

La transmission noradrénergique

- **Introduction**
- **Synthèse**
 - Synthèse
 - Transport vésiculaire
 - Exocytose
- **Dégradation**
- **Régulation**
- **Les récepteurs/cascades signalétiques**
- **Transmission noradrénergique /SNC**

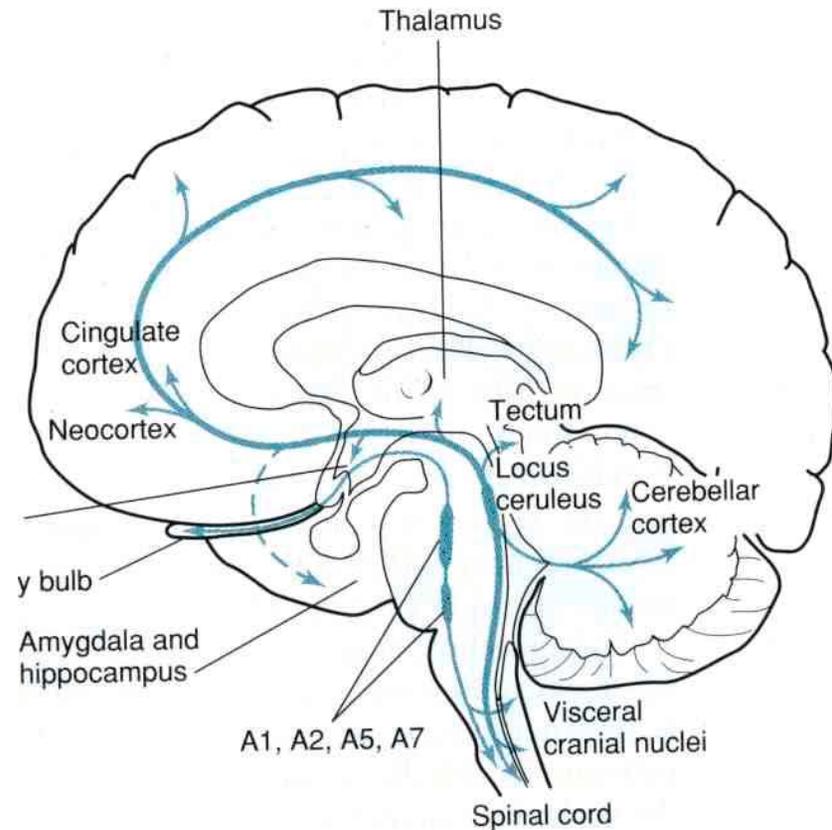
Voies adrénérgiques centrales

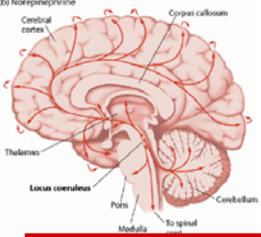
Neurones adrénérgiques → SNC uniquement

Deux noyaux principaux de la formation réticulée bulbaire:

- C1 : noyau rostroventrolateral - medulla des neurones ascendants innervent l'hypothalamus et le thalamus
- C3 : noyau tractus solitaire des neurones ascendants innervent le locus coeruleus et la substance grise peribulbaire

Des fibres descendantes (issues de C1 et C3) qui constituent les neurones vasomoteurs présympathiques (innervation excitatrice des neurones préganglionnaires sympathiques).





