

UE3 – Bases moléculaires et tissulaires des traitements
Pr F. Kaguelidou
Jeudi 02 mars de 15h30 à 17h30
Ronéotypeuse : Mirella Merlette
Ronéoficheuse/lectrice : Melany Thimon

Cours 4

Récepteurs adrénergiques et cholinergiques

Le professeur Kaguelidou nous a précisé qu'on ne lui avait pas encore demandé de rédiger des questions pour l'examen. Auxquelles cas cela se produirait, elle nous a précisé que ce serait, pour ce cours, plutôt des questions sous formes de QCM que de QR.

Elle lira ce cours quand elle aura du temps, je posterai alors les éventuels erratas.

De plus, elle reconnaît que ce cours est assez catalogue, c'est pour cela que selon elle, les éléments primordiaux à apprendre s'orientent surtout autour des différents récepteurs, de leur localisation préférentielle, des effets principaux de la stimulation sympathique et parasymphatique avec comme exemple illustratif : l'atropine.

Il ne faut pas « rentrer dans les détails » comme pour l'exemple des curares, qui selon elle, sera revu très longuement les prochaines années.

Autre chose importante : lors de l'ECN, comme vous le savez tous, les cours du premier cycle feront l'objet de QCM. Cette UE et particulièrement ce type de cours, est un bon exemple pour illustrer le genre de QCM tombables sur le 1er cycle, donc notions à conserver +++.

SOMMAIRE

I/ Système nerveux végétatif

- A. Définitions et organisation du Système Nerveux central
- B. Anatomie du système nerveux sympathique
- C. Anatomie du système nerveux parasympathique
- D. Médiateurs des systèmes nerveux Σ et $P\Sigma$
- E. Conséquences d'une activation sympathique
- F. Conséquences d'une activation parasympathique

II/ Les neurotransmetteurs

- A. Les catécholamines
 - a. Synthèse
 - b. Catabolisme
 - c. Synapse adrénérgique
 - d. Distribution tissulaire
- B. L'acétylcholine
 - a. Synthèse
 - b. Catabolisme
 - c. Synapse cholinérgique
 - d. Distribution tissulaire

III/ Les récepteurs

- A. Récepteurs adrénérgiques
 - a. Sous-types et mécanisme moléculaire
 - b. Relation structure-activité
 - c. Localisation
- B. Récepteurs cholinérgiques
 - a. Sous-types et mécanisme moléculaire
 - b. Localisation
- C. Sélectivité des récepteurs
- D. Régulations pré- et post-synaptiques

IV/ Effets pharmacologiques

- A. Effets pharmacologiques des catécholamines
- B. Effets pharmacologiques de l'acétylcholine
 - a. Effets muscariniques
 - b. Effets nicotiniques

V/ Agonistes et antagonistes

- A. Agonistes adrénérgiques
 - a. Médicaments sympathomimétiques directs
 - b. Médicaments sympathomimétiques indirects
- B. Antagonistes adrénérgiques
- C. Agonistes cholinérgiques
 - a. Cholinomimétiques directs
 - b. Cholinomimétiques indirects
- D. Antagonistes cholinérgiques

I/ Système nerveux végétatif

A. Définitions et organisation du Système Nerveux central

Notre système nerveux peut être soit central (SNC) soit périphérique (SNP). C'est un système de contrôle :

- **SNC** → Moelle épinière et cerveau (encéphale)
- **SNP** → « tout le reste » (*fibres nerveuses et ganglions qui suivent le SNC*). Il possède deux contingents :

- le SN **somatique** permet la perception et l'adaptation du vivant à l'environnement, c'est un système **volontaire**. Ex : *la douleur perçue par une brûlure nous pousse à enlever notre main*

- le SN **végétatif** (couplé au système endocrinien) qui est **autonome** et permet l'équilibre et le bon fonctionnement des organes : c'est l'**homéostasie** (équilibre de fonctionnement optimal). Ex : *la fréquence cardiaque, respiratoire etc dépendent de ce système.*

