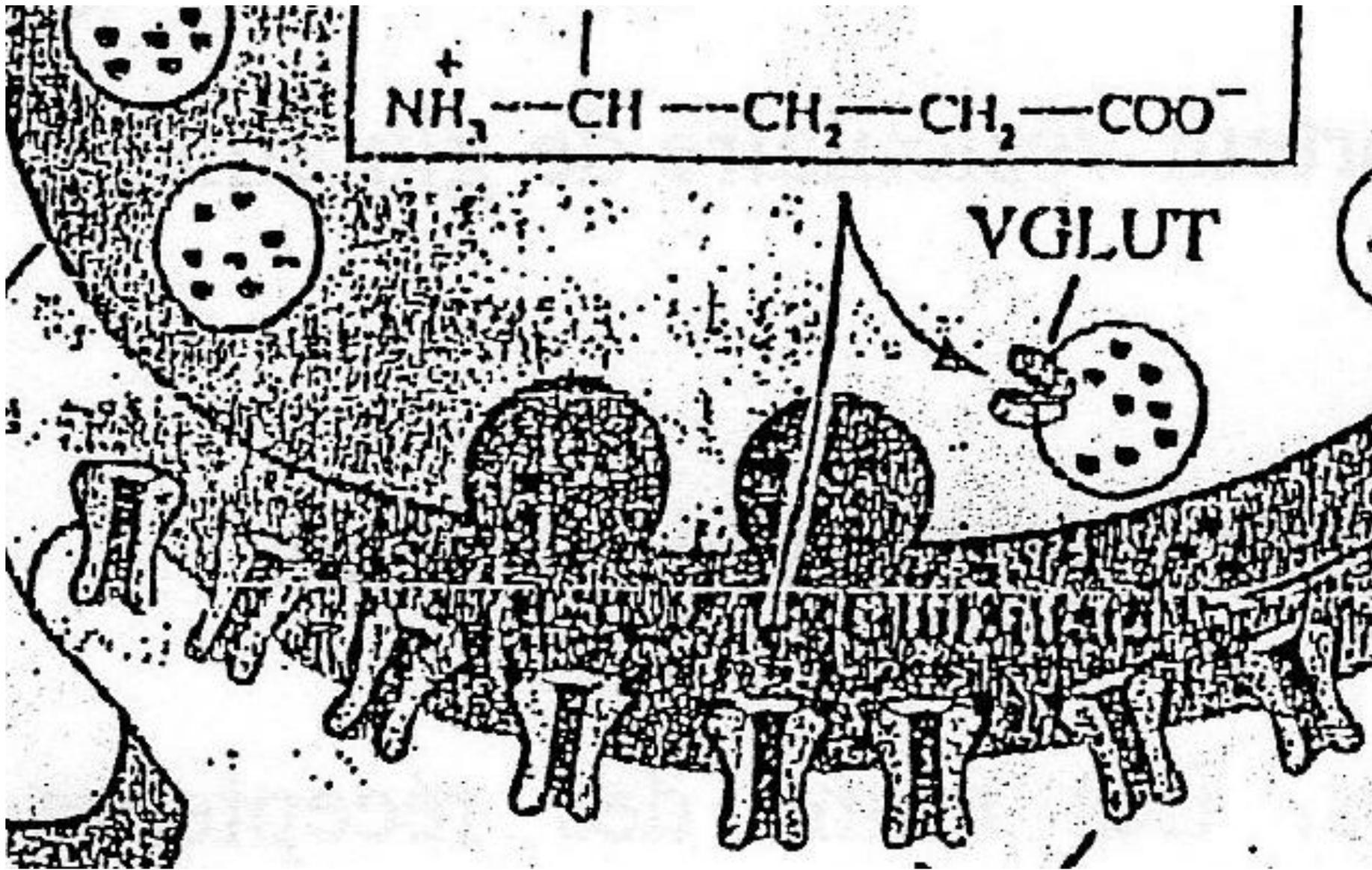
Glutamate

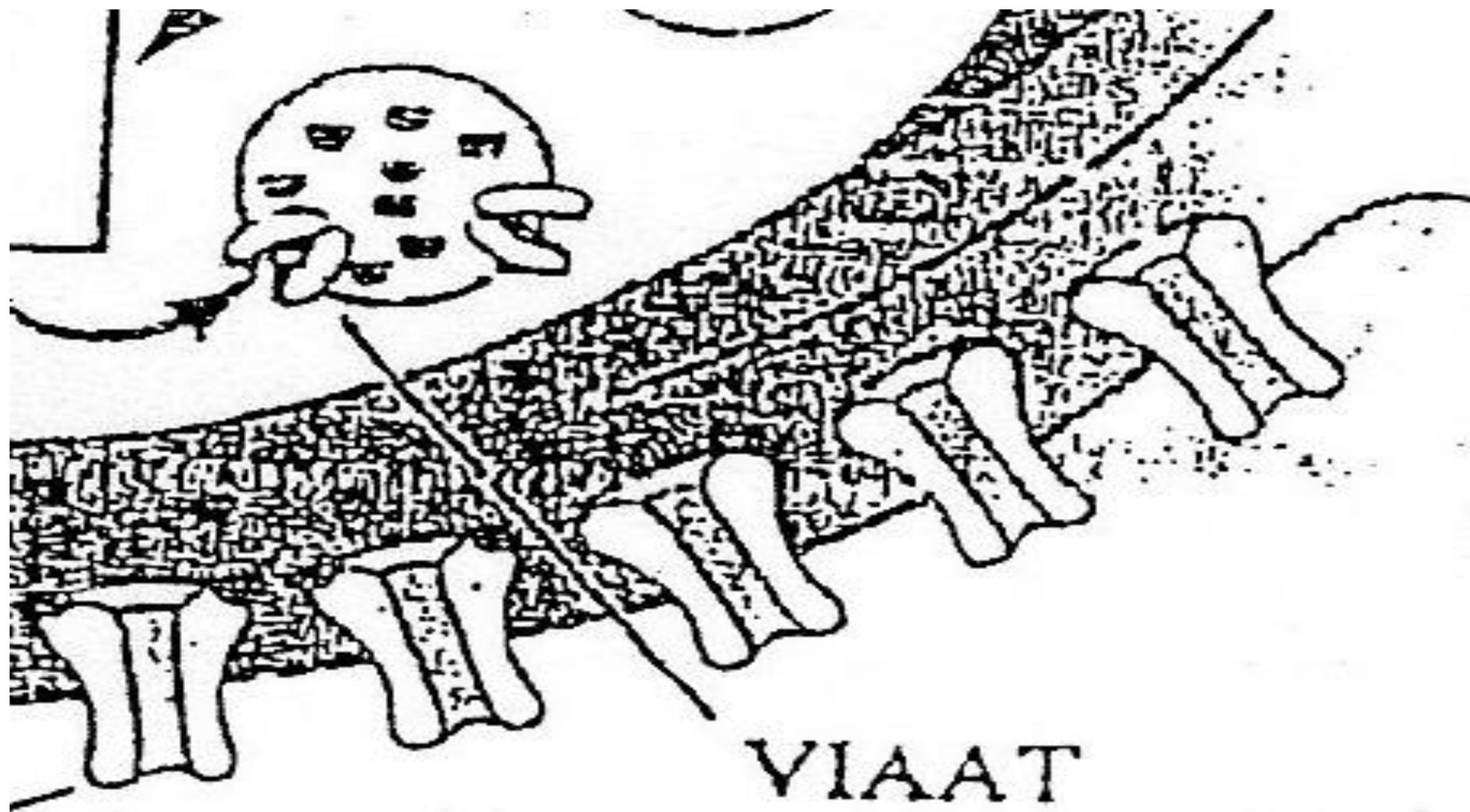
EAAT

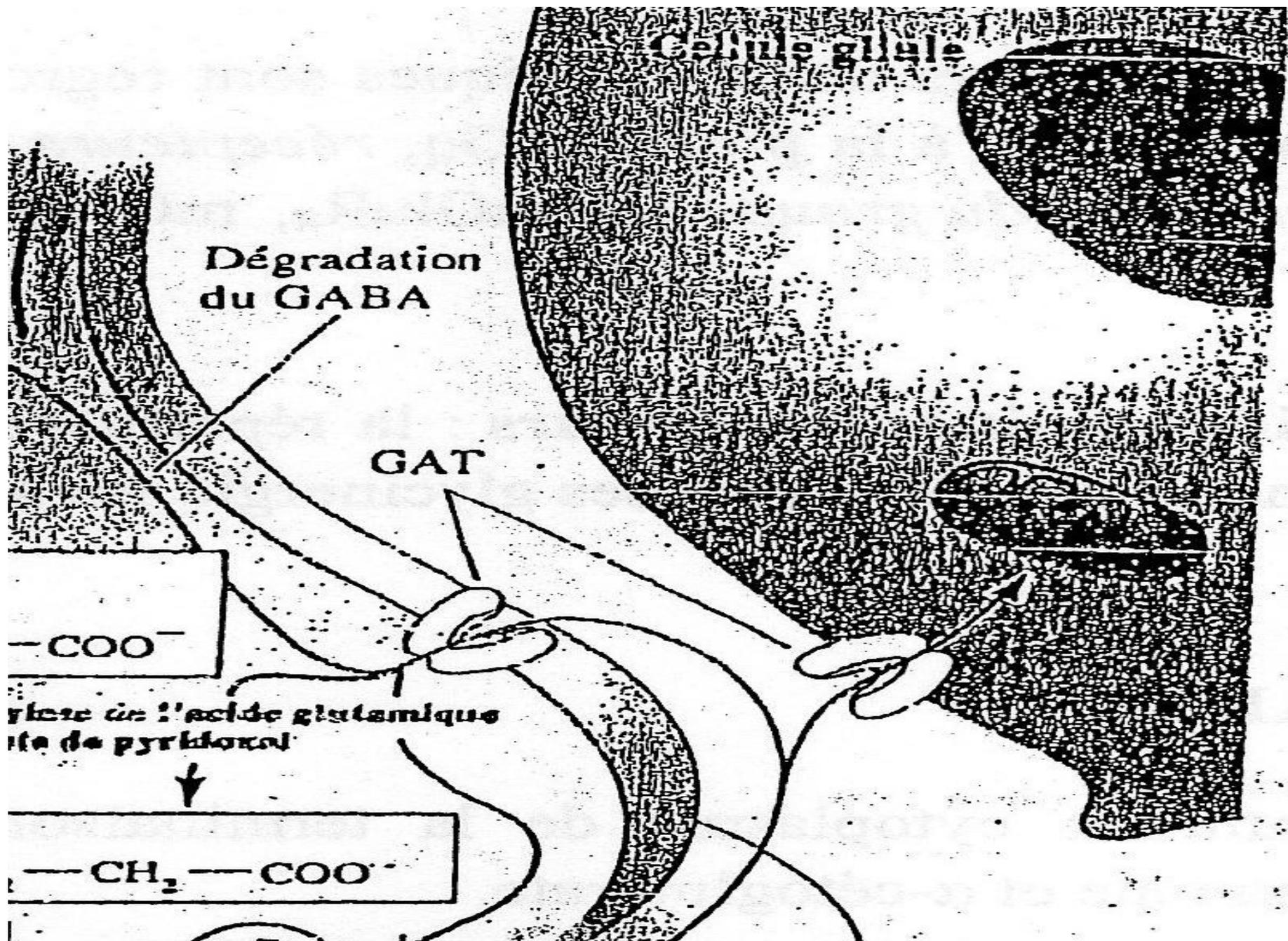




VGLUT







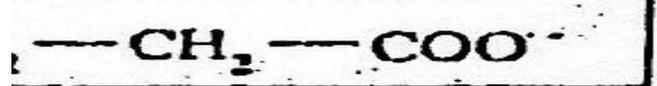
Cellule gliale

Dégradation  
du GABA

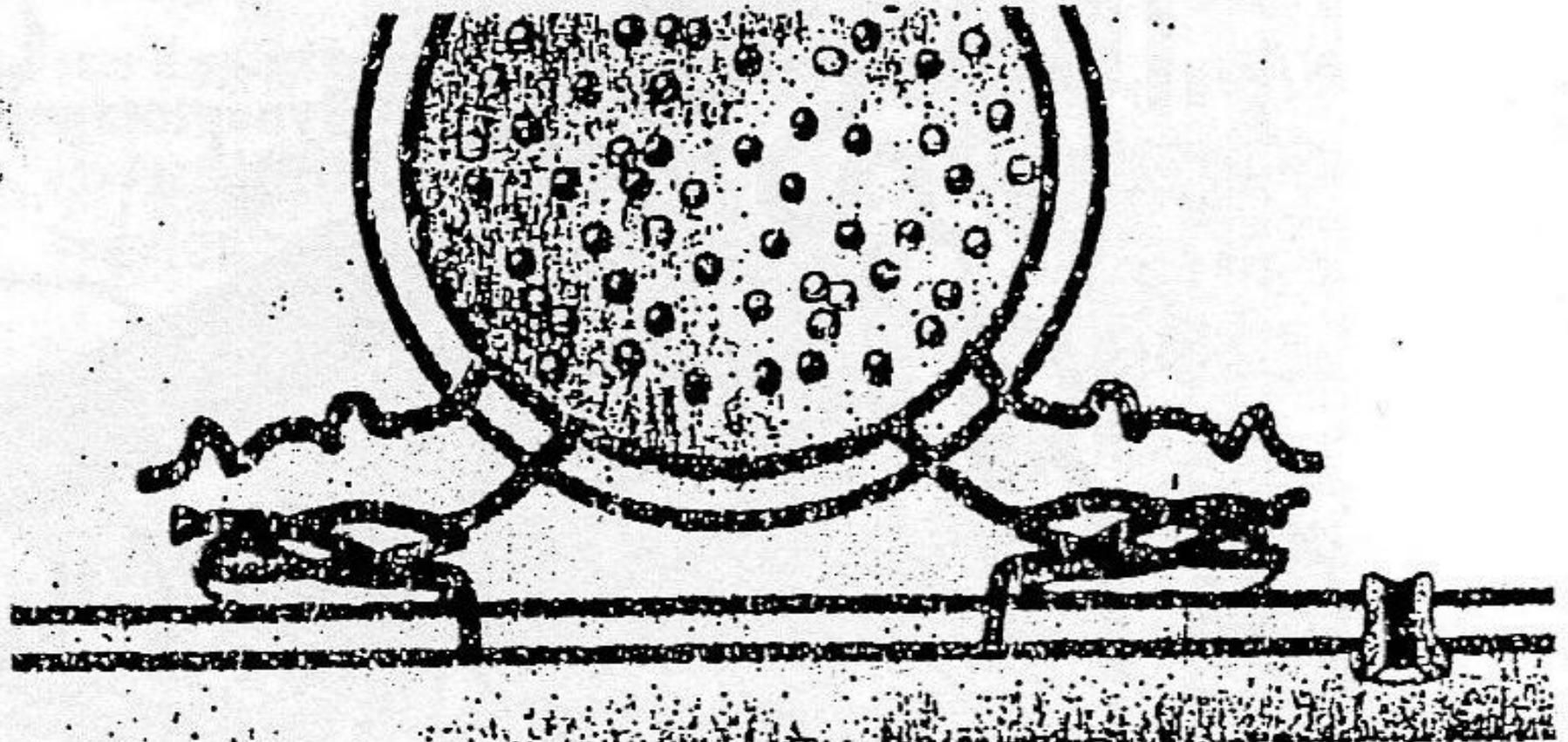
GAT

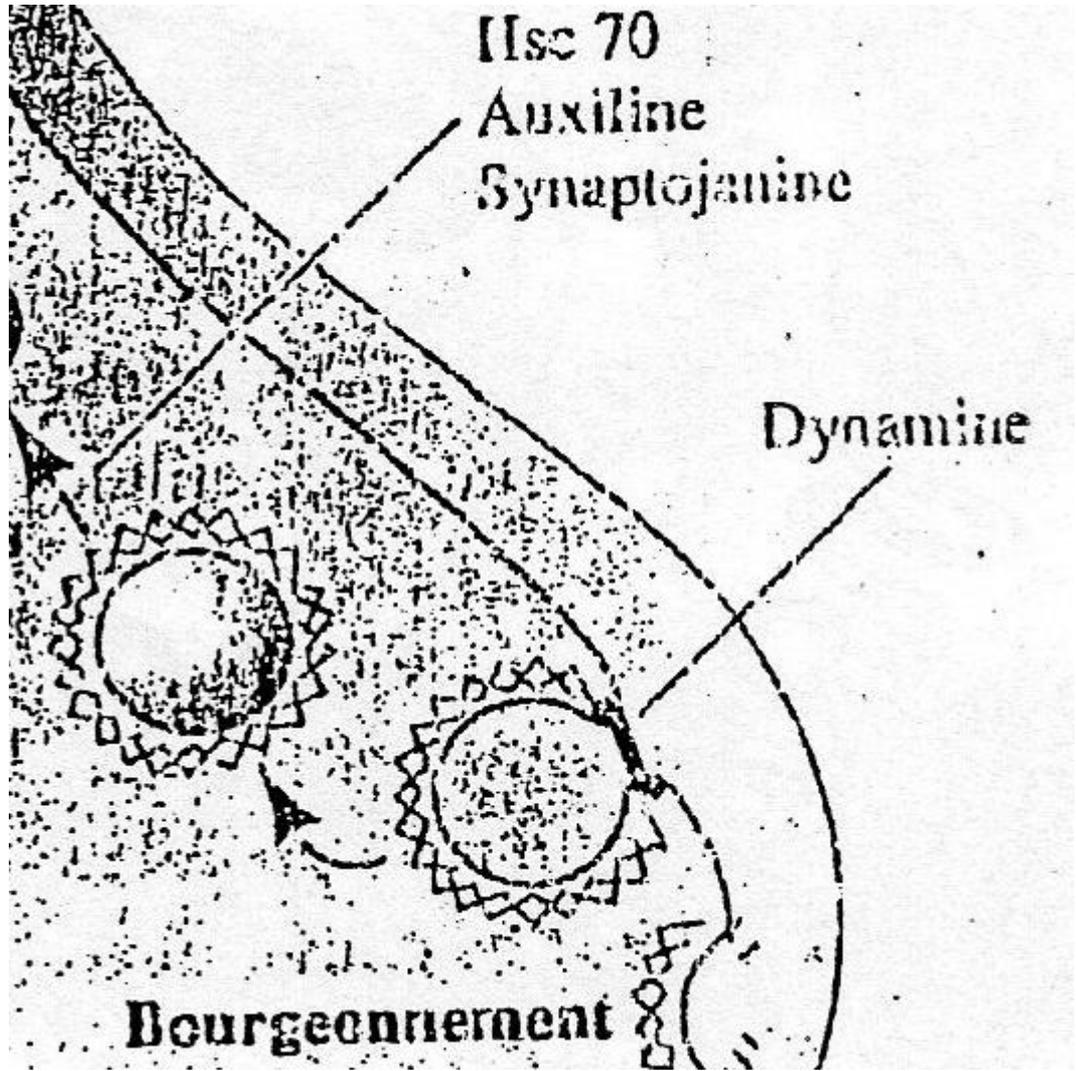


pyruvate de l'acide glutamique  
pyruvate de pyruvate



(2) Formation de complexes SNARE  
qui rapprochent les membranes





# Psychotropes

**Anxiolytiques** (exemple : diazépam=valium) :  
*agissent au niveau du récepteur du GABA de type A (entrée importante d'ions chlorure).*

**Anxiolytiques = agonistes du GABA.**

**Antidépresseurs** : *IMAO* (moins utilisés) ;  
*antidépresseurs tricycliques* (exemples : anafranil, tofranil) (**inhibiteurs de la recapture des différentes substances monoaminergiques**).

# ISRS

**Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.**

# IRSNa

**Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline.**

**Neuroleptiques** : contre les symptômes de psychoses.

**Antagonistes des récepteurs dopaminergiques.**

Le récepteur D2 est la cible privilégiée des neuroleptiques (exemples : halopéridol, phénothiazine).

# Mechanism of action:

- Salbutamol stimulate  $\beta_2$  adrenergic receptors which are predominant receptors in bronchial smooth muscle ( $\beta_2$ -receptors are present in human heart in a concentration between 10% and 50%).
- Stimulation of  $\beta_2$  receptors leads to the activation of enzyme adenylyl cyclase that form cyclic AMP (adenosine-mono-phosphate) from ATP (adenosine-tri-phosphate).



### III – Exemples de cibles de médicaments

#### 1 - Récepteurs des médiateurs

##### ◆ Mécanisme d'action du salbutamol

Salbutamol (aérosol)



