

---

# TRANSMISSION ET MEDIATION

---

## SOMMAIRE

Chapitre	Page
1. MEDIATION CHIMIQUE	2
2. SYNAPSES	5
3. TRANSMISSION - NEUROTRANSMISSION	13
4. RÉCEPTEURS	16
5. MECANISMES DE LA NEUROTRANSMISSION	20
6. EXEMPLE DE LA TRANSMISSION CA	25

---

---

# TRANSMISSION ET MEDIATION

---

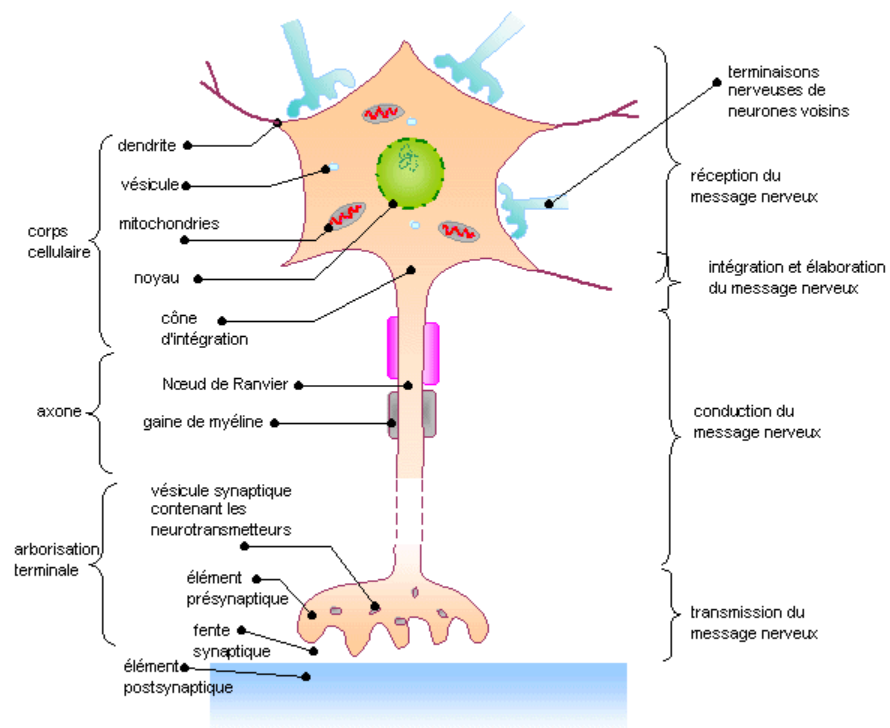
Pr. Abdelouahhab TAZI

## 1. MEDIATION CHIMIQUE

La transmission nerveuse est la base de la communication des cellules nerveuses et permet le contrôle de fonctions vitales au niveau du système nerveux central et périphérique.

Cette transmission nerveuse se fait généralement par l'intermédiaire de molécules chimiques appelées médiateurs ou neurotransmetteurs. La première des catécholamines (CA) découvertes est l'adrénaline (A) au niveau de la médullosurrénale. Par la suite, d'autres catécholamines ont été découvertes. Il s'agit de la noradrénaline (NA) et la dopamine, toutes douées d'activités physiologiques.

*Schéma légendé d'une cellule neuronale.*



Les neuromédiateurs ou neurotransmetteurs font l'objet de nombreuses recherches et leur nombre ne cesse de croître. L'identification des neurotransmetteurs répond à un ensemble de critères d'identification qui permettent de qualifier telle ou telle molécule de neurotransmetteurs.

### Critères d'identification d'un neuromédiateur

- \ Synthèse possible par les terminaisons nerveuses.
- \ Présence en quantité suffisante au niveau synaptique.
- \ Libération par la stimulation nerveuse.
- \ Action identique à celle de la stimulation nerveuse.
- \ Disparition rapide permettant une action réversible.
- \ Modification des effets par action sur l'inactivation et la dégradation.
- \ Fixation aux récepteurs post-synaptiques.