Il est organisé en :

- Branches **afférentes** : fibres sensibles qui amènent l'information des récepteurs périphériques vers le centre.
- **Centres** : hypothalamus, tronc cérébral, moelle épinière.
- Branches **efférentes** qui utilisent différents neurotransmetteurs :
 - Système sympathique adrénérgique ou orthosympathique
 - Système parasympathique cholinérgique
 - Système Non Adrénérgique Non Cholinérgique (NANC) : ex du tube digestif

B. Anatomie du système nerveux sympathique = système orthosympathique (Σ)

Les **fibres pré-ganglionnaires** sortent du SNC puis font un relais dans les **ganglions végétatifs** des deux chaînes **para-vertébrales (latérovértébrales)**, dans les ganglions pré-vertébraux et dans la médullosurrénale (sécrète de l'adrénaline dans la circulation). Sont alors émises des **fibres post-ganglionnaires** qui innervent le **tissu effecteur** (= muscles lisses, vaisseaux, viscères, glandes endocrines et exocrines).

C. Anatomie du système nerveux parasympathique ($P\Sigma$)

Fibres pré-ganglionnaires → ganglions → fibres post-ganglionnaires → tissu effecteur ; donc même principe que pour le Σ sauf que les ganglions sont extrêmement proches de l'organe cible à innerver.

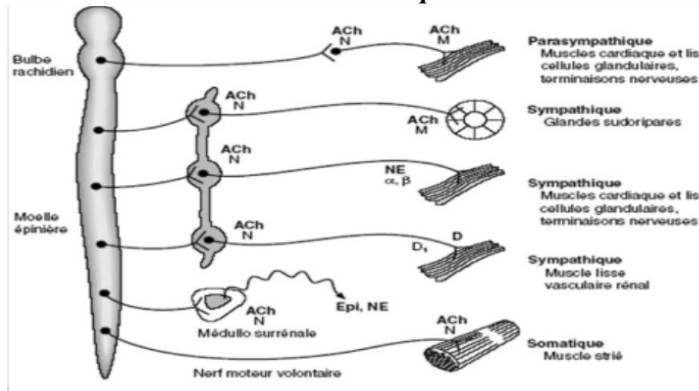
Les fibres pré-ganglionnaires sortent du **tronc cérébral** par certains **nerfs crâniens** :

- II → gg ciliaire → yeux
- VIII → gg sous-maxillaire → glandes lacrymales, salivaires
- IX → gg otique → glandes parotides
- X (**vague**) → **constitué à 75% de fibres $P\Sigma$** → thorax et organes abdominaux

Région sacrée de la moelle épinière : 3ème et 4ème **racines spinales sacrées** → ganglions pelviens → côlon, rectum, vessie, extrémité inférieure de l'urètre, OGE.

D. Médiateurs des systèmes nerveux Σ et $P\Sigma$

Ce schéma est à connaître par cœur



$P\Sigma$: l'**acétylcholine** est le médiateur utilisé dans le relais ganglionnaire mais aussi pour stimuler le tissu effecteur.

Σ :

Acétylcholine en pré-ganglionnaire puis **noradrénaline/dopamine** sont émises par la fibre post-ganglionnaire

Attention, il n'y a pas de fibre post-ganglionnaire après la médullosurrénale qui sécrète de l'**adrénaline** et de la noradrénaline directement dans la circulation systémique.

→ Seule exception où la fibre post-ganglionnaire sécrète de l'acétylcholine : les glandes sudoripares.

Pour le **SN somatique**, il n'y a qu'une seule fibre motrice utilisant toujours l'acétylcholine, sécrétée au niveau de la jonction neuro-musculaire.

E. Conséquences d'une activation sympathique

Cela induit une **stimulation** de l'organisme avec un état d'activité élevée : le $SN\Sigma$ nous prépare au **combat**, à la fuite, aux situations de stress (état d'éveil, en alerte, exercice physique).

C'est un système **ergotrope** (qui produit de l'énergie, du travail).