Voies noradrénergiques centrales

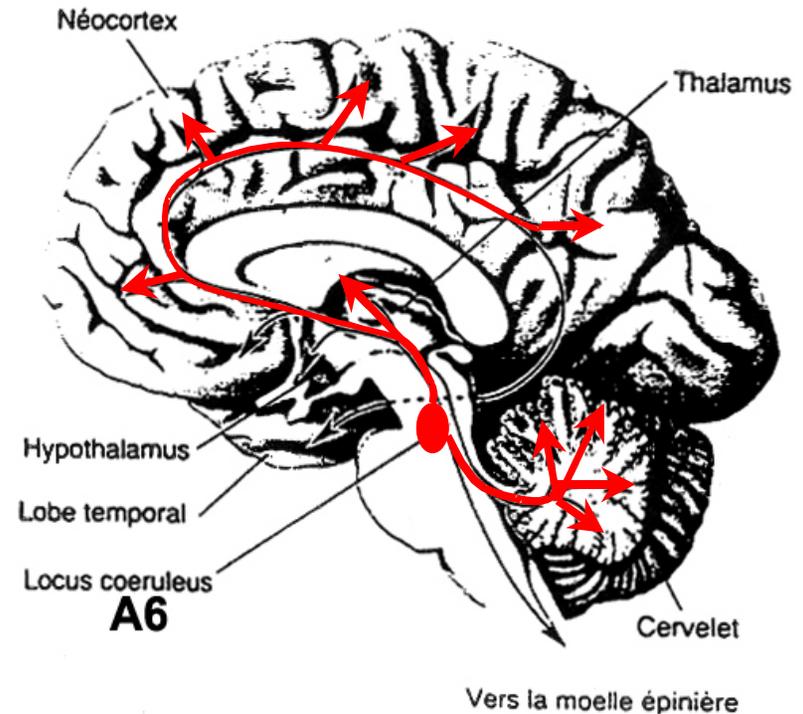
Neurones noradrénergiques → SNC et SN périphérique

En périphérie :

neurones postganglionnaires sympathiques (voir SNA)

Dans le SNC :

- Groupe A1, noyau caudal ventro-latéral, innervent A2 et C1, inhibition de l'activité des neurones vasomoteurs présympathiques
- Groupe A2, interneurons du NTS, altération de la réponse parasympathique à l'activation des baroréflexes
- **Groupe A6, noyau le plus dense, vers le raphé, thalamus, hypothalamus**
- Groupe A3, A4, A7, ..

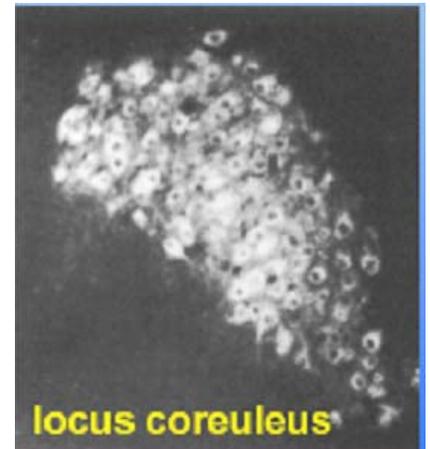


Fonctions centrales de l'adrénaline et la noradrénaline

- Cycle veille–sommeil
- Vigilance, stress, situations d'alerte (activité neuronale © éveil)
- Emotions , désordres affectifs, modulations des états émotionnels
- Apprentissage et mémorisation

→ Locus coeruleus

- Contrôle de la pression sanguine



Noradrénaline : souvent inhibitrice (β -adrenoceptors \rightarrow cAMP)
parfois excitatrice (α et β -adrenoceptors)

Monoamines et dépression

→ Théorie simple/simpliste : la dépression résulte d'un déficit dans le système de transmission des monoamines (Nad/5-HT)



Table 38.1 Pharmacological evidence supporting the monoamine hypothesis of depression

Drug	Principal action	Effect in depressed patients
Tricyclic antidepressants	Block NA and 5-HT reuptake	Mood ↑
MAO inhibitors	Increase stores of NA and 5-HT	Mood ↑
Reserpine	Inhibits NA and 5-HT storage	Mood ↓
α -Methyltyrosine	Inhibits NA synthesis	Mood ↓ Calming of manic patients
Methyldopa	Inhibits NA synthesis	Mood ↓
Electroconvulsive therapy	?Increases CNS responses to NA and 5-HT	Mood ↑
Tryptophan (5-hydroxytryptophan)	Increases 5-HT synthesis	Mood? ↑ in some studies

MAO, monoamine oxidase; NA, noradrenaline; 5-HT; 5-hydroxytryptamine.

