médecine/sciences 1989 ; 5 : 507-508

La jonction synaptique : aspects pharmacologiques

La pharmacologie de la transmission synaptique chimique a pour but de manipuler, à des fins expérimentales ou thérapeutiques, les systèmes de neurotransmission chimique afin d'en augmenter ou d'en diminuer l'efficacité.

Sur des récepteurs (R), on peut utiliser, en compétition avec une molécule naturelle (endogène), des molécules exogènes soit agonistes, pour obtenir un effet comparable à celui du transmetteur — par exemple apomorphine/R doparminergiques ou nicotine/R cholinergiques nicotiniques — soit antagonistes, pour obtenir un blocage de l'activité des récepteurs — halopéridol/R dopaminergiques, curare/R cholinergiques nicotiniques — *(figure 1)*. Les récepteurs pour un même neurotransmetteur sont classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques. Celles-ci ne sont pas homogènes, c'est pourquoi les molécules exogènes sont plus ou moins spécifiques de l'une ou l'autre des classes ainsi définies. Les termes α et β désignent ainsi des classes de récepteurs catécholaminergiques pour lesquels des ligands différents n'ont pas la même affinité.

En plus de leurs interventions directes sur les récepteurs post-synaptiques, les agonistes peuvent interagir avec des autorécepteurs pré-synaptiques *(figure 2)*. La conséquence de ce rétrocontrôle est le plus souvent une diminution de l'activité de synthèse, de stockage et de libération pré-synaptique du neurotransmetteur *(voir m/s, Lexique n° 6, vol. 5, p. 419)*. D'autres molécules peuvent se comporter comme des antagonistes vis-à-vis des autorécepteurs pré-synaptiques et, en les bloquant, conduire à une augmentation de la libération *(figure 2)*.

D'autres manipulations pharmacologiques ont un effet principalement

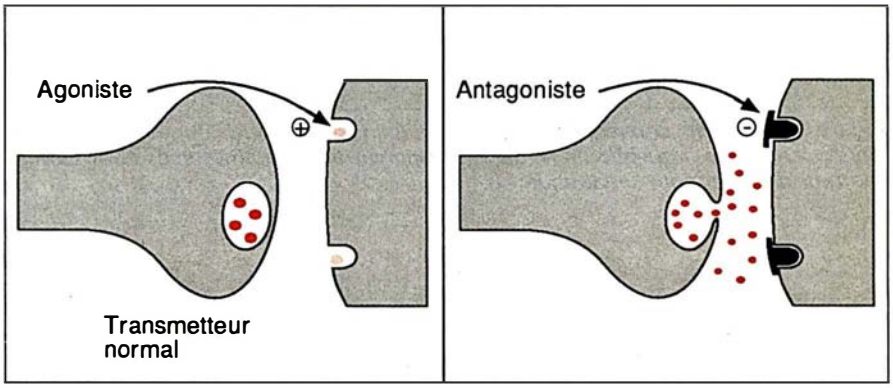

Figure 1. ***Récepteurs post-synaptiques.*** *Un agoniste se fixe sur les récepteurs post-synaptiques et y provoque un effet similaire à celui du neurotransmetteur normal. Un antagoniste occupe les récepteurs mais ne déclenche pas d'effet post-synaptique : la synapse est pharmacologiquement bloquée.*

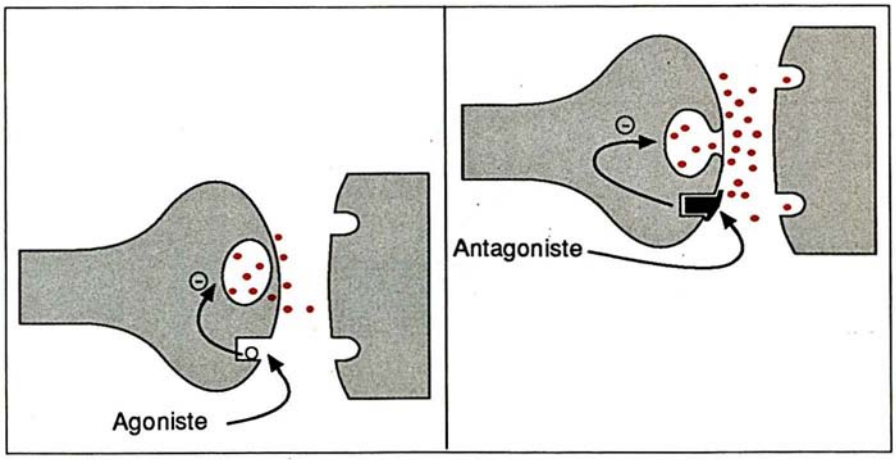

Figure 2. ***Autorécepteurs pré-synaptiques.*** *Les autorécepteurs pré-synaptiques peuvent être stimulés par un agoniste. Ils exercent alors un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la terminaison, notamment sur la libération. Ce rétrocontrôle peut être inhibé par action pré-synaptique d'un antagoniste.*