Les muscles ont besoin de plus de dioxygène donc il y a une **bronchodilatation** ainsi qu'une **augmentation de la fréquence cardiaque** (cela permet de pomper le sang et donc le dioxygène à nos muscles mais aussi au cerveau). Il y a également une **dégradation** du tissu adipeux et du glycogène au niveau du foie avec également une augmentation de la sécrétion des glandes sudoripares et une **mydriase**.

Il y a un ralentissement de la digestion et du travail du détrusor au niveau de la vessie avec augmentation du **tonus des sphincters** pour empêcher la miction.

F. Conséquences d'une activation parasympathique

Cela induit un état de **détente**, de repos qui permet l'absorption et le stockage d'énergie : c'est un système **trophotrope** (qui permet de recréer de l'énergie, de se reposer et faire ses réserves).

On observe alors un **myosis**, une **fréquence cardiaque basse**, une **bronchoconstriction**, un **relâchement** du tonus des sphincters et une **augmentation** de la contraction du détrusor au niveau de l'urètre et l'augmentation de la **digestion** (péristaltisme).

II/ Les neurotransmetteurs (NT)

A. Les catécholamines

Il en existe trois : la dopamine, la noradrénaline (Nad) et l'adrénaline (Ad). Elles possèdent un **noyau catéchol** ainsi qu'une **fonction amine** (elles appartiennent à la famille des monoamines comme l'histamine et la sérotonine).

a. Synthèse

La **tyrosine**, apportée surtout par l'alimentation (*comme dans le fromage*), est métabolisée par la Tyrosine hydroxylase en **Dopa**, qui donne ensuite la **Dopamine** grâce à la Dopa-décarboxylase.

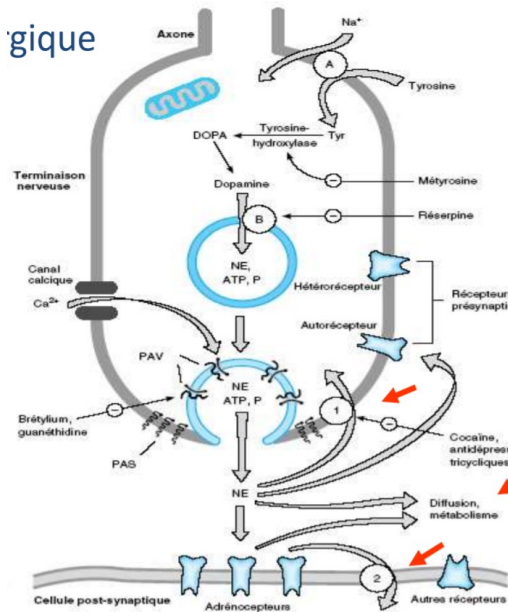
- S'il s'agit d'un neurone dopaminergique, la synthèse s'arrête là.
- Si c'est un neurone noradrénergique, la dopamine est transformée en **Noradrénaline**=Norépinephrine (*par la Dopamine hydroxylase*).
- Dans la médullosurrénale, la noradrénaline devient de l'**Adrénaline**=Épinephrine.

b. Catabolisme

Deux enzymes importantes agissent l'une après l'autre (soit MAO puis COMT, soit COMT puis MAO) :	- La monoamine oxydase (MAO) - La catéchol-O-méthyl transférase (COMT)
Cela aboutit à deux métabolites :	- L' acide homovanilique (HVA) - L' acide vanylmandélique (VMA)

Comme il est difficile de doser les catécholamines, on dose les métabolites dans les urines. Leur augmentation témoigne d'une production importante des catécholamines dans le cas d'une tumeur de la médullosurrénale par exemple.

c. Synapse adrénergique



La tyrosine entre dans le neurone, est métabolisée en dopa → dopamine → noradrénaline dans les vésicules.

Le potentiel d'action entraîne une ouverture des canaux calciques avec une entrée de calcium dans la cellule permettant la fusion de vésicules avec la membrane et la libération du contenu dans la fente synaptique.