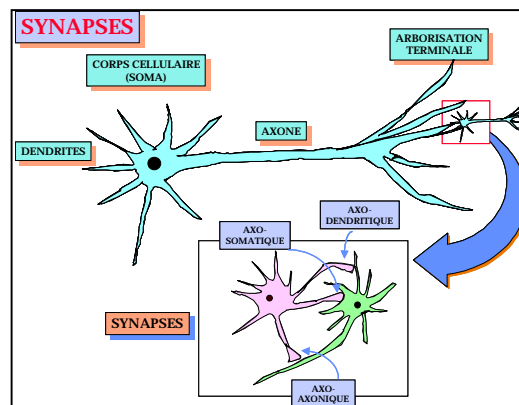
Ainsi, les neurotransmetteurs les plus connus et pour lesquels les fonctions au niveau du système nerveux central et périphérique sont largement identifiées sont:

### Liste des principaux neuromédiateurs

- \ Adrénaline
- \ Noradrénaline
- \ Dopamine
- \ Sérotonine
- \ Acétylcholine
- \ Histamine
- \ Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA)
- \ N-Methyl D-Aspartate (NMDA)
- \ Glutamate
- \ Substance P
- \ Peptides opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines)

## 2. SYNAPSES

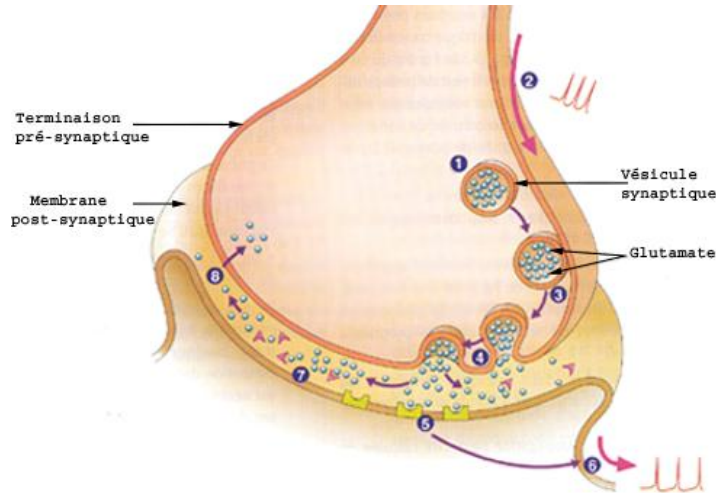
Il s'agit d'une organisation anatomo-fonctionnelle permettant la communication de deux cellules : nerveuse et nerveuse; nerveuse et glandulaire ; nerveuse et musculaire. Cette espace de taille variable (800 à 2000 Å) constitue le lieu de déversement des neurotransmetteurs libérés par le neurone et joue un rôle très important dans la communication nerveuse. Au niveau neuronal, cette organisation synaptique peut être de nature *Axo-somatique*, mettant en jeu un contact de la terminaison nerveuse avec le corps cellulaire du neurone post-synaptique, *Axo-dendritique* où la synapse concerne les dendrites du neurone post-synaptique ou *Axo-axonique* dans laquelle la terminaison pré-synaptique innerve l'axone du neurone post-synaptique.



Au niveau synaptique, les neurones pré-synaptiques présentent une organisation anatomique particulière, avec la présence de nombreuses **vésicules** qui renferment le neurotransmetteur. Sur la membrane du neurone ou de la structure post-synaptique, on trouve également une formation cellulaire particulière, mettant en évidence les **récepteurs** post-synaptiques (voir ci-dessous).

### 3. TRANSMISSION - NEUROTRANSMISSION

L'arrivée du potentiel d'action (Pac) le long du neurone provoque à son extrémité la libération du médiateur stocké à l'intérieur de vésicules. Cette libération se fait par **exocytose** et dépend de l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule nerveuse.



### 4. RÉCEPTEURS

Après leur libération, les neurotransmetteurs se fixent sur les sites membranaires appelés **récepteurs**.

Ces derniers peuvent être **pré ou post-synaptiques**. En effet il est actuellement admis que les neurotransmetteurs peuvent se fixer aussi bien sur des récepteurs localisés sur le neurone ou la structure qui reçoit l'innervation (post-synaptique), mais également sur des récepteurs localisés sur le neurone qui libère le neurotransmetteur (pré-synaptique ou **autorécepteur**).

Transmetteurs	Type de récepteurs	Sous-type de récepteurs
NA	Adrénérergiques	$\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ , $\beta_2$
DA	Dopaminergiques	D <sub>1</sub> -D <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> -D <sub>4</sub> -D <sub>5</sub>
ACh	Cholinergiques	muscariniques (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>4</sub> ) nicotiniques (N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> )
5-HT	Sérotoninergiques	5-HT <sub>1A, B, C, D</sub> ; 5-HT <sub>2</sub> - 5-HT <sub>3</sub>
Histamine	Histaminergiques	H <sub>1</sub> - H <sub>2</sub>
Morphine	Opioides	Mu-Delta-Kappa-Sigma...