Monoamines et dépression

Différentes observations :

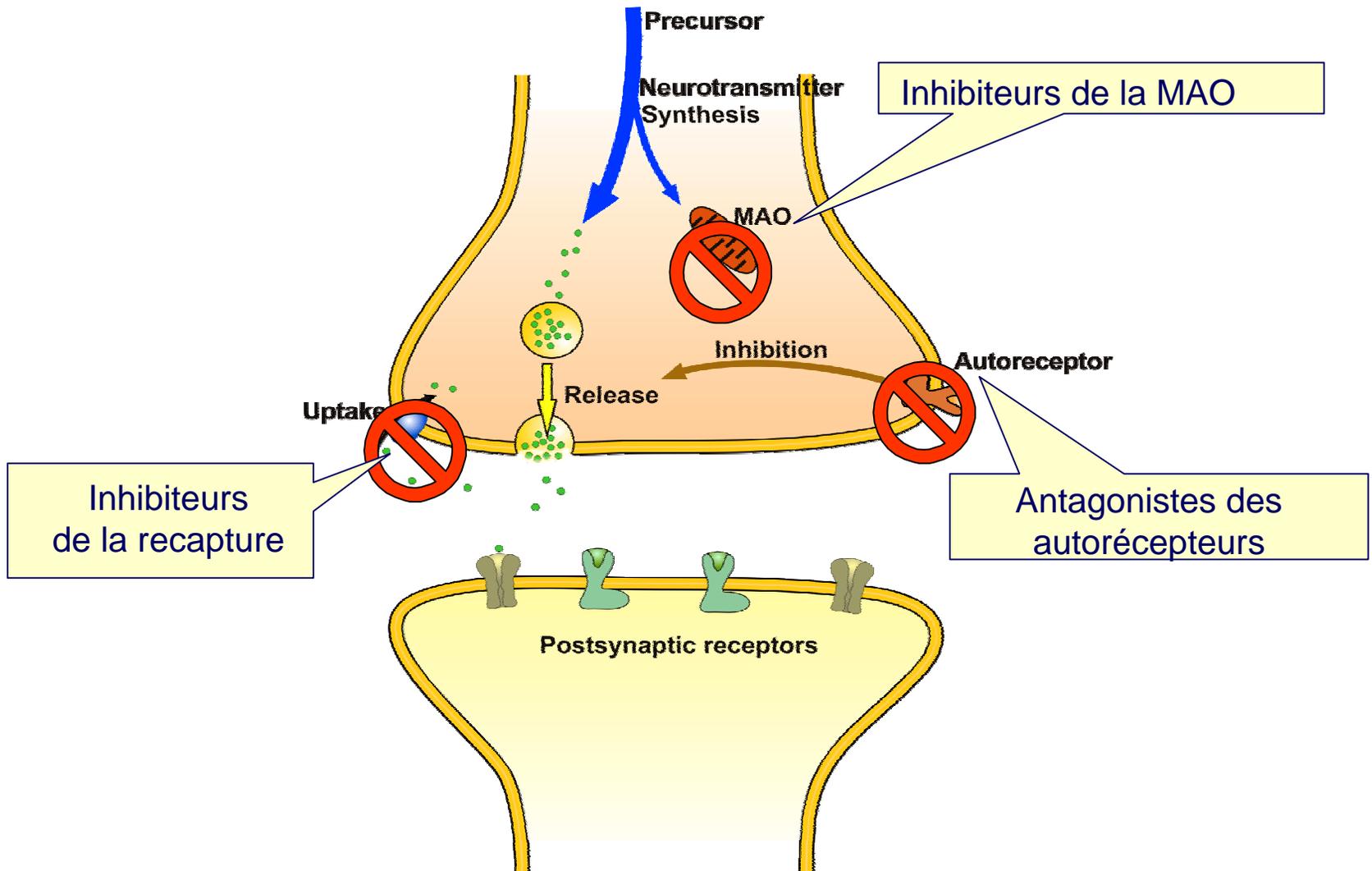
- augmentation du nombre de récepteurs β -adrénergiques
- perturbation du fonctionnement de la Tyrosine-hydroxylase
- déficit en neurones dans le locus coeruleus

Les antidépresseurs demandent +/- deux semaines pour produire leurs effets thérapeutiques bien que leurs effets biologiques soient immédiats \rightarrow nécessité de modifications adaptatives secondaires?