Le NT va se fixer sur ses récepteurs à la surface de la fibre post-synaptique mais aussi sur des **auto-récepteurs** sur la fibre pré-synaptique qui régulent sa propre libération.

Il existe également des **hétéro-récepteurs** (par exemple un récepteur à l'acétylcholine) qui régulent aussi la sécrétion des catécholamines.

Une fois que le NT a agit, il peut **diffuser**, être **dégradé** ou être **recapturé**.

- 1er type de recapture, le NT est capté par la terminaison nerveuse pré-synaptique pour y être soit dégradé par la MAO, soit re-stocké (faible partie).
- 2ème type de recapture a lieu au niveau de la cellule cible (par exemple, une cellule musculaire lisse) pour y être dégradé par les deux enzymes précédemment citées.

d. Distribution tissulaire

En périphérie :

- Nad (SNC mais surtout SNP+++)
- Ad (Médullosurrénale +++ mais un peu au niveau du SNC)

Au centre :

- Dopamine (SNC+++ et un peu de SNP)

On trouve les neurones noradrenergiques à deux endroits : le **locus coeruleus** (*la tache bleue en latin*) et la **protubérance annulaire** (= le pont du TC) où ils se projettent à différentes structures appartenant au système limbique qui gère le comportement et l'humeur.

La noradrénaline dans le cerveau est donc importante dans le **cycle veille-sommeil**, la **vigilance** et les états d'alerte, les **émotions** et les troubles affectifs (les gens déprimés auraient des taux diminués de noradrénaline) et l'**apprentissage** et la **mémorisation**.

Ex. : cas de dépression par manque de Nad traité par agoniste noradrenergique comme anti-dépresseurs

B. L'acétylcholine

Synthèse	<p>Deux étapes :</p> <p>1) Synthèse de l'acétyl-coenzyme A : $acétate + CoA \rightarrow AcCoA$ par l'Acétyl-CoA synthétase</p> <p>2) Synthèse de l'acétylcholine : $AcCoA + Choline \rightarrow Acétylcholine$ par la Choline acétyltransférase</p> <p>La choline peut être exogène (alimentation) ou endogène (à partir de certains aa).</p>
Catabolisme	<p>Il existe deux types d'enzymes de dégradation appelées les cholinestérases qui hydrolysent l'Ach extrêmement rapidement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'acétylcholinestérase (AChE) est la principale (<i>tissu nerveux, GR ; « cholinestérase vraie »</i>) - La butyrylcholinestérase (<i>coeur, plasma, foie ; « pseudo-cholinestérase »</i>) <p>L'Ach a ainsi une activité fugace et n'existe pas sous forme circulante (on ne peut pas la doser → elle ne diffuse pas)</p>
Synapse cholinergique	<p>Même principe que pour la synapse adrénergique : l'Ach est synthétisée, stockée et libérée à l'arrivée du potentiel d'action. Elle agit sur les cholinorécepteurs ou les auto-récepteurs puis elle est immédiatement dégradée par l'acétylcholinestérase.</p> <p>Les systèmes cholinergique et adrénergique communiquent ensemble et se régulent de façon réciproque à travers notamment les hétéro-récepteurs.</p>
Distribution Tissulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le SNC : cerveau, moelle, nerfs (NB : l'Ach a été le premier NT mis en évidence dans le cerveau). <p>Trois structures contiennent de l'Ach dans le cerveau, notamment le noyau basal de Meynert (+ <i>noyau du septum médian et complexe pontomésencéphalotegmental pour votre culture G</i>) ; ces neurones envoient des projections corticales et sous-corticales sur les centres gérant les fonctions cognitives (mémoire, apprentissage → des lésions des voies cholinergiques seraient impliquées dans la maladie d'Alzheimer) et la coordination du mouvement (hyper-produite dans la maladie de Parkinson)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans le SNP végétatif, l'Ach fait le relais dans toutes les fibres PRÉ-ganglionnaires (systèmes Σ et $P\Sigma$) et se trouve dans les terminaisons $P\Sigma$ (terminaison Σ : uniquement les glandes sudoripares). • Dans le SNP somatique : terminaisons pré-synaptique de la jonction neuromusculaire (JNM).