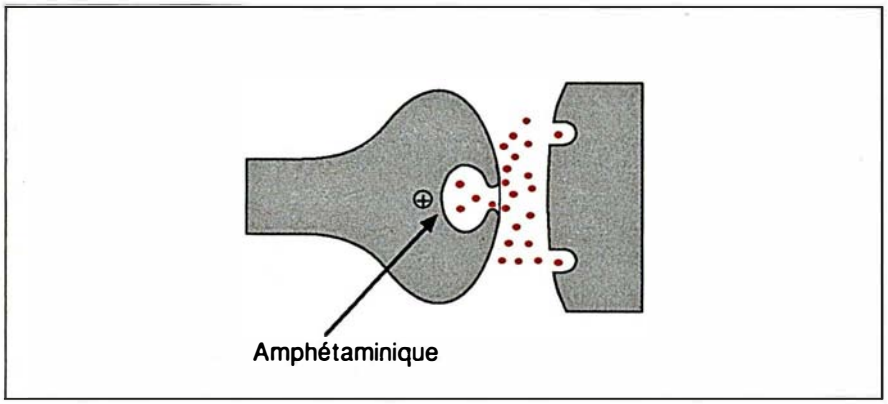

Figure 3. ***Effet de chasse.*** *Les amphétaminiques provoquent une « chasse » du neurotransmetteur qui aboutit à l'augmentation de la concentration de neutrotransmetteur dans la fente synaptique.*

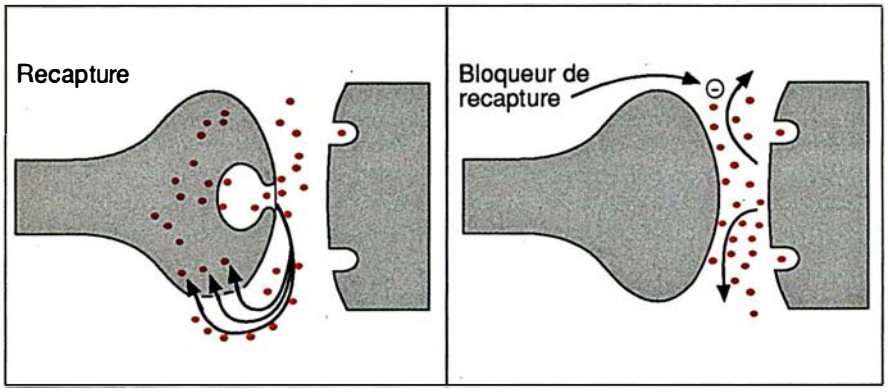

Figure 4. ***Blocage de recapture.*** *Si l'on bloque la recapture, la quantité de neurotransmetteur augmente dans la fente synaptique.*

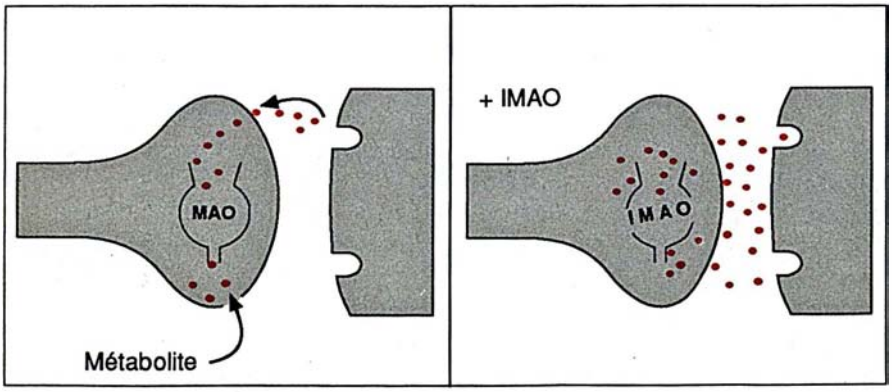

Figure 5. ***Inhibition de dégradation.*** *En inhibant la monoamine oxydase (IMAO), on supprime la dégradation du neurotransmetteur et on augmente sa concentration dans la fente synaptique.*

pré-synaptique *(figure 3)*. Au niveau du stockage et de la libération, un effet de « chasse » du neurotransmetteur vésiculaire et cytosolique est ainsi obtenu sur les systèmes monoaminergiques par les amphétaminiques. L'utilisation d'un inhibiteur de la recapture pourra conduire à une plus grande disponibilité du neurotransmetteur dans l'espace synaptique *(figure 4)* ; c'est le cas, par exemple, des antidépresseurs imipraminiques. La dégradation enzymatique du neurotransmetteur peut aussi être inhibée, ce qui augmente également sa disponibilité *(figure 5)* ; c'est l'effet majeur, pour les systèmes monoaminergiques, des antidépresseurs inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO). C'est aussi le mode d'action de l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholinestérase au niveau des systèmes cholinergiques.

Enfin, il existe des inhibiteurs de synthèse (faux précurseurs du neurotransmetteur) ou des bloquants des enzymes de la chaîne de biosynthèse des amines biogènes, mais ces outils pharmacologiques sont essentiellement utilisés dans la recherche et non en clinique. Il en est de même pour les toxines permettant des destructions sélectives des neurones aminergiques (6-OHDA [6-hydroxydopamine] pour les catécholamines, 5, 6- ou 5, 7- DHT (dihydroxytryptamine) pour la sérotonine.

A l'heure actuelle, la pharmacologie des neuropeptides n'est pas aussi avancée que celle des neurotransmetteurs dits classiques. On a développé des agonistes et des antagonistes de nature peptidique pour les différentes classes de récepteurs des opioïdes, à côté des molécules non peptidiques de type morphinomimétique qui sont très utilisées en clinique. Ces agents pharmacologiques restent surtout d'un usage expérimental. Il en va de même pour des molécules inhibitrices des peptidases et/ou enképhalinases (enzymes de dégradation des peptides endogènes) pour lesquelles l'utilisation expérimentale s'avère actuellement plus satisfaisante que l'usage thérapeutique encore très préliminaire.

Jean-Paul Rivot
Bernard Calvino
Marc Peschanski