- down-régulation de différents récepteurs: α_2 , $\beta_{1/2}$, 5-HT_2 par les traitements antidépresseurs
- neurogénèse au niveau de l'hippocampe (chez le rat)



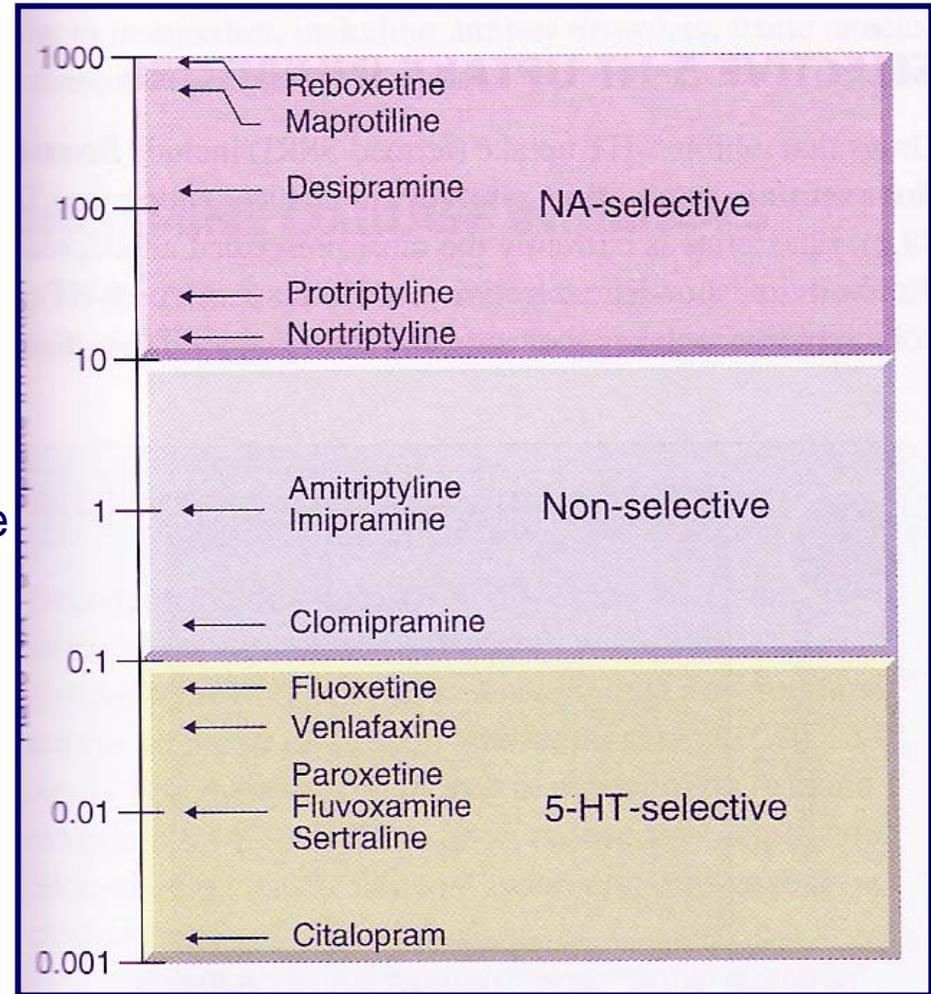
Sites possibles pour l'action d'antidépresseurs



Inhibition des transporteurs de recapture :