II/ Les récepteurs

A. Récepteurs adrénergiques

a. Sous-types et mécanisme moléculaire

Il existe deux types d'**adrénorécepteurs à protéine G (métabotrope)** :

Adrénorécepteurs α	<ul style="list-style-type: none"> ○ $\alpha 1$ → protéine Gq → activation de la phospholipase C → augmentation du Ca^{2+} intracellulaire ○ $\alpha 2$ → protéine Gi → inhibition de l'adénylyl-cyclase → diminution de l'AMPc
Adrénorécepteurs β	trois sous-types $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$ → protéine Gs → activation adénylyl cyclase → augmentation de l'AMPc intracellulaire

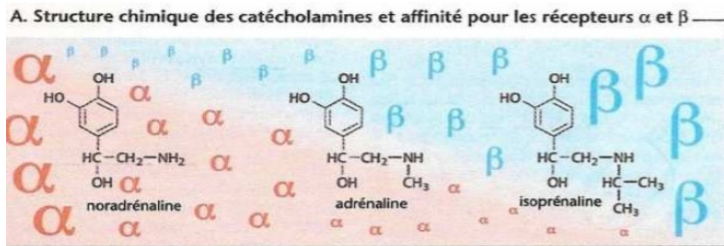
b. Relation structure-activité

Les catécholamines possèdent **deux groupes hydroxyle** essentiels pour leur **affinité** avec les récepteurs α et β .

De plus, ces **-OH diminuent le caractère lipophile** des catécholamines qui ne peuvent pas passer la membrane des cellules : pas de passage de la **barrière digestive** (diminution de l'absorption intestinale → cela limite une éventuelle administration *per os* d'où une administration en IV) ni de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** (*les catécholamines ne peuvent agir au niveau du cerveau lorsqu'elles sont administrées*).

→ moins on est lipophile → moins on passe les barrières cellulaires

Par ailleurs, une **substitution sur l'azote** de l'amine diminue l'affinité pour les $R\alpha$ et augmente celle pour les $R\beta$.



Le choix de la molécule est un compromis entre biodisponibilité et affinité.

c. Localisation

Type	Tissu	Actions
α_1	La plupart des muscles lisses vasculaires (innervés).	Contraction.
	Muscle pupillaire dilateur.	Contraction (dilate la pupille).
	Muscle lisse pilomoteur.	Hérisse le poil.
	Prostate.	Contraction.
	Cœur.	Augmente la force de contraction.
α_2	Adrénocapteurs post-synaptiques du SNC.	Probablement multiples.
	Plaquettes.	Agrégation.
	Terminaisons nerveuses adrénergiques et cholinergiques.	Inhibition de la libération du médiateur.
	Certains muscles lisses.	Contraction vasculaires (non innervés).
	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
β_1	Cœur.	Augmente la force et la fréquence de la contraction.
	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
β_2	Muscles lisses respiratoire, utérin et vasculaire.	Entraîne le relâchement du muscle lisse.
	Muscle squelettique.	Favorise le captage du potassium.
	Foie de l'Homme.	Active la glycogénolyse.
β_3	Adipocytes.	Active la lipolyse.

Ce tableau est à connaître mais pas dans les détails bien évidemment. Juste savoir les localisations principales et leurs actions telles que :

α_1 → muscles lisses (*postsynaptiques*)

α_2 → SNC (*postsynaptiques + présynaptiques*)

β_1 → cœur (*postsynaptiques*)

β_2 → muscles lisses (*postsynaptiques + pré*)

β_3 → tissus adipeux (*postsynaptiques*)