Activation des Récepteurs  $\beta_2$  bronchiques

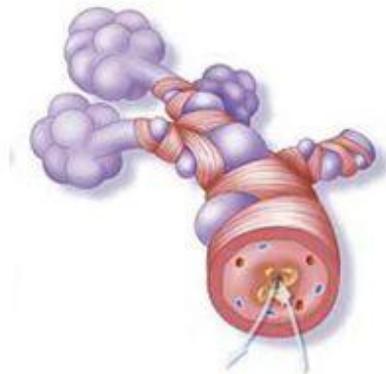


relaxation des muscles lisses des voies respiratoires



dilatation bronchique

**Traitement de la crise d'asthme**



*Bronche durant la crise d'asthme*

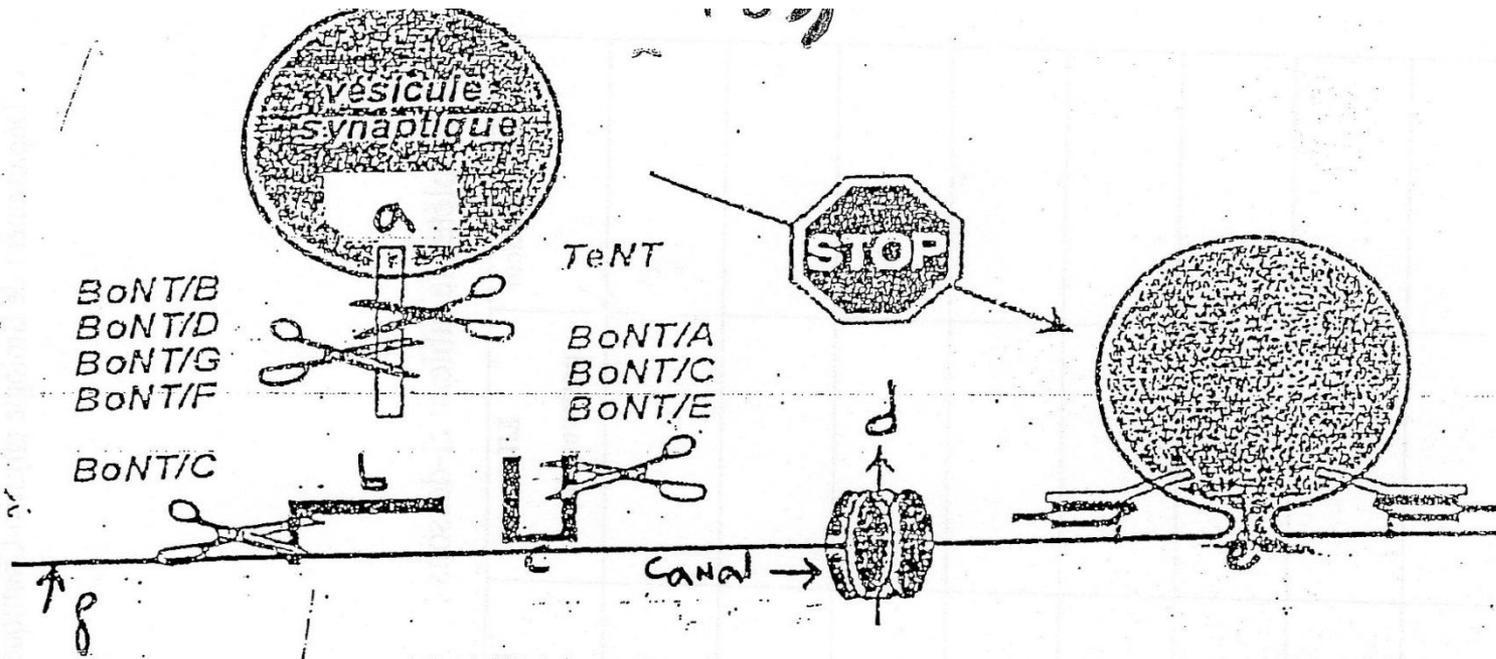


*Bronche après traitement*

## Neurotoxines clostridiennes = protéases

Si l'une des protéines du complexe SNARE est clivée, il y aura l'inhibition de la neuroexocytose donc la paralysie.

*Complexe SNARE = SNAP-25 + Syntaxine + VAMP*



- 1/ A quoi correspondent les lettres a, b, c, d, e, f dans le schéma (donnez leurs noms) ? (1. pts)
- 2/ Quel est le nom commun donné aux lettres a, b, c ? (0.25)
- 3/ A l'arrivée d'un potentiel d'action, l'élément d se lie à une substance g. Nommez la substance g et précisez sa localisation ? (0.5 pt)
- 4/ Quelle est la maladie causée par les neurotoxines botuliques ? (0.25 pt)
- 5/ La BoNT/A peut-elle avoir une action sur la cellule de  $\beta$ -Langerhans ? Justifiez votre réponse (0.5 pt)
- 6/ Citez 4 autres protéines qui interviennent dans le mécanisme de la neuroexocytose ? (1 pt)

**a = VAMP = synaptobrevine**

**b = Syntaxine**

**C = SNAP-25**

**d = Canal calcique**

**e = neuroexocytose**

**f= membrane présynaptique**

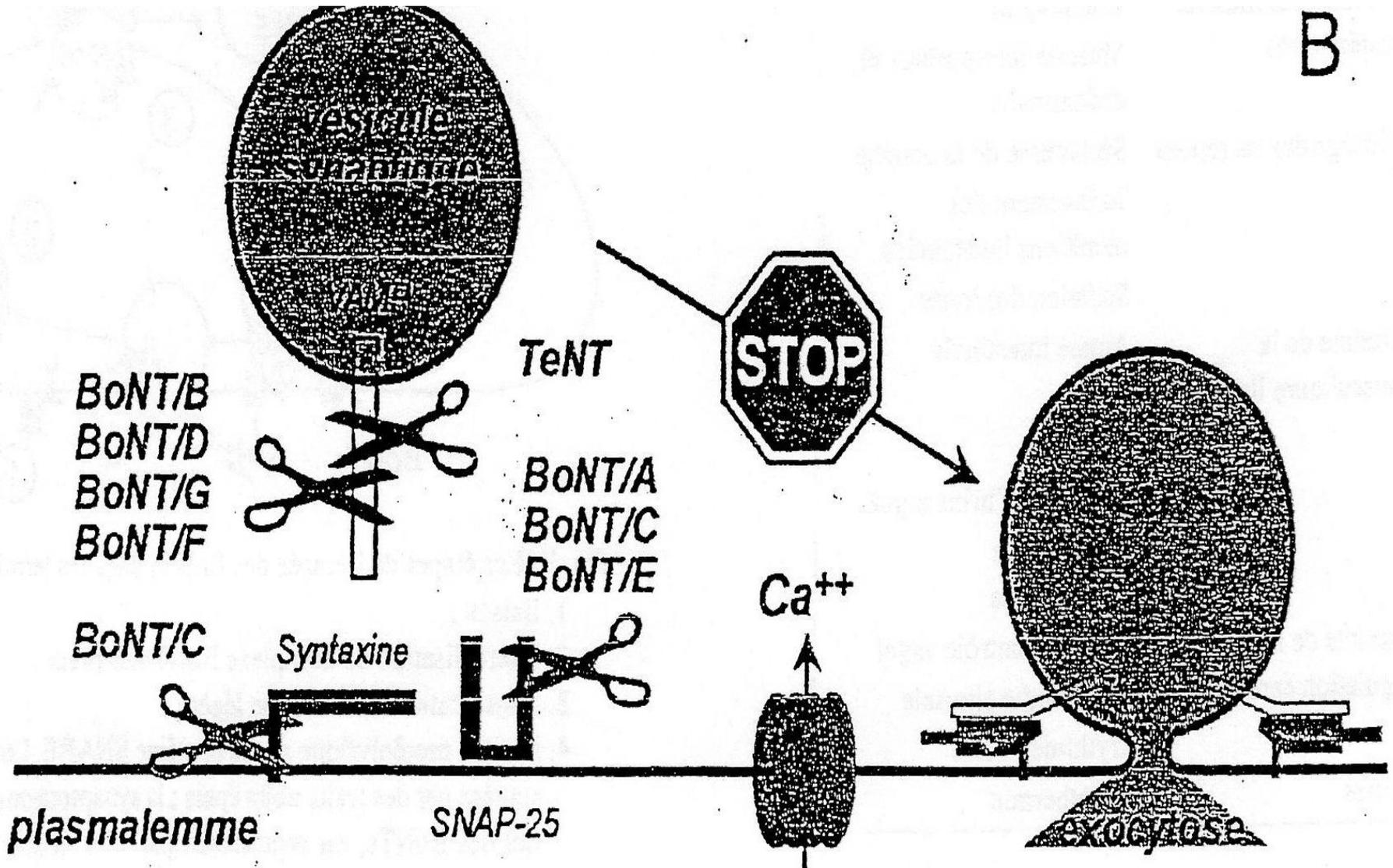
**Nom commun des lettres a, b et c = complexe SNARE**

