

# STRATÉGIES PHARMACOLOGIQUES DE MODULATION DE L'ACTIVITÉ DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

R. PHAN-BA (1), J. SCUVÉE-MOREAU (2), V. SEUTIN (3)

**RÉSUMÉ :** Les cibles pharmacologiques présentes au niveau du système nerveux central sont nombreuses et variées. Après un rappel du fonctionnement général d'une synapse classique et une revue des principales molécules impliquées dans la neurotransmission, cet article décrit les principales stratégies utilisées en neuropharmacologie. La notion de sélectivité pharmacologique est discutée en rapport avec le système nerveux central, et permet de distinguer les molécules agissant de manière globale ou spécifique sur celui-ci. Pour ces dernières, un catalogue des cibles pharmacologiques est établi avec des exemples thérapeutiques concrets, et une attention particulière est portée aux nouveaux agents pharmacologiques ayant un mode d'action original ou agissant sur des cibles récemment mises en évidence.

**MOTS-CLÉS :** *Système nerveux central - Neuropharmacologie - Synapses - Neurotransmetteurs*

## ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE D'UNE SYNAPSE

La connaissance de l'organisation et du fonctionnement d'une synapse, ainsi que des différentes molécules impliquées dans la communication inter-neuronale, représente un préalable indispensable à la compréhension du mode d'action des médicaments au niveau du système nerveux central (SNC).

La synapse est une zone de jonction spécialisée au sein de laquelle le neurone transmet son information à une autre cellule, quel que soit son type (1). Cette information peut être véhiculée via un courant électrique (synapse électrique) ou via la libération de molécules (synapse chimique). Nous ne décrivons ici que les synapses chimiques, qui sont les principales cibles de modulation pharmacologique du SNC.

Leur morphologie est aussi protéiforme que leur fonctionnement, les arrangements les plus classiques étant axodendritiques (les plus fréquents), axosomatiques ou axoaxoniques. Leur organisation générale est la suivante (Fig. 1) : l'axone du neurone pré-synaptique, se terminant généralement par un élargissement appelé bouton synaptique, entre en contact au niveau de la fente synaptique avec une dendrite, le corps cellulaire ou la terminaison axonale du neurone post-synaptique. La transmission de l'informa-

## PHARMACOLOGICAL STRATEGIES IN THE MODULATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACTIVITY

**SUMMARY :** There are multiple pharmacological targets in the central nervous system. After reviewing the synaptic physiology and the major neurotransmitter molecules, this article describes the main strategies used in neuropharmacology. The concept of specificity in the central nervous system is discussed, and allows a distinction between drugs according to the degree of specificity of their action. A catalogue of pharmacological targets is presented with therapeutic examples, and an emphasis on new agents having an original mechanism of action or acting on new targets.

**KEYWORDS :** *Central nervous system - Neuropharmacology - Synapses - Neurotransmitter agents*

tion chimique le plus souvent du neurone pré-synaptique au neurone post-synaptique.

Le bouton synaptique renferme notamment de petites organelles appelées vésicules synaptiques. Celles-ci servent de site de stockage pour les neurotransmetteurs, qu'elles libèrent en fusionnant avec la membrane pré-synaptique en réponse à l'entrée de calcium au niveau du bouton synaptique. Le stockage s'effectue à l'aide de transporteurs spécifiques, dits vésiculaires, qui utilisent un gradient de protons établi par une pompe à protons (le pH à l'intérieur des vésicules est de ~5,5).