B. Récepteurs cholinergiques

	Récepteurs muscariniques	Récepteurs nicotinniques
Sous-types et mécanisme moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulés par la muscarine (substance extraite de champignons) - 5 sous-types : M1, M2, M3, M4, M5 - M1, M3, M5 → protéine G → PLC → Ca²⁺↑ - M2, M4 → protéine G → inhibition adénylyl cyclase + canaux K⁺ → AMPc ↓ + ouverture des canaux K⁺ → hyperpolarisation de la membrane (→ repos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Activés par la nicotine - 2 sous-types : NN (neuronal) et NM (musculaire) - Agissent sur un canal ionique à réponse très rapide → augmentation de Na⁺ et Ca²⁺ (→stimulation) - Bloqués par les curares et venins des serpents
Localisation	Sur les cellules de tous les organes innervés par le PΣ (oeil, coeur, cerveau, muscle lisse...)	NN : nerfs post-ganglionnaires de tous les ganglions du SNA et neurones du SNC NM : jonction neuromusculaire du muscle squelettique

C. Sélectivité des récepteurs

La sélectivité signifie :

- Qu'un médiateur endogène ou un médicament peut activer un sous-groupe de récepteurs à des concentrations trop faibles pour activer l'autre sous-groupe.

→ Elle n'est **jamais absolue** : toutes les classes de récepteurs apparentés peuvent être occupés par un agoniste/antagoniste à des concentrations plus élevées (quantité de ligand augmente → la sélectivité du récepteur disparaît).

Par exemple, la noradrénaline à faible concentration va agir préférentiellement sur les Rβ1 mais si on augmente sa concentration, elle va finir par agir sur tous les Rβ et α.

Il existe :

Une sélectivité selon le type de récepteur, selon la localisation du récepteur : ganglion ou JNM, selon l'organe (collyres pour les yeux, inhalations pour les poumons, etc... pour éviter les effets systémiques).

D. Régulations pré- et post-synaptiques

Régulation pré-synaptique	Régulation post-synaptique
<p>Autorécepteurs : rétrocontrôle par le NT</p> <ul style="list-style-type: none"> α2 présynaptique : ↓ libération Nad β2 présynaptique : ↑ libération Nad M2 présynaptique : ↓ libération Ach <p>Hétéro-récepteurs : ils sont stimulés par différentes substances libérées par d'autres terminaisons nerveuses (à noter qu'il existe des interactions entre les systèmes Σ et PΣ).</p>	<p>Le nombre et la fonction des récepteurs dépendent :</p> <ul style="list-style-type: none"> Âge Maladie En réponse à une activation augmentée ou diminuée des récepteurs : <p>Désensibilisation Hypersensibilisation</p>

OCM tombable : Quels sont les facteurs qui influencent sur le nombre de récepteur sur une cellule ?
L'âge, les maladies, l'utilisation de médicaments avec phénomène d'hyper ou désensibilisation entre autres.

Une hyperstimulation des récepteurs induit une **désensibilisation**, leur internalisation ou la diminution de leur synthèse qui conduit à une **tolérance**, tachyphylaxie : il faut augmenter les doses administrées pour obtenir le même effet.

Ex. : des drogues, au bout d'une consommation excessive, (ex des antalgiques), on est moins sensible donc on se drogue davantage pour conserver les mêmes effets.

Il existe également un phénomène **d'hypersensibilisation**, c'est à dire que si on arrête brutalement la prise d'un médicament, le tissu n'étant plus stimulé, on va avoir une augmentation du nombre de récepteurs à sa surface afin de capter les agonistes endogènes avec un **rebond à l'arrêt du traitement** (retour de la maladie). → il faut diminuer la dose de façon progressive et jamais brutale.

IV/ Effets pharmacologiques

A. Effets pharmacologiques des catécholamines

Les catécholamines ne passent pas bien la barrière hémato-encéphalique, et leurs récepteurs se trouvent dans le **SNA (périphérie)** et dans le **SNC**. On distingue des effets **périphériques** et **centraux**.