**g = synaptotagmine**

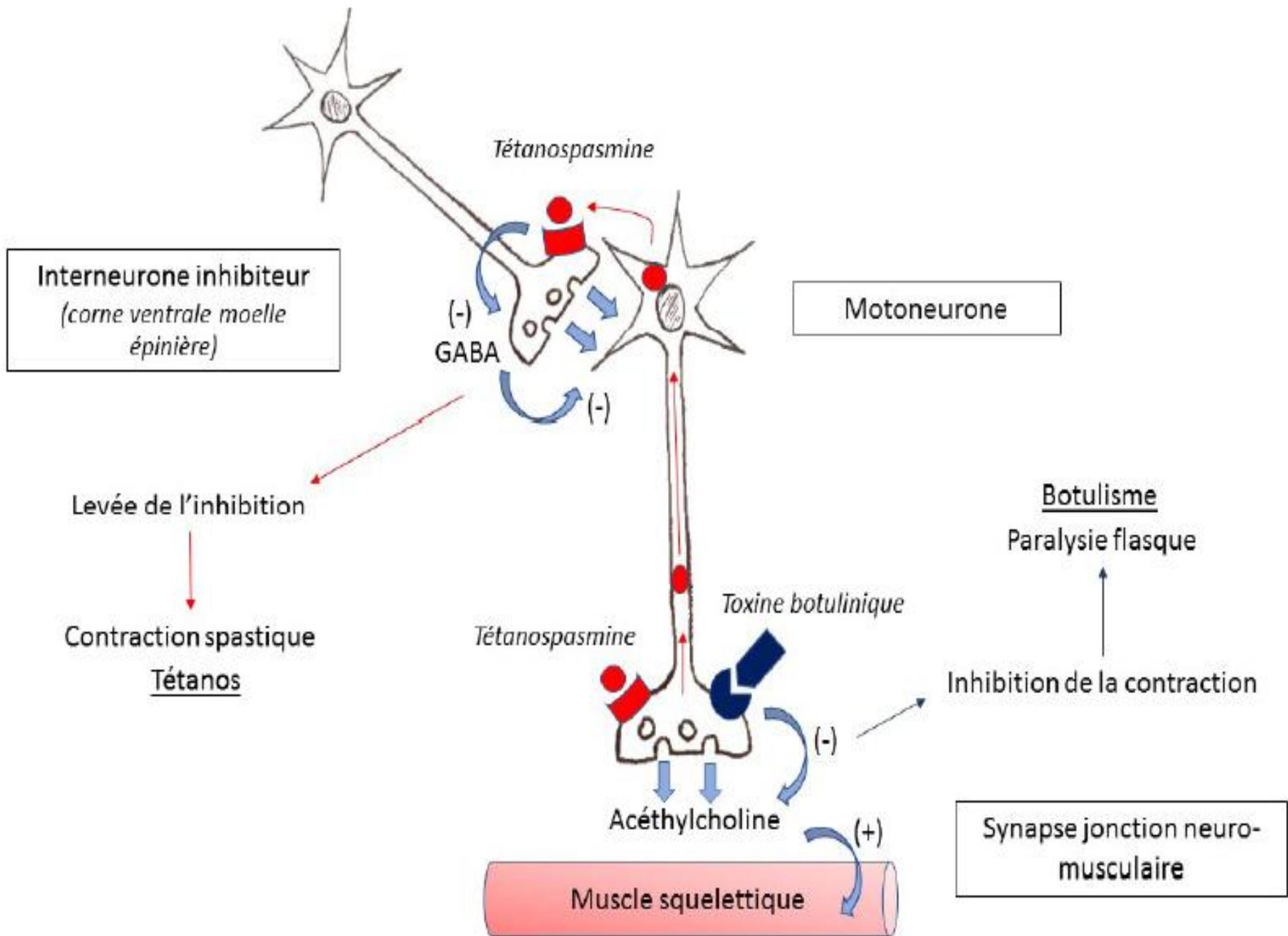
## **Botulisme**

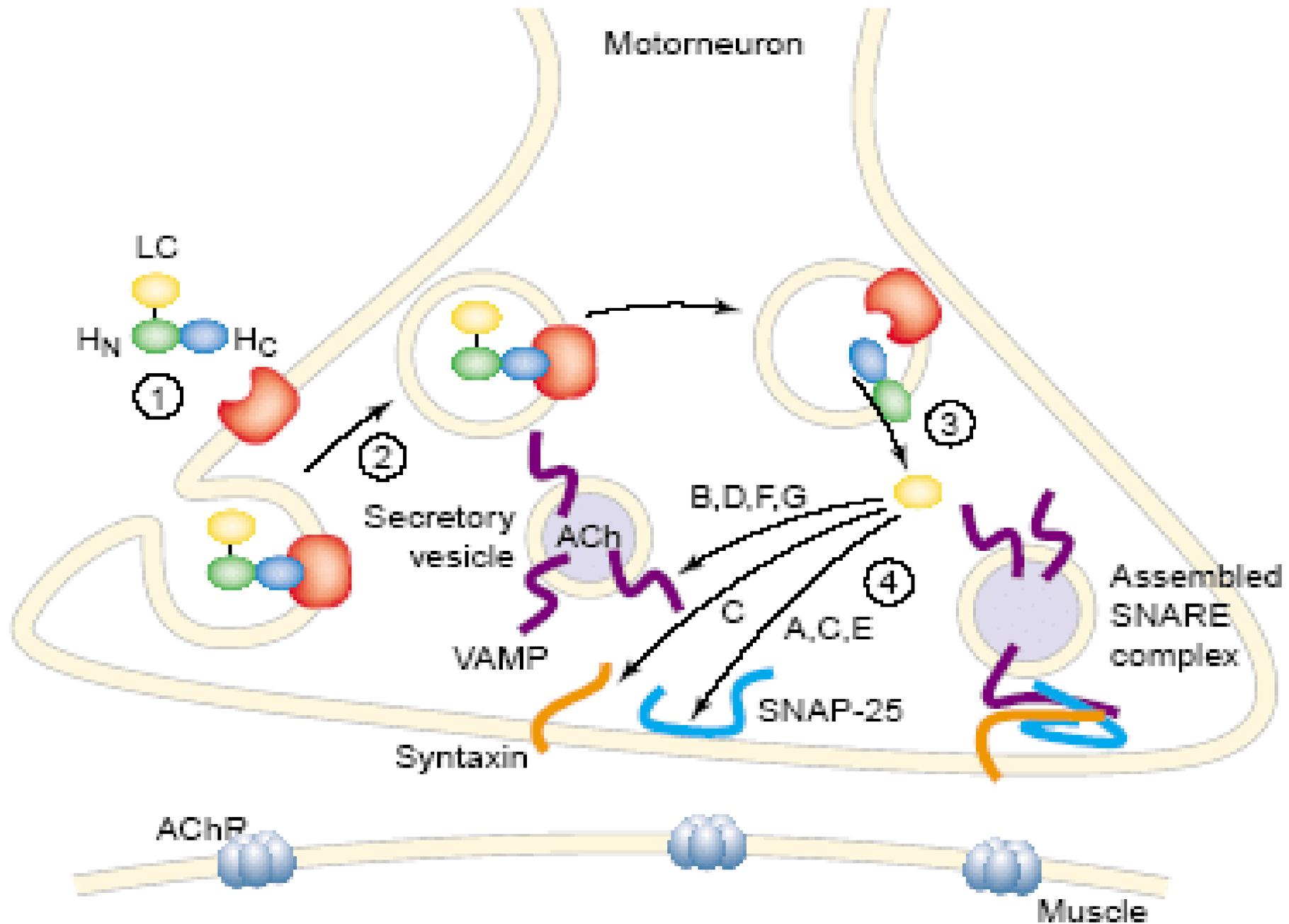
**La BoNT/A n'a pas une action avec la cellule de Langerhans car elle ne possède pas un récepteur membranaire pour cette toxine.**

B



Sites d'action des neurotoxines clostridiennes





## *Clostridium tetani*

La neurotoxine tétanique (TeNT) provoque le **tétanos** qui se manifeste par une **paralysie spastique**. Cette dernière est due à l'entrée de cette bactérie dans l'organisme animal.

## *Clostridium botulinum*

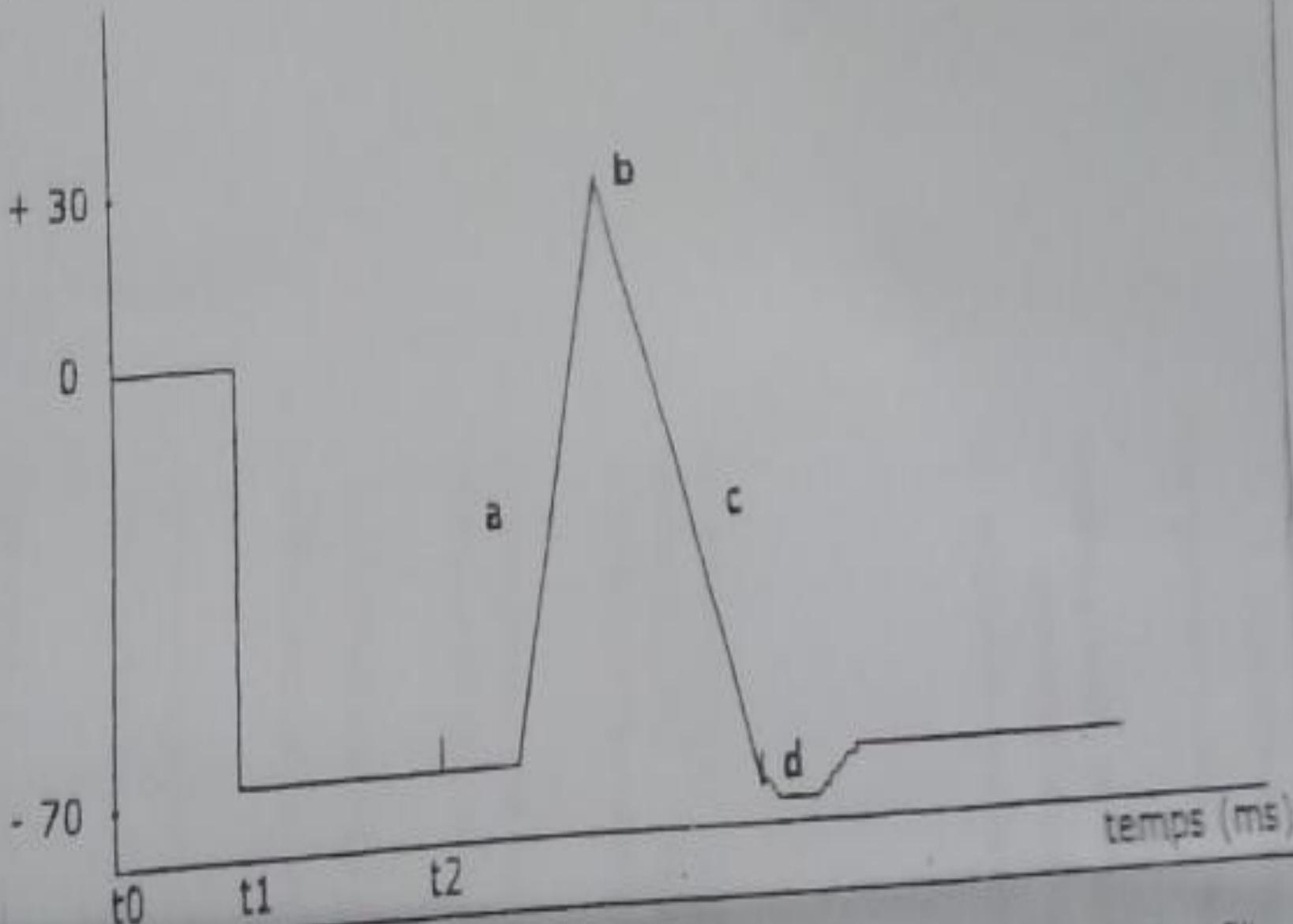
Les neurotoxines botuliques (7 BoNTs) induisent le botulisme (intoxication alimentaire due à l'existence de cette toxine dans l'aliment consommé) qui se manifeste par une **paralysie flasque**.

## Les manifestations du botulisme

Troubles de la vision	Atteinte de la musculature intrinsèque	Mydriase Aréactivité pupillaire Paralysie de l'accommodation Presbytie
	Atteinte de la musculature extrinsèque	Trouble de l'oculomotricité avec ptosis Vision floue Diplopie Strabisme Nystagmus
Troubles moteurs non oculaires	Atteinte des nerfs moteurs crâniens	Dysphonie Dysarthrie Dysphagie Ptosis facial Faiblesse du tonus de la langue
	Atteinte des membres	Faiblesse des extrémités des membres inférieurs et supérieurs Parésie éventuelle
Autres troubles	Atteinte des muscles respiratoires	Diaphragme Muscles intercostaux et abdominaux
	Blocage des sécrétions	Sécheresse de la bouche Tarissement des sécrétions intestinales Sudation diminuée
	Atteinte de la musculature lisse	Atonie intestinale Ileus Dysurie Rétention d'urine aiguë Hypotension orthostatique
	Atteinte de la régulation cardiaque	Perte du contrôle vagal Tachycardie sinusale Arythmie
	Autres	Hypothermie

2.

ddp en mv

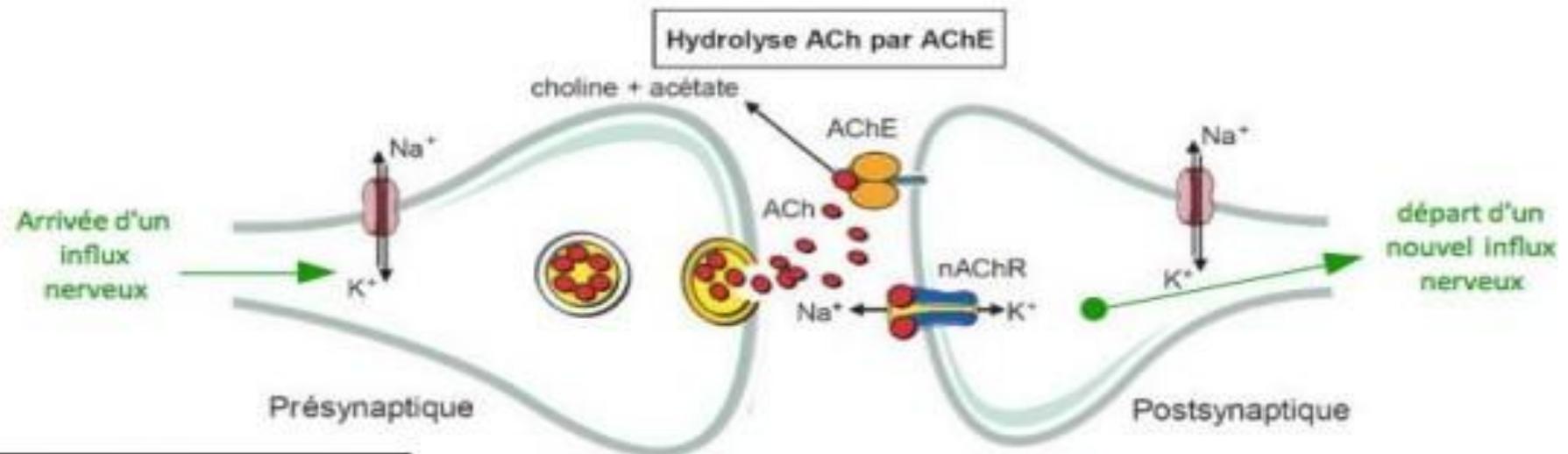


## **Tabun, sarin & soman :**

- Gaz neurotoxiques par inhalation ou contact épidermique (**inhibiteurs de l'acétylcholinestérase**).