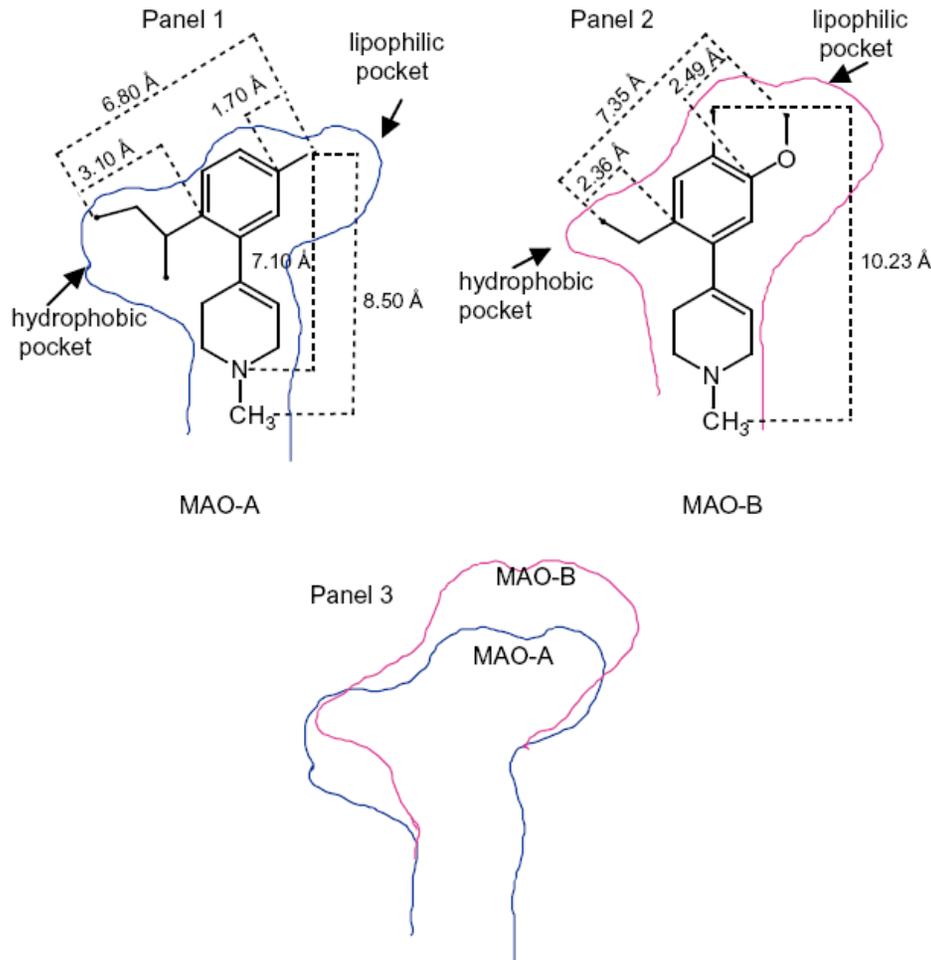
→ **Compétition pour le site de liaison sur le transporteur**

- non-sélectifs Nad/5HT: imipramine
- sélectifs de la noradrénaline : désipramine
- sélectifs de la sérotonine : fluoxétine



_ Classe des inhibiteurs tricycliques

MAO A et MAO B



MAO A :

Dégrade toutes les catécholamines, la sérotonine ainsi que les amines apportées par l'alimentation comme la tyramine.

Elle est ubiquitaire, localisée en particulier dans l'intestin, le placenta et les neurones.

Joue un rôle de protection vis à vis de l'apport exogène en amines sympathomimétiques.

MAO B :

Métabolise les catécholamines (dopamine en particulier) mais pas la sérotonine.

Figure 2. The MAO-A and MAO-B active sites models proposed by Efangé and Boudreau.¹⁵¹

MAO et les inhibiteurs de la MAO

Les IMAO sont soit réversibles, soit irréversibles, non spécifiques ou spécifiques de la MAO A ou de la MAO B.

Les **IMAO A** seront utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la sérotonine au niveau du SNC (action de type **anti-dépressive**)

Les **IMAO B** seront utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la dopamine (action bénéfique dans la **maladie de Parkinson** par prolongation les effets de la L-dopa).

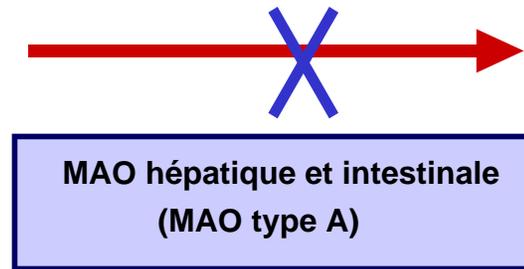
Les IMAO A (surtout les irréversibles) exposent à ce qu'on a appelé l'effet « fromage »

:

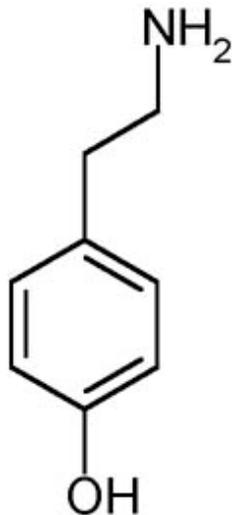
L'apport de tyramine par certains fromages expose aux effets sympathomimétiques de la tyramine si sa dégradation physiologique par la MAO A est inhibée (crises hypertensives). Ces complications ont réduit l'utilisation des IMAO A ou non sélectifs irréversibles.