Des récepteurs aux neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique sont présents au niveau de la membrane post-synaptique. Il en existe deux grands types : les premiers consistent en

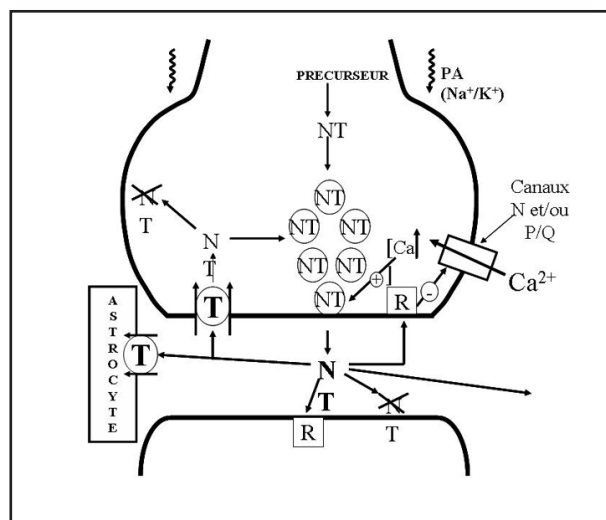


Figure 1. Représentation du fonctionnement général d'une synapse. PA: potentiel d'action, NT: neurotransmetteur, R: récepteur, T: transporteur.

(1) Etudiant, élève-moniteur en Pharmacologie, Université de Liège.

(2) Chargé de Cours adjoint, (3) Professeur, Service de Pharmacologie et Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire (CNCM), Université de Liège.

un canal ionique sur lequel le neurotransmetteur peut se fixer (récepteurs ionotropes) entraînant une modification de la perméabilité membranaire, responsable d'une variation du potentiel membranaire. Cette dernière peut être inhibitrice (hyperpolarisation) ou excitatrice (dépolariation) selon qu'elle éloigne ou rapproche le potentiel membranaire de la valeur seuil du potentiel d'action. *Les récepteurs ionotropes* sont très hétérogènes au point de vue moléculaire, et certains de leurs sous-types sont sélectivement exprimés par des populations neuronales particulières. Ces sous-types de récepteurs représentent des cibles pharmacologiques potentielles pour des médicaments qui seront développés dans le futur. Le second type de récepteurs post-synaptiques est constitué par *les récepteurs métabotropes*, qui sont couplés à une ou plusieurs protéines G. Une fois activées, celles-ci peuvent activer ou inhiber des canaux ioniques, produisant ainsi un effet similaire, mais néanmoins plus lent que celui des récepteurs ioniques, ou encore modifier la concentration de seconds messagers (AMP cyclique, GMP cyclique, inositol triphosphate, diacylglycérol,...). Ces modifications de concentrations sont responsables de nombreux effets post-synaptiques plus lents : potentialisation ou inhibition de l'action d'un autre neurotransmetteur, action neurotrophique, etc.

Enfin, une fois le neurotransmetteur libéré, différentes voies métaboliques s'offrent à lui, et varient en fonction du type de neurotransmetteur : dégradation enzymatique spécifique, recapture («reuptake») par la terminale axonale ou par les astrocytes pour être, soit dégradé, soit réincorporé dans une vésicule synaptique (recyclage), ou encore simple diffusion au-delà des limites de la fente synaptique.

Par ailleurs, la terminaison pré-synaptique contient parfois des récepteurs aux neurotransmetteurs qu'elle libère, appelés autorécepteurs, permettant au neurone d'exercer un autocontrôle sur sa propre libération de neurotransmetteur.

Parallèlement à la transmission synaptique qui représente le mode de communication le plus utilisé dans le SNC, les neurones peuvent utiliser d'autres systèmes de communication : sécrétion neurohumorale dans la circulation sanguine, neuromodulation ou neuromédiation, facteurs neurotrophiques. Un mode de communication particulier est celui du système endocannabinoïde, dans lequel le neurone postsynaptique peut sécréter à la demande un endocannabinoïde qui interagit avec un récepteur situé sur le neurone pré-synaptique, c'est-à-dire de manière rétrograde, pour inhiber la libération de neurotransmetteur à ce niveau (2, 3).

## ORGANISATION ANATOMO-BIOCHIMIQUE DU SYSTÈME NERVEUX

De nombreuses molécules sont impliquées dans la communication inter-neuronale et, par l'intermédiaire des réseaux neuronaux auxquels elles ont été rattachées, des fonctions cérébrales, en particulier comportementales, leur ont été attribuées (1, 4). Ces molécules sont généralement classées en fonction de leurs caractéristiques chimiques (acides aminés, amines, peptides...).