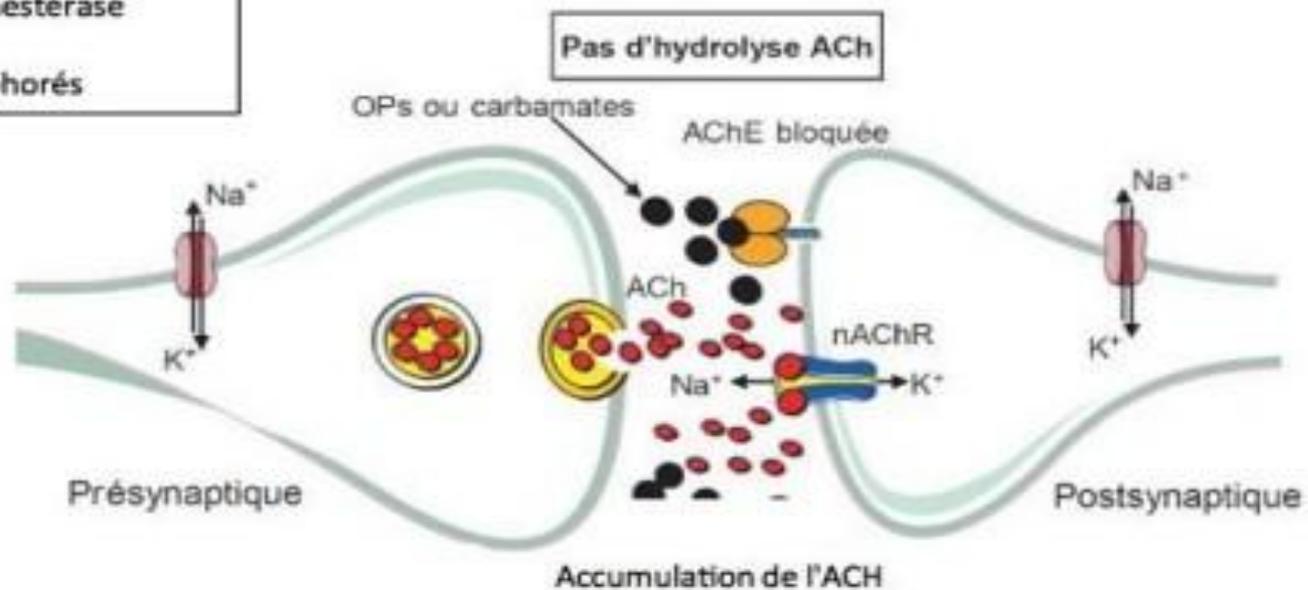
- Symptômes : vomissements, salivations, diarrhées, vertiges, vertiges & coma. **La paralysie du système respiratoire et le resserrement des bronches provoquent la mort en l'espace de vingtaine de minutes.**

**Gaz Vx (1952) :** gaz dix fois plus mortel que le sarin (inodore, incolore et volatile)



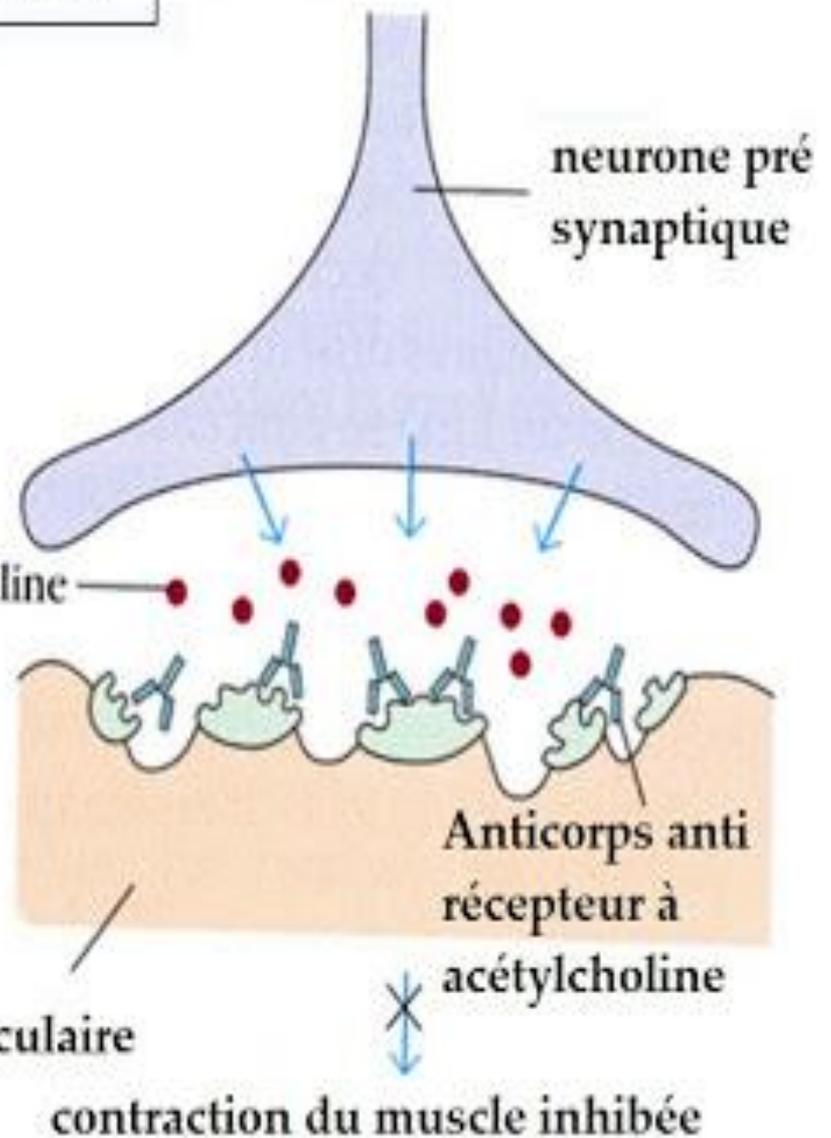
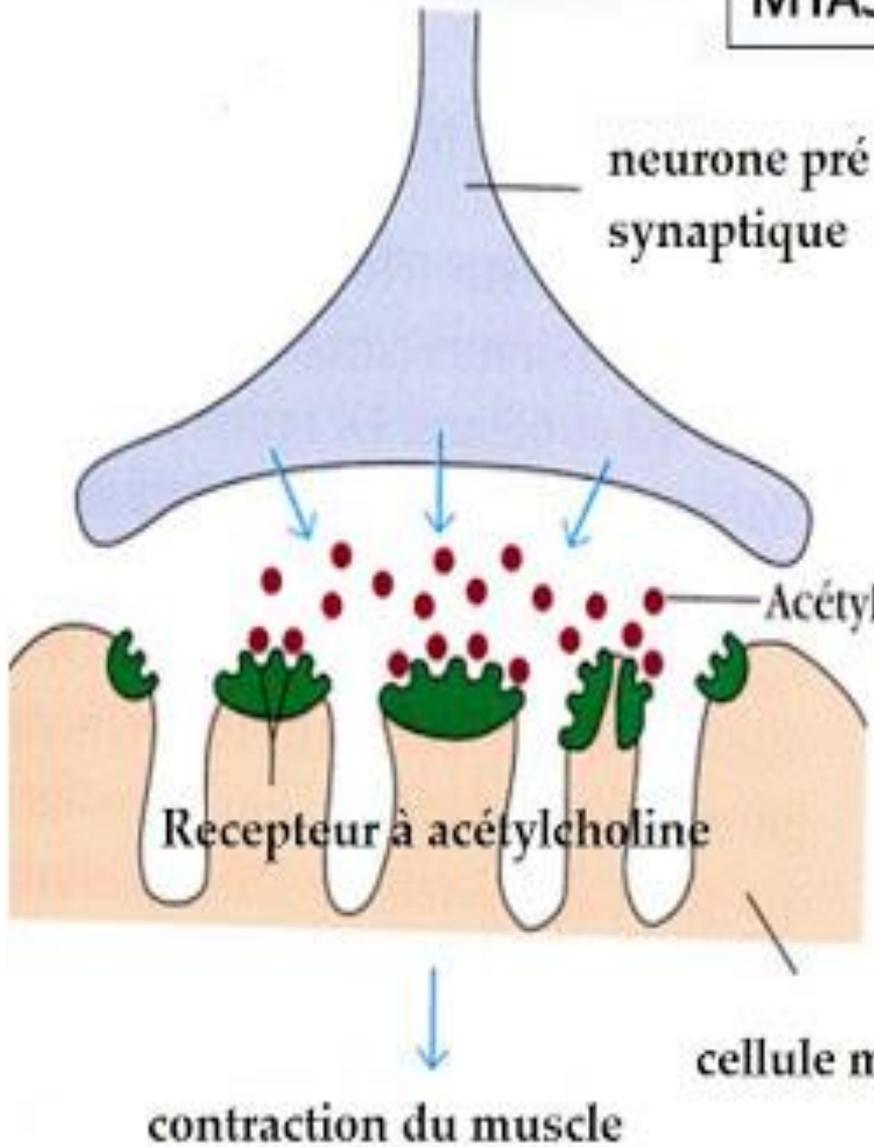
Fonctionnement normal d'une synapse

Ach : acétylcholine  
 AchE : Acétylcholinestérase  
 Ops : organophosphorés



Synapse inhibée par un insecticide organophosphoré (OPs)

# MYASTHÉNIE



# Myasthénie :

Maladie auto-immune caractérisée par la fixation des anticorps sur les récepteurs cholinergiques. Elle touche les jonctions neuromusculaires et le symptôme majeur est la fatigabilité excessive.

Traitement : néostigmine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase).

# Atropine

- **Antagoniste cholinergique muscarinique** (fixation au récepteur cholinergique muscarinique).