Tyramine et « cheese effect »

Tyramine
alimentaire

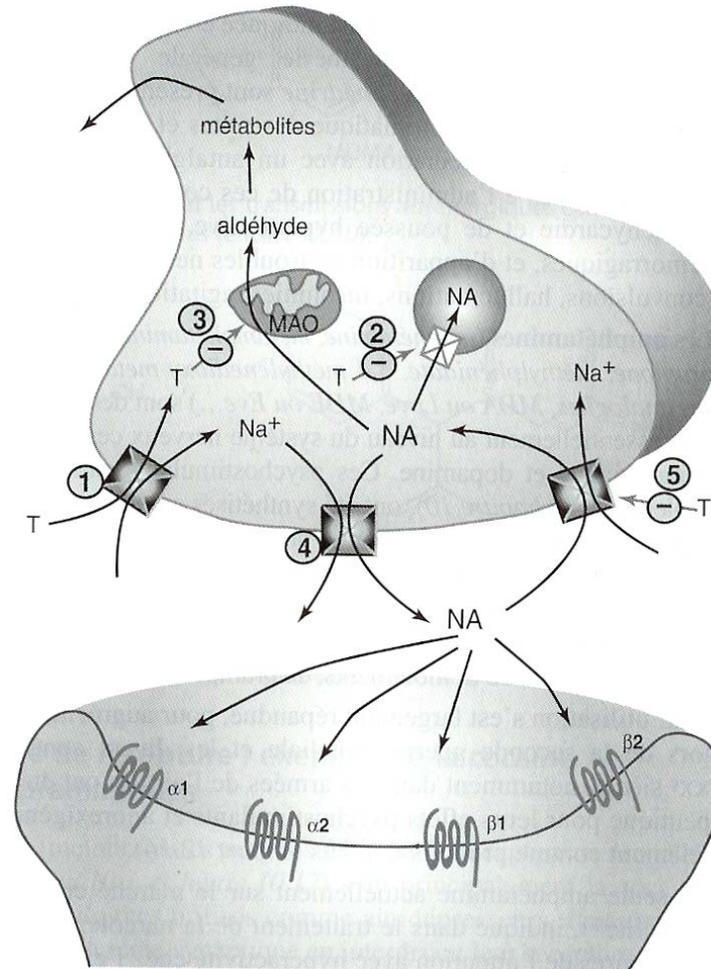


Déplacement
et libération
des
catécholamine
s



Les principaux aliments qui en contiennent sont le vin rouge, les fromages vieillis, la crème aigre, les saucissons secs, les poissons marinés ou salés, la sauce soya et la levure.

Tyramine et « cheese effect »



de: Landry et Gies figure 12.9

Inhibition des transporteurs de recapture

Cocaïne :

- les feuilles de coca sont utilisées depuis très longtemps par les indiens d'Amérique du Sud (Altitude) pour vaincre la fatigue.
- bloque de façon non-sélective les transporteurs membranaires de la recapture de la noradrénaline, sérotonine et dopamine

→ Augmente la concentration en médiateurs dans la fente synaptique

→ stimulant psychomoteur

→ euphorie

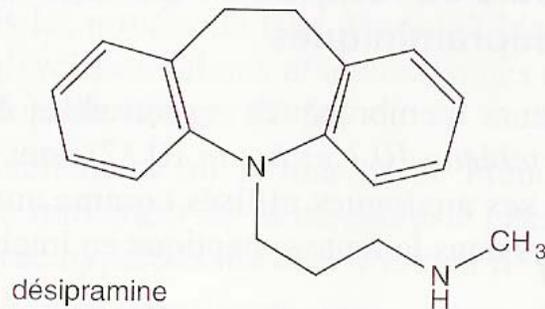
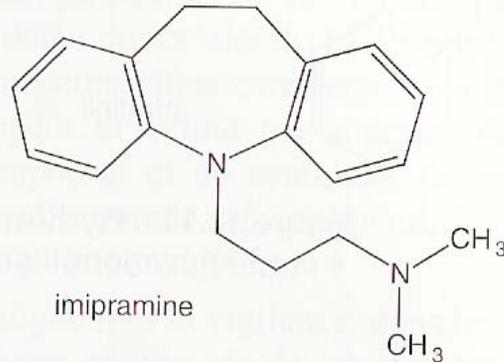
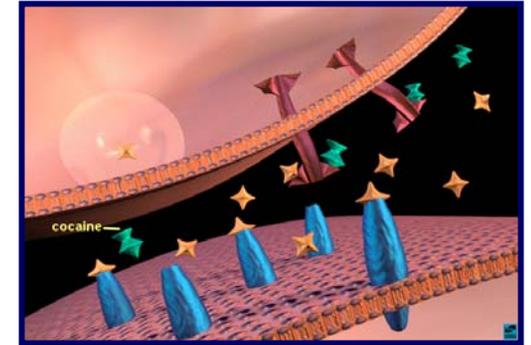
© Pression artérielle