### ACIDES AMINÉS

Parmi les acides aminés, l'acide gamma-amino-butérique (GABA), la glycine et le glutamate sont ceux qui sont le plus fréquemment retrouvés au niveau du SNC. On retrouve le GABA dans de nombreuses zones cérébrales (cortex cérébral, hippocampe, noyaux gris, cervelet, tronc cérébral) et spinales. Il est principalement utilisé par des interneurons inhibiteurs impliqués dans des circuits neuronaux localisés. Son effet inhibiteur est médié par l'intermédiaire de deux récepteurs : le récepteur GABA<sub>A</sub> est un *récepteur ionotrope* dont le canal associé est perméable au chlore, ce qui entraîne une hyperpolarisation neuronale lors de son ouverture; le récepteur GABA<sub>B</sub> est un *récepteur métabotrope* impliqué dans différentes voies biochimiques et dans la régulation de certains canaux ioniques.

La glycine est surtout retrouvée au niveau de la moelle épinière, et son action inhibitrice passe par un récepteur présentant une grande similitude avec le récepteur GABA<sub>A</sub>.

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus ubiquitaire dans le SNC, puisqu'on le retrouve dans pratiquement toutes ses régions. Il est principalement utilisé par des neurones à projections longues. Il existe de nombreux sous-types de récepteurs glutamatergiques, ionotropes et métabotropes. Parmi les récepteurs ionotropes, on distingue les récepteurs AMPA et kainate qui induisent une dépolariation rapide par augmentation de la perméabilité membranaire au sodium et au potassium, et les récepteurs NMDA. Ces derniers présentent des caractéristiques biophysiques particulières qui leur permettent de sous-tendre de nombreux phénomènes de plasticité synaptique, tels la mémoire et l'apprentissage. Enfin, le glutamate semble constituer un facteur aggravant dans plusieurs pathologies du SNC, telles l'ischémie cérébrale via le phénomène d'excitotoxicité, certaines maladies neurodégénératives et certaines épilepsies.

## AMINES

L'*acétylcholine*, neurotransmetteur classique du système nerveux autonome, est aussi retrouvée au niveau du SNC, en particulier dans des groupes neuronaux du télencéphale basal et du tronc cérébral. Les projections de ces noyaux sont diffuses, et les récepteurs post-synaptiques sont de deux types: nicotiniques et muscariniques. Les récepteurs nicotiniques sont en particulier retrouvés au niveau des terminaisons pré-synaptiques de neurones sécrétant divers autres neurotransmetteurs, où leur stimulation augmente la libération de ces derniers. L'*acétylcholine* est impliquée dans plusieurs phénomènes cognitifs et la dégénérescence des noyaux cholinergiques du télencéphale basal constitue une étape précoce de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, on retrouve des interneurons cholinergiques au niveau du striatum dorsal, ce qui explique l'utilisation de médicaments à visée anti-cholinergique dans la maladie de Parkinson.

Trois catécholamines sont prépondérantes dans le SNC : la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline. La *dopamine* est présente au niveau de quatre voies. La voie méso-limbique, allant de l'aire tegmentale ventrale notamment vers le noyau accumbens, est impliquée dans les sensations de plaisir, de récompense, et dans les phénomènes de motivation. Elle est critique dans l'initiation de l'addiction. La voie méso-corticale se projette quant à elle vers le cortex frontal. Le dysfonctionnement de ces deux voies serait au centre de la pathogénie de la schizophrénie, et elles sont la cible principale des médicaments antipsychotiques. La voie nigro-striée est impliquée dans le contrôle du mouvement et sa destruction est le principal facteur causal de la maladie de Parkinson. La voie tubéro-infundibulaire régule la sécrétion hypophysaire de prolactine. Le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> hypophysaires par de nombreux médicaments permet d'expliquer les hyperprolactinémies iatrogènes. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques, qui sont tous couplés à une protéine G. Les récepteurs «D<sub>1</sub>-like» (D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub>) augmentent la concentration d'AMP<sub>c</sub>, alors que les récepteurs «D<sub>2</sub>-like» (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) la diminuent.