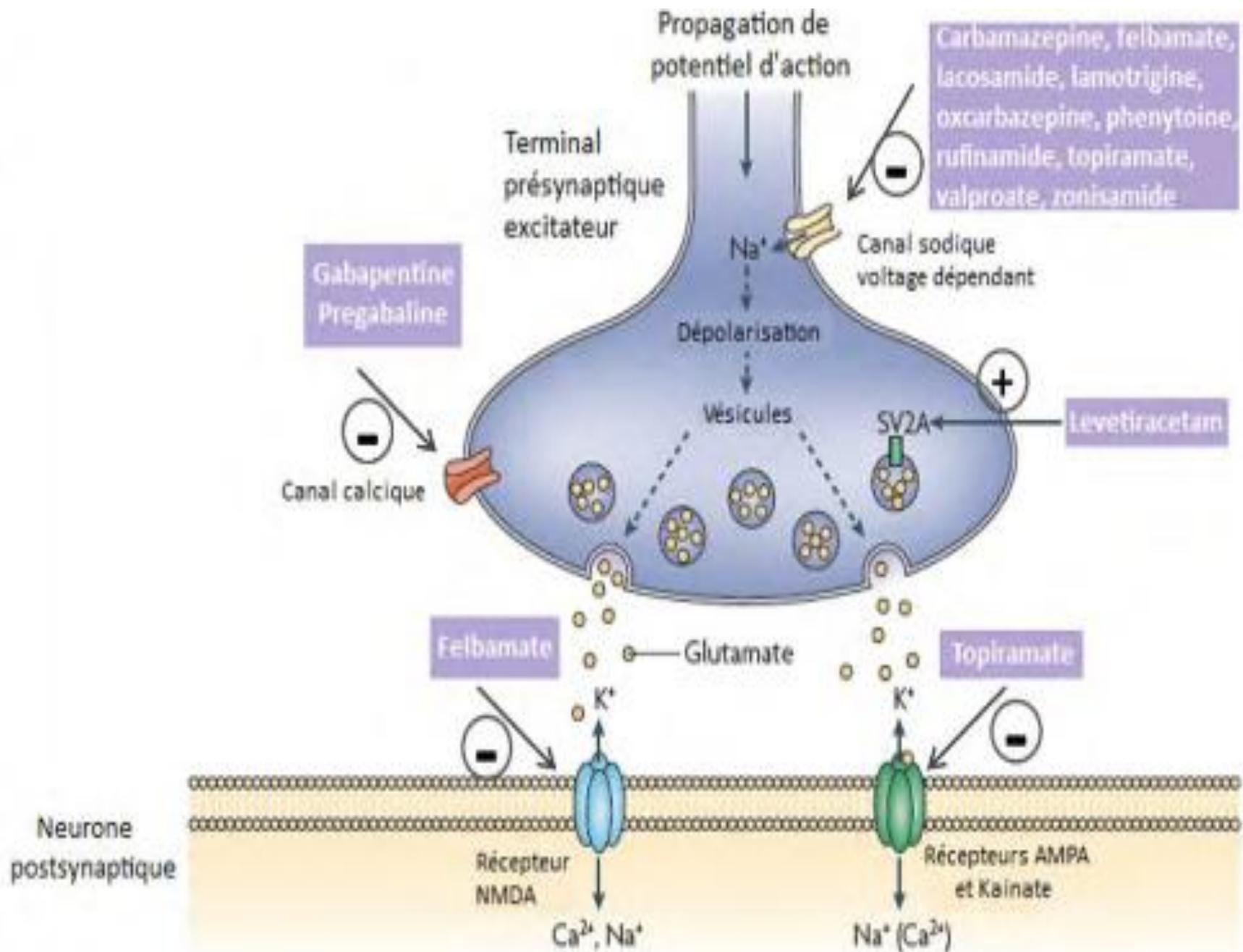
- Provoque la **mydriase** (augmentation du diamètre de la pupille) et permet de faire un **examen du fond d'œil** (forte myopie, évolution du diabète).

**Epilepsie** : Maladie caractérisée par un déséquilibre au niveau des synapses excitatrices et inhibitrices induisant une décharge hyperexcitatrice au niveau du cortex.

**Antiépileptiques** : contrôlent l'hyperexcitabilité neuronale.

-Blocage des canaux sodique et calcique (inhibition de la neurotransmission excitatrice postsynaptique).

- Augmentation de la transmission inhibitrice.



Propagation de  
potentiel d'action

Terminal  
présynaptique  
excitateur

Carbamazepine, felbamate,  
lacosamide, lamotrigine,  
oxcarbazepine, phénytoïne,  
rufinamide, topiramate,  
valproate, zonisamide