© Rythme cardiaque (© activité des motoneurones présympathiques et © des effets de la noradrénaline libérée par les voies sympathiques)

→ Bloque les canaux sodiques à forte dose → action anesthésique

Cocaïne (suite)

- sous forme de chlorhydrate
voie nasale et intraveineuse
- sous forme de base « crack »
inhalation

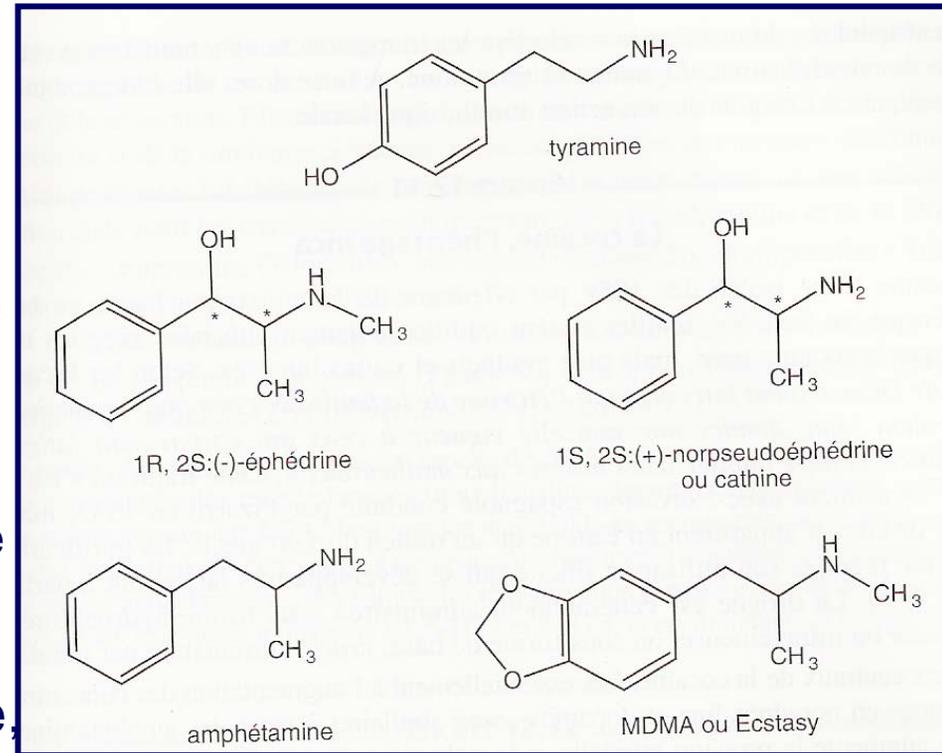


Amphétamines

Amphétamines et dérivés sont des molécules lipophiles → SNC

- Libération de noradrénaline et dopamine
- stimulation cardiorespiratoire
- baisse de l'appétit
- augmentation de la vigilance →
- augmentation de l'activité psychomotrice
- euphorisant

A fortes doses: Insomnies, agressivité, hallucinations, convulsions, ...



Amphétamines (2)

Similitude avec la tyramine (effet sympathomimétique indirect)

- Entrée dans la terminaison nerveuse via le transporteur de la Noradrénaline (uptake 1)
- entrée dans les vésicules synaptiques via le transporteur VMAT en compétition avec la Nad.
- compétition avec la Nad pour la MAO
- inversion du transporteur suite à l'accumulation de Na^+ et de Nad dans le cytosol (processus non- Ca^{2+} -dépendent)
- Nad dans la synapse, disponible pour les récepteurs postsynaptiques