La *noradrénaline* présente au niveau du SNC est essentiellement originaire du *locus coeruleus* et de divers autres groupes neuronaux plus postérieurs du bulbe et du pont. Les projections de ces groupes neuronaux sont diffuses, ce qui explique que l'on retrouve ce neurotransmetteur dans de nombreuses zones cérébrales et spinales. Il existe, en particulier, une projection massive du *locus coeruleus* vers le thalamus et le cortex, ce qui explique l'implication de ces neurones dans

le contrôle de l'activité corticale et, en particulier, dans l'éveil. Les projections descendantes au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière des neurones noradrénergiques, ainsi que des neurones sérotoninergiques (voir plus bas), font partie des systèmes de contrôle centraux de la douleur. Les récepteurs noradrénergiques cérébraux sont les mêmes qu'au niveau périphérique :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Parmi les pathologies neuropsychiatriques pour lesquelles un dysfonctionnement noradrénergique a été incriminé, on peut citer la dépression, l'anxiété et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité.

L'*adrénaline* est également produite par des neurones de la formation réticulée du bulbe. Sa distribution est beaucoup plus limitée que celle de la noradrénaline, et ses actions physiologiques ne sont que peu connues, en dehors de sa contribution au contrôle central de la pression artérielle.

La *sérotonine* ou *5-hydroxytryptamine* (5-HT) est, quant à elle, retrouvée au niveau des neuf noyaux du raphé, dans le tronc cérébral, dont les projections se font vers le télencéphale, le tronc cérébral et la moelle épinière et ce, de manière diffuse. Plus de quinze récepteurs différents à la 5-HT ont été découverts, classés en quatre grandes catégories fonctionnelles. L'ubiquité des projections des neurones sérotoninergiques et la diversité des récepteurs 5-HT expliquent le grand nombre de fonctions cérébrales dépendant de ce neurotransmetteur : éveil et sommeil, cognition, activité motrice, thermorégulation, nociception, appétit et comportement sexuel. Parmi les nombreuses classes pharmacologiques touchant les systèmes sérotoninergiques, on peut citer les médicaments antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, anorexigènes et antiémétiques.

L'*histamine* est également présente au niveau du SNC. Les neurones histaminergiques sont principalement localisés au niveau de la partie ventro-postérieure de l'hypothalamus et ont des projections diffuses. Trois récepteurs histaminergiques existent, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>, tous couplés à une protéine G. Les fonctions attribuées à l'histamine sont l'éveil, la thermorégulation et le contrôle nerveux du système cardiovasculaire. Ceci explique, en partie, les effets secondaires classiques des médicaments antihistaminiques de première génération, qui passent la barrière hémato-méningée en raison de leur liposolubilité.

PEPTIDES

Les neuropeptides n'ont été découverts qu'ultérieurement. C'est pourquoi leur nombre, leur classification et leur physiologie ne sont qu'imparfaitement connus. Il semblerait qu'ils soient le plus fréquemment sécrétés de manière simultanée à un neurotransmetteur «classique», pour se fixer sur un récepteur qui, dans la majorité des cas, est couplé à une protéine G. Leurs fonctions sont aussi diverses que leur nombre, qui dépasse la centaine. Leur mode de signalisation serait, dans la plupart des cas, plus lent que celui des neurotransmetteurs classiques. Citons à titre d'exemple les endorphines, notamment impliquées dans le contrôle spinal et supra-spinal de la douleur, ou encore la substance P que l'on retrouve, entre autres, au niveau des centres nerveux contrôlant les nausées et les vomissements.

Enfin, de nombreuses autres substances ne répondant pas aux critères classiques de neurotransmetteur ont une importance capitale pour certaines fonctions cérébrales, et leurs récepteurs représentent des cibles thérapeutiques pharmacologiques prometteuses (endocannabinoïdes, purines, autacoïdes, monoxyde d'azote ou NO, cytokines). Parmi les purines, une attention particulière a récemment été portée à l'adénosine qui, par son action inhibitrice sur certains neurones cholinergiques, pourrait être un inducteur du sommeil. Les cannabinoïdes font l'objet d'un autre article spécifique et ne sont donc pas développés ici (3).

PHARMACOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les nombreux agents pharmacologiques qui modifient le fonctionnement du SNC peuvent agir de manière générale ou de manière spécifique sur celui-ci (1). Un mode d'action général signifie que l'agent va influencer la quasi-totalité des réseaux neuronaux présents dans le SNC, alors qu'un mode d'action spécifique signifie que l'agent n'influencera que certains groupes de neurones. Cette conception dérivée de la notion de sélectivité en pharmacologie est sujette à la même relativité que cette dernière : si la concentration d'un agent pharmacologique spécifique est élevée ou si la cible visée par ce dernier est répandue (ou présente une homologie avec d'autres constituants du SNC), la sélectivité se perd et des effets additionnels à celui attendu apparaissent. Ainsi, les benzodiazépines, qui sont des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA<sub>A</sub>, provoquent souvent, d'abord, un effet anxiolytique, puis un

effet sédatif et, enfin, un effet hypnotique, au fur et à mesure que les concentrations cérébrales augmentent, pour finalement exercer une action d'inhibition non sélective sur l'ensemble du SNC. A l'inverse, même les drogues qui agissent de manière générale peuvent avoir une certaine sélectivité liée aux différences de sensibilité des différentes parties du cerveau. C'est le cas de l'éthanol et des anesthésiques généraux qui, à faibles concentrations, provoquent des modifications comportementales spécifiques (songeons à l'effet de désinhibition comportementale produite par de basses doses d'éthanol, dont le mécanisme est toujours obscur), mais qui dépriment l'ensemble du SNC à des concentrations plus élevées. L'action générale sur le SNC d'un agent pharmacologique est liée à l'ubiquité de sa cible moléculaire ou de la voie métabolique qu'il touche comme, par exemple, l'activation diffuse et non sélective des récepteurs GABA<sub>A</sub> induite par les barbituriques.

INTERFÉRENCES AVEC LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

Les cibles pharmacologiques des agents agissant de façon sélective sur le SNC sont souvent impliquées dans la transmission synaptique. Leur catalogue peut donc être établi en partant du schéma général de cette dernière (Fig. 2).

Plusieurs médicaments antiépileptiques, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque et la lamotrigine, empêchent une décharge neuronale répétée à haute fréquence en stabilisant les canaux sodiques voltage-dépendants dans un état inactivé. De ce fait, ces molécules pourraient agir assez sélectivement sur les

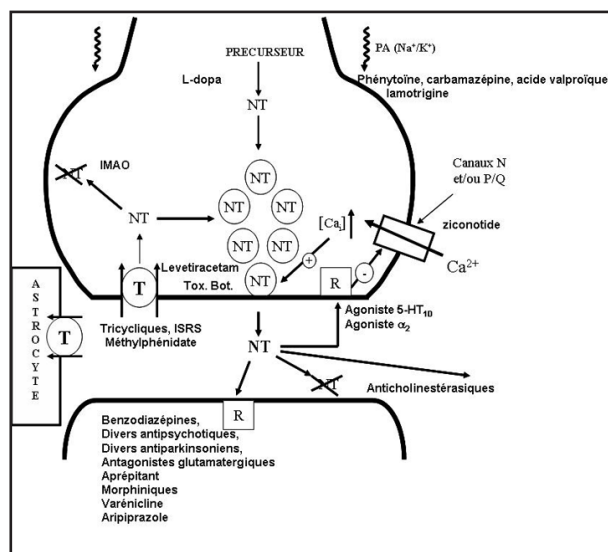


Figure 2. Sites d'action au niveau synaptique de molécules ayant une action sélective sur le système nerveux central. Tox. Bot.: Toxine botulinique, ISRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, IMAO: inhibiteur de monoamine oxydase. NT : neurotransmetteur, R : récepteur, T : transporteur.

populations neuronales hyperactives pathologiques.