Gabapentine  
Pregabaline

Canal sodique  
voltage dépendant

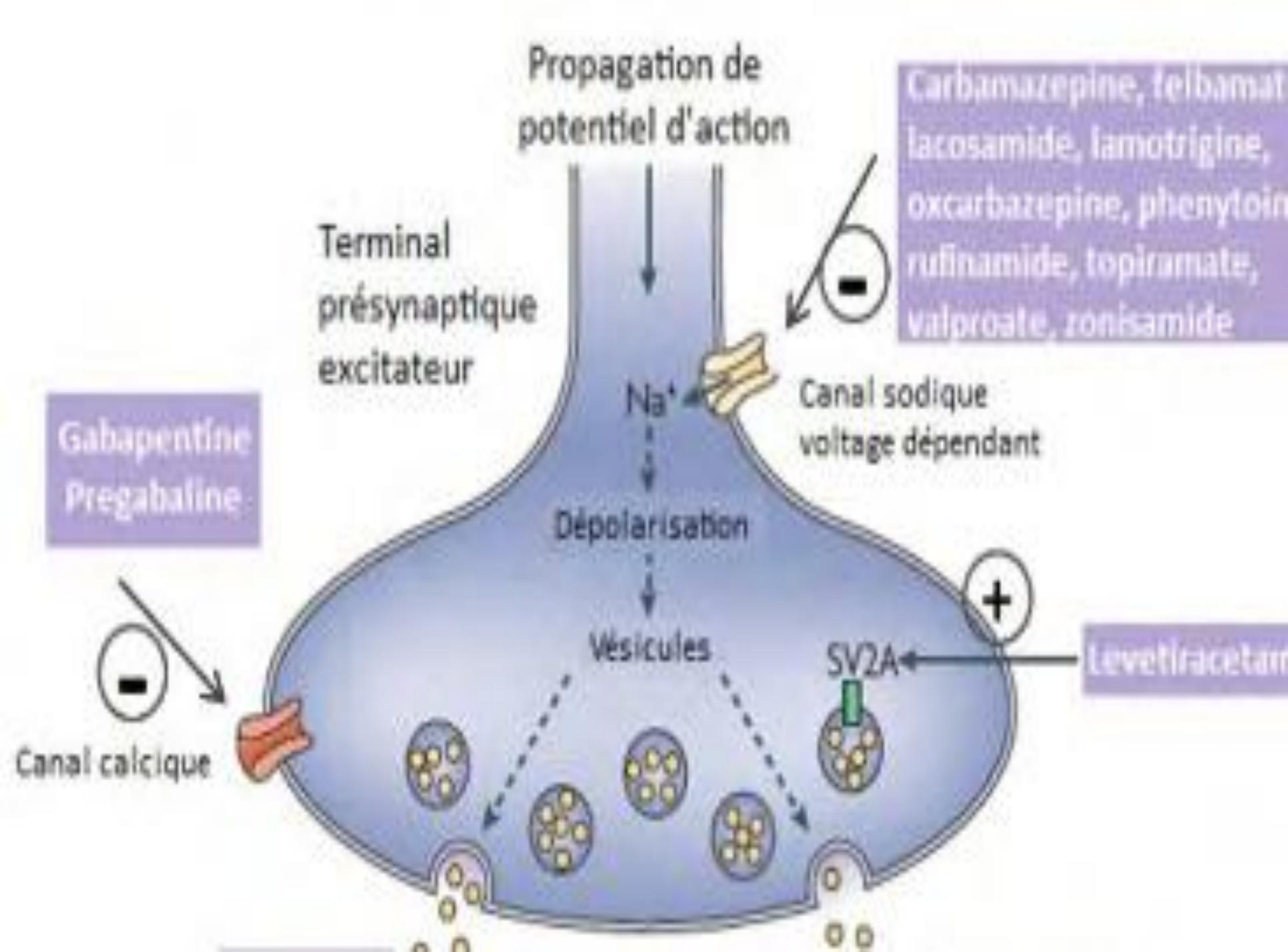
Dépolarisation

Vésicules

SV2A

Levetiracetam

Canal calcique



Felbamate

Topiramate

Glutamate



$K^+$

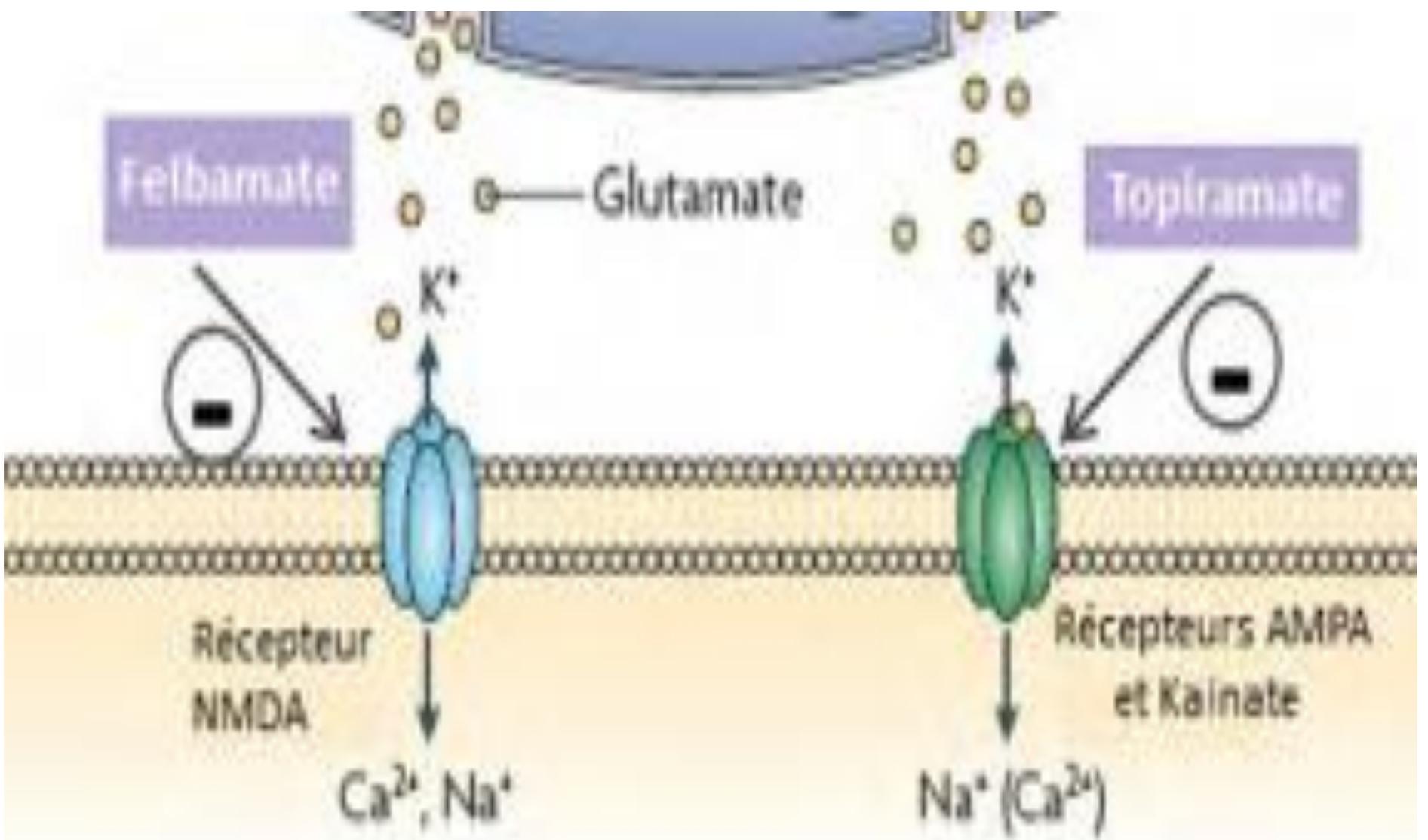
$K^+$

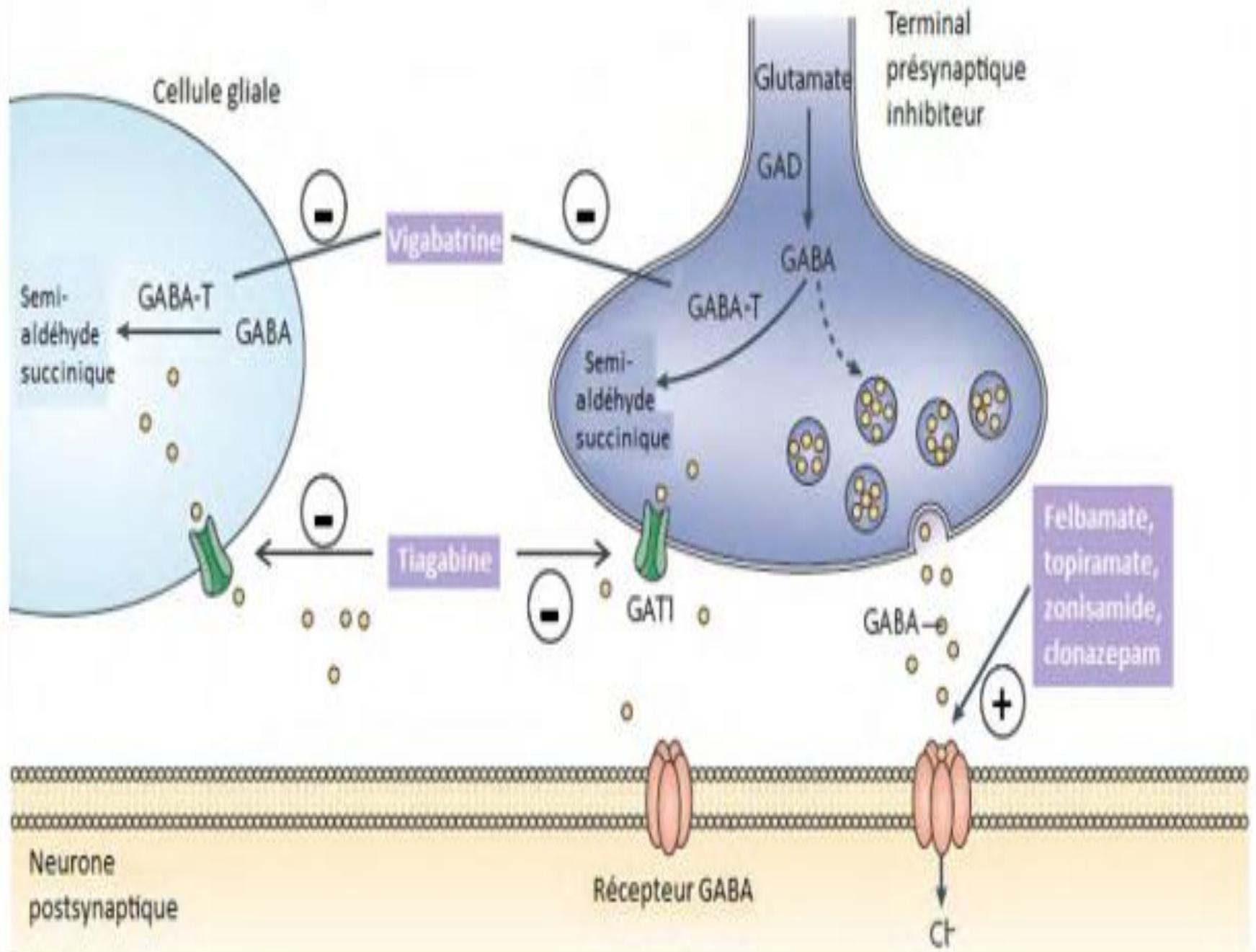
Récepteur  
NMDA

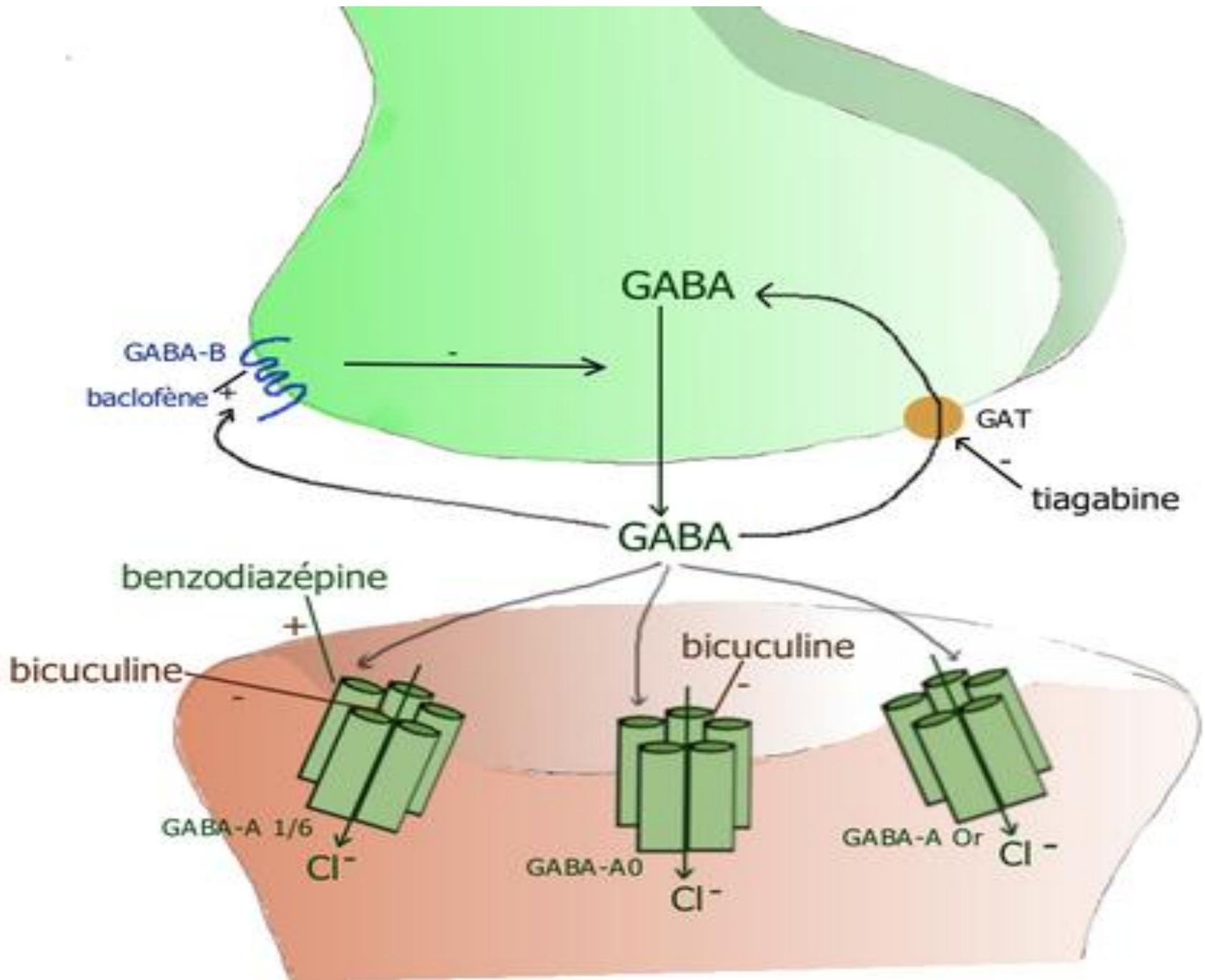
Récepteurs AMPA  
et Kainate

$Ca^{2+}$ ,  $Na^+$

$Na^+$  ( $Ca^{2+}$ )







**Anesthésie locale** : perte de sensibilité au niveau du lieu d'administration par interruption de la conduction nerveuse.

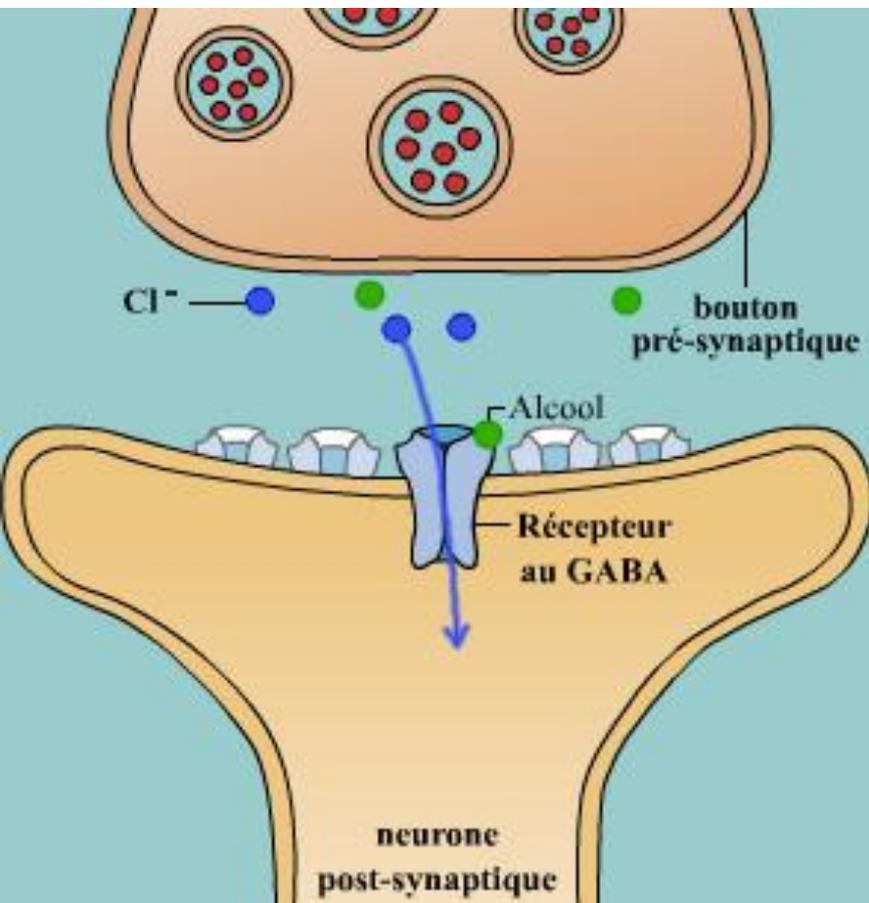
Le mécanisme d'action des **anesthésiques locaux** est le *blocage des canaux sodiques*.

**Anesthésie générale** : provoque une perte de conscience et une absence de réactivité lors des stimulations douloureuses.

Les **anesthésiques généraux** potentialisent l'activité des **canaux de type inhibiteur (récepteur GABA de type A et récepteur de glycine)**.