**Tableau I :** Sous types de récepteurs pour quelques neurotransmetteurs.

**N.B. : Les mêmes récepteurs peuvent se trouver sur plusieurs organes. Ex: Les récepteurs Bêta-adrénergiques cardiaques, vasculaires, bronchiques etc. (cf. : Les *Sympathomimétiques*)**

La fixation des neurotransmetteurs sur les sites récepteurs peut engendrer diverses réactions biologiques et physiologiques. Sur le plan électrophysiologique, ces réactions sont la conséquence soit d'une *dépolarisation*, dans laquelle le flux de cations vers l'intérieur de la cellule est important, soit d'une *hyperpolarisation* dans laquelle le flux d'anions vers l'intérieur de la cellule est important.

Ces réactions biologiques peuvent être induites par des substances endogènes ou exogènes (médicaments ou agents pharmacologiques). On distingue:

- Les *agonistes* qui sont des substances engendrant une réponse physiologique similaire à celle obtenue par le neurotransmetteur.
- Les *antagonistes* qui sont des substances bloquant ou s'opposant à la liaison du neurotransmetteur sur son récepteur.

Les récepteurs présentent une certaine *spécificité pharmacologique* pour leurs agonistes et leurs antagonistes et chaque neurotransmetteur peut agir sur plusieurs sous types de récepteurs (voir tableau ci-dessus). La mise en jeu de cette spécificité est à la base de très nombreuses applications thérapeutiques. C'est le cas par exemple des bêta-bloquants cardio-sélectifs qui agissent préférentiellement sur les récepteurs adrénergiques bêta 1.

## 5. MECANISMES DE LA NEUROTRANSMISSION

### 5.1. Métabolisme neuronal d'un neuromédiateur

Le précurseur du neurotransmetteur est capté par la fibre nerveuse par un mécanisme de transport actif. Il va alors subir des transformations enzymatiques le long de l'axone, avec l'apparition de métabolites dont le rôle biologique ou thérapeutique peut être très important (exemple de la L-Dopa). Dans le cas de transmission catécholaminergique, la première réaction enzymatique, à savoir la transformation de la tyrosine en L-dopa par la tyrosine hydroxylase est une *étape limitante*. En effet, toute influence pharmacologique ou thérapeutique sur cette première réaction peut avoir des conséquences très importantes sur la transmission nerveuse au sein de ce système.

Le neurotransmetteur est par la suite stocké dans des *vésicules* au niveau de la terminaison synaptique.

Ce phénomène de stockage représente une protection du médiateur contre une éventuelle destruction enzymatique.

### 5.2. Libération du médiateur

L'arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison nerveuse induit une importante entrée de calcium ( $Ca^{2+}$ ) induisant une série de modifications structurales au niveau de la terminaison nerveuse. En particulier, on assiste à la coalescence (fusion) de la membrane cytoplasmique et de la membrane vésiculaire. Le résultat de cette fusion est le déversement du contenu des vésicules (le médiateur) dans la fente synaptique ou *exocytose*.

Le neurotransmetteur libéré est peut alors se fixer sur les récepteurs post-synaptiques et éventuellement sur les récepteurs pré-synaptiques. En effet la saturation des récepteurs post-synaptiques par excès du médiateur dans la fente synaptique va entraîner la fixation sur les récepteurs pré-synaptiques. Dans le cas du neurone catécholaminergique, les récepteurs pré-synaptiques sont de deux sortes. Les récepteurs *alpha2* ( $\alpha_2$ ) dont la stimulation par le médiateur entraîne une inhibition de sa synthèse et de sa libération, et les récepteurs *bêta 2* ( $\beta_2$ ) dont la stimulation entraîne au contraire une stimulation de la synthèse et de la libération.

### 5.3. Inactivation du Médiateur

L'inactivation du médiateur a pour finalité de mettre fin à son activité cellulaire et biologique. D'une manière générale, cette inactivation est contrôlée par le neurone lui-même mais on peut la modifier par des substances pharmacologiques à des fins thérapeutiques. L'inactivation peut faire appel à plusieurs mécanismes:

La **dégradation enzymatique**: C'est une transformation métabolique du médiateur en une substance inactive. Celle-ci ne peut être active ni au niveau des récepteurs pré-synaptiques ni au niveau des récepteurs post-synaptiques.

Le **recaptage par la terminaison nerveuse**: il s'agit d'un processus actif qui consiste à récupérer le neuromédiateur libéré pour des utilisations ultérieures. Ce mécanisme est utilisé en forte proportion par le neurone et il fait l'objet d'un usage thérapeutique très important (voir *la pharmacologie du système nerveux autonome*).

- La **diffusion du médiateur**, après sa dégradation. Ce mécanisme contribue pour une faible proportion dans l'inactivation neuronale.

## 6. EXEMPLE DE LA TRANSMISSION CA