On peut agir sur certains systèmes de neurotransmetteurs en modulant les concentrations intra-neuronales de leurs précurseurs respectifs. C'est sur cette base que repose l'administration de L-dopa chez les patients parkinsoniens, qui permet d'augmenter la quantité de dopamine produite par les neurones nigro-striés encore en vie.

L'exocytose des vésicules synaptiques dans lesquelles les neurotransmetteurs sont stockés peut être bloquée par de nombreuses toxines, dont certaines commencent à être utilisées de manière thérapeutique. Ainsi, la toxine botulique inhibe la fusion des vésicules synaptiques des neurones cholinergiques au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant une paralysie flasque (5). Elle est aujourd'hui utilisée dans le traitement de divers états spastiques, tels le blépharospasme ou les suites d'un accident vasculaire cérébral.

#### LIGANDS DES RÉCEPTEURS POST-SYNAPTIQUES

De nombreux ligands ont été développés pour activer des récepteurs post-synaptiques, qui représentent une cible thérapeutique classique du SNC. On peut citer les agonistes dopaminergiques utilisés dans la maladie de Parkinson ou le traitement des prolactinomes (bromocriptine), les antagonistes dopaminergiques D2 ayant une action antipsychotique (halopéridol,...), les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA<sub>A</sub> telles les benzodiazépines, les antagonistes 5-HT<sub>3</sub> à visée antiémétique (famille des «sétrons») et les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate qui trouvent des indications aussi diverses que les épilepsies (felbamate), l'anesthésie (kétamine) ou encore la maladie d'Alzheimer (mémantine).

En ce qui concerne les neuropeptides, des ligands de certains de leurs récepteurs ont été également synthétisés et permettent d'intervenir pharmacologiquement sur les fonctions qu'ils exercent. Ainsi la plupart des analgésiques morphiniques, bien qu'exerçant aussi un effet périphérique, agissent surtout au niveau des structures cérébrales impliquées dans le contrôle inhibiteur de la nociception. L'aprépitant est un antagoniste du récepteur NK1 pour la substance P qui est utilisé comme antiémétique chez les patients traités par chimiothérapie et qui se révèle particulièrement efficace pour empêcher la survenue de vomissements retardés (6).

TABEAU 1. CIBLE PHARMACOLOGIQUE, MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS DE QUELQUES MÉDICAMENTS RÉCEMMENT DÉVELOPPÉS ET AGISSANT SUR LE SNC

Molécule	Cible pharmacologique et mécanisme d'action principal	Indications principales
Aprépitant	Antagoniste du récepteur NK1 de la substance P, action importante au niveau de l'area postrema	Prophylaxie et traitement des vomissements retardés induits par chimiothérapie
Prégabaline	Bloqueur partiel de canaux calciques voltage dépendants du SNC par liaison à leur sous-unité $\alpha 2\delta$	Traitement des douleurs neuropathiques Antiépileptique
Levetiracetam	Module l'exocytose de neurotransmetteurs par liaison à la protéine synaptique SV2A	Antiépileptique
Ziconotide	Blocage des canaux calciques de type N au niveau spinal	Traitement des douleurs chroniques par administration intrathécale
Varéncicline	Agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$	Aide médicamenteuse au sevrage tabagique
Aripiprazole	Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2	Schizophrénie
Ifenprodil	Antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA par liaison à la sous-unité NR2B	Action potentielle sur les douleurs neuropathiques

#### INHIBITEURS DE LA RECAPTURE NEURONALE OU DE LA MÉTABOLISATION ENZYMATIQUE

Les voies métaboliques impliquées dans la métabolisation synaptique des neurotransmetteurs sont des cibles pharmacologiques courantes. En particulier, la recapture de nombreuses molécules peut être inhibée, de façon sélective ou non, afin d'augmenter leur concentration au niveau synaptique. C'est le cas des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), médicaments antidépresseurs qui inhibent de façon sélective la recapture de la 5-HT. Les tricycliques et des agents plus récents, telle la venlafaxine, inhibent la recapture de la 5-HT, mais également celle de la noradrénaline. Par ailleurs, les psychostimulants comme les amphétamines ou le méthylphénidate empêchent le stockage des catécholamines et de la sérotonine dans les vésicules synaptiques et élèvent, de ce fait, fortement leur concentration cytosolique, ce qui entraîne leur libération massive dans la fente synaptique par transport inverse via les transporteurs membranaires (le sens habituel du transport

de transmetteur se faisant de l'espace synaptique vers le cytosol).