## **Anesthésie générale**

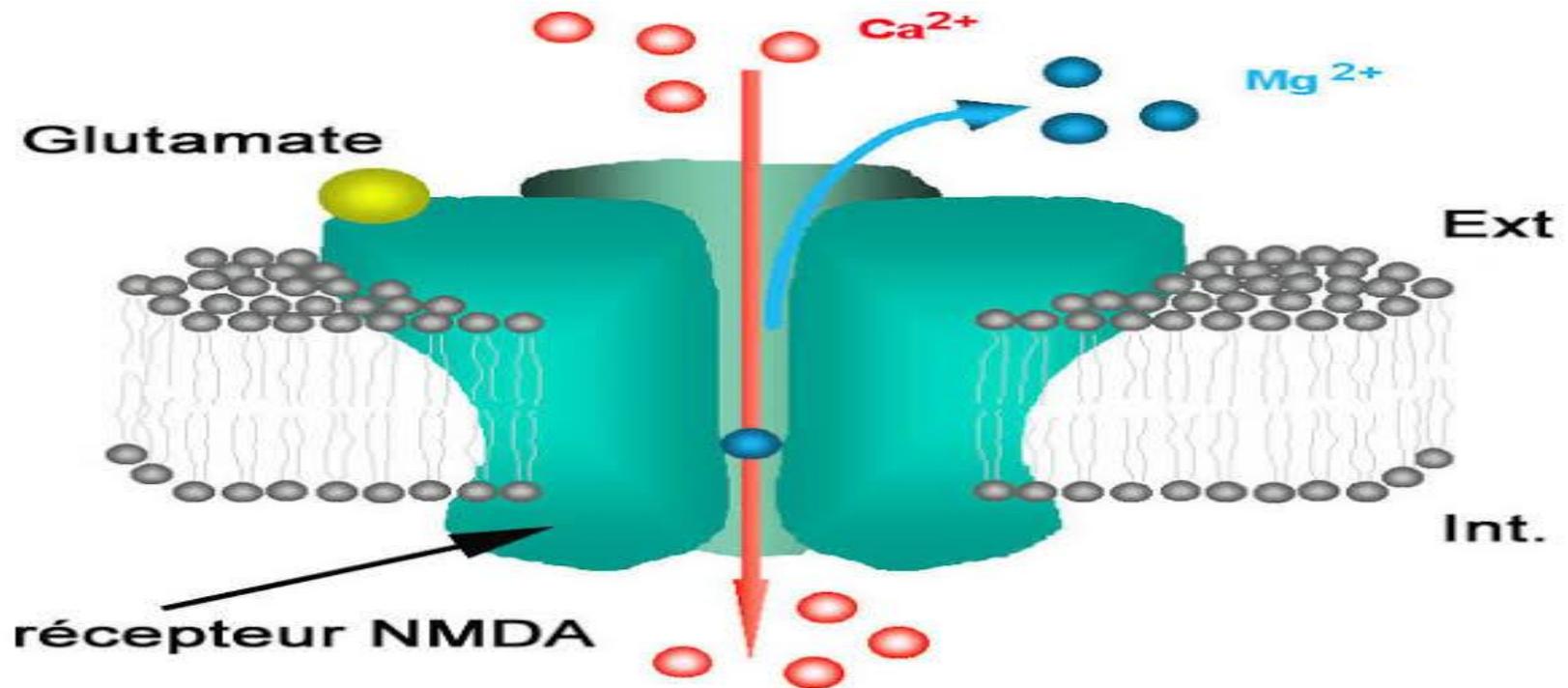
Substance anesthésique + morphinomimétique + myorelaxant



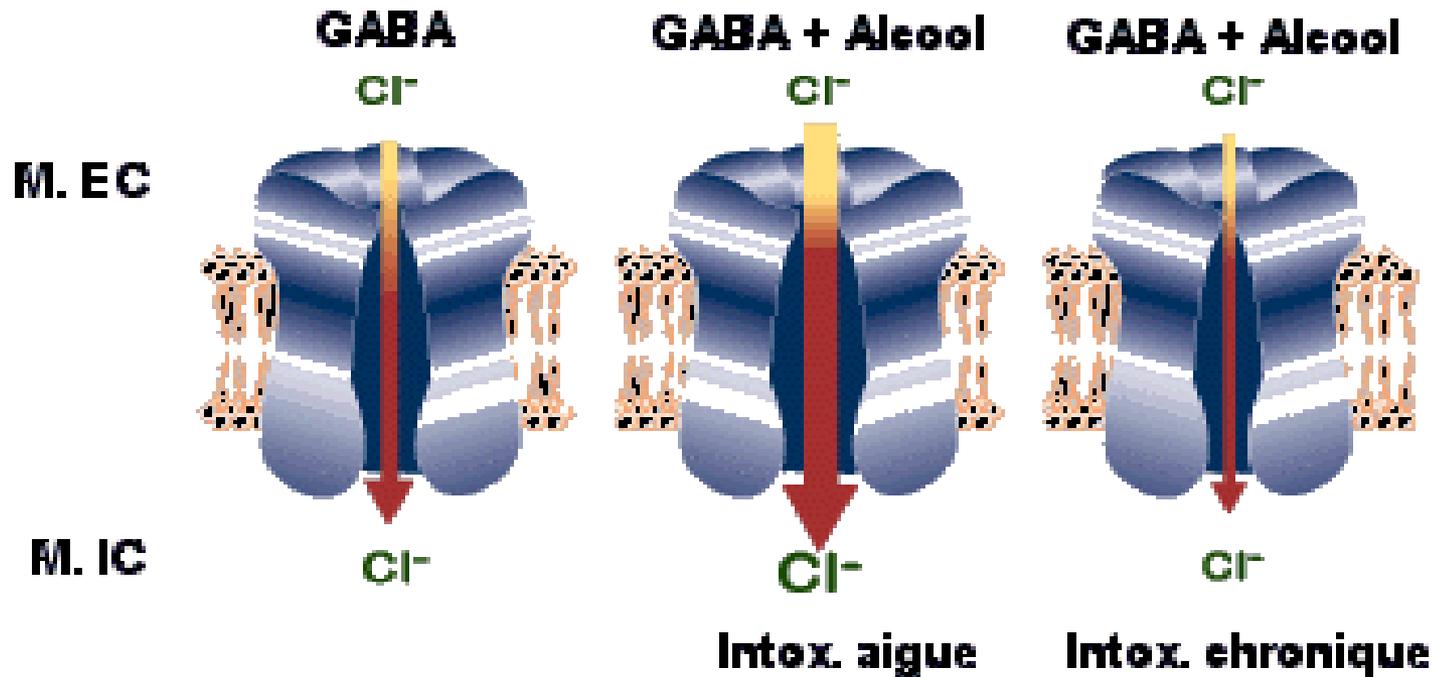
L'alcool laisse ouvert le récepteur et des ions chlore rentrent (en bleu) dans le neurone neutralisant son activité d'où un effet sédatif.

L'alcool augmente aussi la quantité de dopamine en diminuant sa destruction

L'alcool se lie à de nombreux récepteurs du système nerveux central comme les récepteurs glutamatergiques NMDA, les récepteurs GABAA, les récepteurs sérotoninergique et nicotiques. Il joue un rôle dans l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système mésocortico limbique.



L'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique et une potentialisation de la réponse GABAergique. Les effets sont dépresseurs du système nerveux central, ce qui explique les pertes d'équilibre.



# Maladies neurodégénératives (maladies multifactorielles)

## Maladie d'Alzheimer (perte de mémoire)

Perte de neurones cholinergiques de l'hippocampe.

## Maladie de Parkinson (tremblement au repos)

Perte de neurones dopaminergiques de la substance noire.

**Sclérose en plaques** (paralysie partielle ou totale) : maladie autoimmune caractérisée par la perte de myéline au niveau des neurones. C'est une maladie démyélinisante. Elle survient entre 20 et 40 ans.

# Sommeil

**Sommeil = SOL +SP + SOL +SP.....**

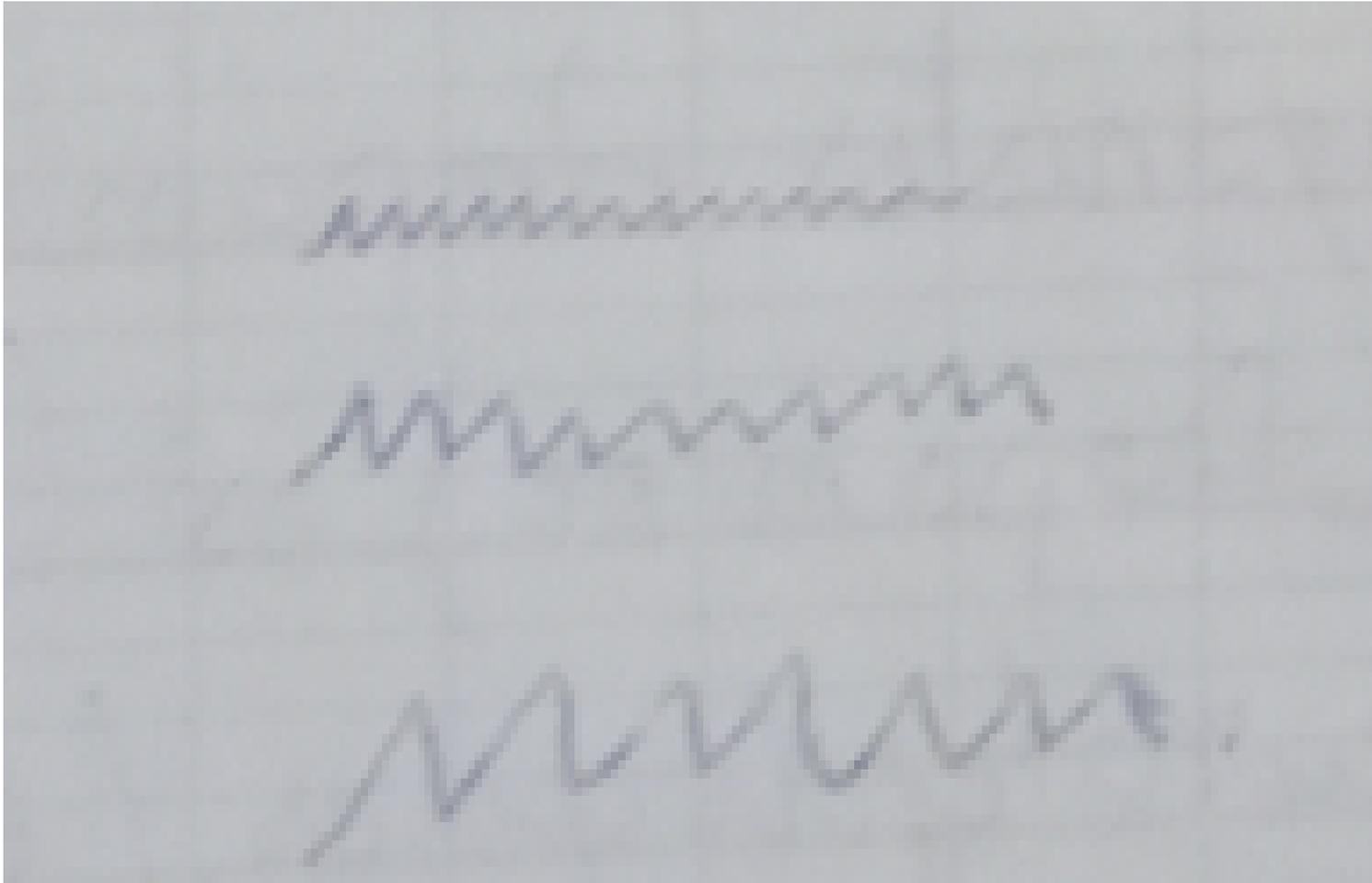
Le sommeil est l'alternance de 2 phases :

- SOL (sommeil à ondes lentes).**
- **SP (Sommeil paradoxal).**

**SOL** : 4 stades (stades 1 à 4). **Sommeil profond** .....stades 3 et 4.

**EEG** de l'éveil ressemble à celui de SP.

**EEG = Electroencéphalographie.**



**Les ondes de EEG sont de plus en plus amples et lentes au cours des 4 stades de SOL**

**SOL** : réductions de la fréquence cardiaque, respiratoire, pression artérielle et métabolisme. *C'est pendant le stade 4 que ces paramètres atteignent la valeur la plus basse.*

**SOL** : diminution de la concentration de la noradrénaline, histamine, sérotonine et l'acétylcholine.

**SP** : Augmentation de la concentration de l'ACh et diminution pour les autres NTs.