Les enzymes impliquées dans la dégradation des neurotransmetteurs peuvent aussi être inhibées pharmacologiquement. C'est le cas, par exemple, de l'acétylcholinestérase afin d'augmenter les concentrations synaptiques d'acétylcholine au niveau périphérique dans la myasthénie, au niveau central dans la maladie d'Alzheimer ou encore localement dans le glaucome chronique à angle ouvert. Les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) agissent également de cette manière, en inhibant la dégradation intra-neuronale des catécholamines et de la sérotonine.

#### LIGANDS DES RÉCEPTEURS PRÉ-SYNAPTIQUES

Il existe des ligands pour les autorécepteurs ou hétérorécepteurs situés sur la membrane pré-synaptique. C'est le cas des agonistes  $\alpha_2$ , telle la clonidine classiquement utilisée comme antihypertenseur à action centrale, mais qui trouve aussi des indications dans le traitement des symptômes du sevrage morphinique, où son action sur les autorécepteurs des neurones noradrénergiques permet de diminuer leur hyperactivité. Les agonistes 5-HT<sub>1D</sub>, tel le sumatriptan, agissent également sur des autorécepteurs et sont utilisés dans le traitement aigu de la crise migraineuse.

#### NOUVELLES CIBLES MOLÉCULAIRES

Finalement, il faut insister sur le développement récent de certains agents pharmacologiques agissant sur des cibles moléculaires nouvellement découvertes dans le système nerveux (Tableau I). C'est le cas, par exemple, de la prégabaline (Lyrica®), médicament utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques et qui se lie à la sous-unité  $\alpha_2\delta$  des canaux calciques voltage dépendants (7, 8). Son développement a été possible après que l'on ait découvert que cette sous-unité était la cible de la gabapentine (Neurontin®), un antiépileptique également utilisé pour traiter les douleurs neuropathiques. Le levetiracetam (Keppra®) est un antiépileptique qui se fixe sur la protéine de vésicule synaptique SV2A et modulerait ainsi l'exocytose de certains neurotransmetteurs (9). Le ziconotide est un autre agent récemment développé qui bloque certains canaux calciques voltage dépendants (de type N) au niveau pré-synaptique (Fig. 1) (10). Son administration intrathécale est indiquée dans le traitement de douleurs chroniques rebelles aux autres thérapeutiques. L'ifenprodil est un antagoniste du récepteur glutamatergi-

que NMDA qui se lie de manière spécifique à sa sous-unité NR2B (11). Il pourrait aussi être indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques. Enfin, deux nouveaux agents méritent d'être cités car leur effet thérapeutique est basé sur leur caractère d'agoniste partiel. Il s'agit tout d'abord de la varénicline (Champix®), un agoniste partiel de certains récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (12, 13). Sa liaison à ces récepteurs et leur activation partielle lui permettent, d'une part, de se substituer à la nicotine et de diminuer l'effet de manque et, d'autre part, d'en empêcher la fixation et de diminuer la sensation de plaisir liée à la cigarette. L'aripiprazole (Abilify®) est un antipsychotique atypique qui possède des propriétés d'agonisme partiel au niveau des récepteurs D<sub>2</sub>, ce qui lui conférerait une activité stabilisatrice sur le tonus dopaminergique et lui permettrait d'agir à la fois sur les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie (14, 15). Contrairement aux autres antipsychotiques atypiques (aussi appelés de seconde génération), l'aripiprazole a un profil métabolique favorable, en termes de prise pondérale, de survenue d'un syndrome métabolique ou de développement d'un diabète sucré, comme discuté par ailleurs (16).

#### SÉLECTIVITÉ VERSUS NON-SÉLECTIVITÉ

Il faut noter que certains agents pharmacologiques agissent simultanément sur plusieurs cibles du SNC, ce qui en réduit la sélectivité. De manière peut-être surprenante, ceci peut se révéler bénéfique. C'est le cas de l'acide valproïque qui, de par son action simultanée sur plusieurs cibles pharmacologiques, est un des antiépileptiques qui trouve les indications thérapeutiques les plus larges (17). Cependant, cette non-sélectivité peut être à la base d'effets indésirables comme, par exemple, la survenue d'un syndrome extrapyramidal suite à l'antagonisme exercé par certains antihistaminiques, telle la flunarizine, vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques. Enfin, elle peut aussi modifier les indications thérapeutiques d'une molécule, comme c'est le cas pour le prothipendyl (Dominal®), davantage utilisé de nos jours pour son action sédatif/hypnotique liée à un effet antihistaminique que pour son action antipsychotique liée à un antagonisme dopaminergique.

#### CONCLUSION

Il existe de nombreuses cibles pharmacologiques au niveau du SNC. Les molécules agissant sur ces dernières peuvent agir de manière générale sur l'ensemble du SNC, ou de façon plus

ou moins sélective, sur des circuits neuronaux particuliers, et par conséquent modifier de façon attendue une fonction ou une dysfonction cérébrale. Le raffinement de nos connaissances de la physiologie du SNC au niveau moléculaire permet, d'une part, la détermination de nouvelles cibles potentielles et, d'autre part, le développement d'agents pharmacologiques agissant de manière plus sélective sur des cibles connues. On peut espérer que ces développements seront à la base de thérapeutiques de plus en plus efficaces et de moins en moins toxiques pour les patients souffrant de pathologies qui touchent le SNC.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bloom F.E.— Neurotransmission and the central nervous system, in Hardman J.G. Ed., Limbird L.E. Ed., Molinoff P.B. Ed., Ruddon R.W. Ed. Goodman Gilman A. Ed. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth Edition. McGraw-Hill, New York, 1996, 267-293.
2. Piomelli D.— The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Rev Neurosci*, 2003, **4**, 873-884.
3. Scheen AJ, Seutin V, Van Gaal LF.— Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 364-371.
4. Neurotransmetteurs : organisation anatomo-biochimique du système nerveux, in Bear M.F. Ed., Connors B.W. Ed. Paradiso M.A. Ed. *Neurosciences, à la découverte du cerveau*. Edition Pradel. Rueil Malmaison, 2002, 136-169.
5. Lim EC, Seet RC.— Botulinum toxin, Quo vadis ? *Med Hypotheses*, 2007, **69**, 718-723.
6. Lohr L.— Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J*, 2008, **14**, 85-93.
7. Gajraj NM.— Pregabalin : its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg*, 2007, **105**, 1805-1815.
8. Freynhagen R, Grond S, Schüpfer G, et al.— Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract*, 2007, **61**, 1989-1996.
9. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al.— The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the anti-epileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**, 9861-9866.
10. Klotz U.— Ziconotide, a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain - a short review. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, **44**, 478-483.
11. Iwata H, Takasusuki T, Yamaguchi, et al.— NMDA receptor 2B subunit-mediated synaptic transmission in the superficial dorsal horn of peripheral nerve-injured neuropathic mice. *Brain Res*, 2007, **1135**, 92-101.
12. Vandemergel X.— Le médicament du mois. La varénicline (Champix®). *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 122-124.
13. Hays JT, Ebbert JO, Sood A.— Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med*, 2008, **121**, 32-42.
14. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al.— Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003 **60**, 681-690.
15. Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, et al.— Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile. *J Psychopharmacol*, 2004, **18**, 375-383.
16. Hanssens L, Scheen AJ, van Winkel R, et al.— Le cerveau au centre des régulations métaboliques : anomalies chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 417-423.
17. Grisar T.— Les épilepsies : de la sémiologie critique aux traitements. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 303-309.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Seutin, Service de Pharmacologie et Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.