Récepteurs	Effets périphériques	Effets centraux
α1	CONTRACTION des FIBRES LISSES +++ → vasoconstriction, bronchoconstriction, contraction utérine et du sphincter urétral, mydriase Seule exception : diminution du péristaltisme dans le tube digestif	Éveil, vigilance Bonne humeur « on a la pêche »
α2	- Présynaptique +++ : ↓ LIBERATION DE NAD (rétrocontrôle négatif) - Postsynaptique : vasoconstriction (de façon moins importante que les α1) ; <i>agrégation plaquettaire</i> ; ↓ <i>péristaltisme, de la sécrétion de rénine et d'insuline</i> ; ↓ <i>lipolyse</i>	- Présynaptique : ↓ libération de Nad entraînant une sédation et une hypotension centrale - Postsynaptique : humeur déprimée
β1	Action sur le COEUR +++ → Inotrope + (↑ contraction) → Chronotrope + (↑ fréquence cardiaque) → Dromotrope + (↑ conduction atrio-ventriculaire) → Bathmotrope + (↑ excitabilité)	
β2	Action sur les MUSCLES LISSES +++ (DILATATION) - Postsynaptiques : vasodilatation, bronchodilatation, ↓ contractions utérines, relaxation digestive et stimulation cardiaque (mais moins que β1) - Présynaptiques : ↑ libération Nad	Surtout, en présynaptique : ↑ libération de Nad → Effet antidépresseur +++
β1, β2	Action sur le foie, le tissu adipeux → augmentation de la glycogénolyse hépatique, avec utilisation énergétique calorique pour le muscle et le cerveau, de la lipolyse	
β3	Action sur le TISSU ADIPEUX +++ → lipolyse	

Différence de mécanisme d'action de α et β sur les muscles lisses :

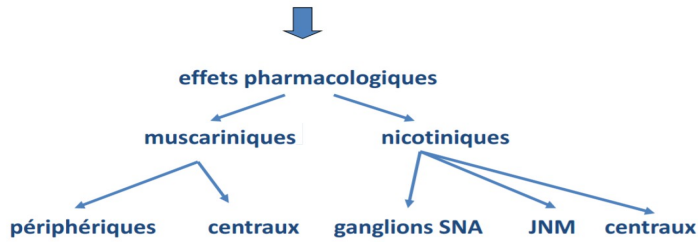
→ Les α_1 par la PLC vont augmenter le calcium dans la cellule ce qui va stimuler la myosine kinase phosphorylant la myosine permettant la contraction de la fibre du muscle lisse.

→ Les α_2 vont avoir une action plus faible. Ils diminuent l'AMPc mais pas assez pour empêcher complètement l'activation de la myosine kinase.

→ A l'inverse, les β_2 stimulent augmentent l'AMPc : ils ont une fonction de dilatation des muscles lisses.

B. Effets pharmacologiques de l'acétylcholine

- ▶ L'Ach et ses récepteurs se trouvent dans le SNA (périphérie) et dans le SNC



a. Effets muscariniques (on fait l'inverse du sympathique)

	Périphériques
Cardiaque (M2)	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie (due à l'hyperpolarisation) - Diminution de la conduction atrio-ventriculaire - Diminution de la force de contraction des oreillettes (due à la diminution du Ca^{2+})
Effets vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pas vraiment d'innervation cholinergique au niveau des muscles lisses vasculaires mais il existe des récepteurs muscariniques au niveau de l'endothélium. - L'endothélium intact sécrète un facteur, le NO, qui permet la vasodilatation - Si l'endothélium est lésé/athéromateux, la stimulation $P\Sigma$ induit une vasoconstriction
Muscles lisses (récepteur M3)	<ul style="list-style-type: none"> - Intestinal : augmentation des contractions péristaltiques - Bronchique : bronchoconstriction - Vésical : augmentation du tonus du détrusor et relâchement du sphincter → miction
Effets sur les sécrétions (récepteur M3)	→ Augmentation des sécrétions digestives (salivaires), bronchiques, lacrymales (elles sont toutes contrôlées par le $P\Sigma$ sauf les sudoripares).
Oeil (récepteur M3)	<ul style="list-style-type: none"> - Myosis qui facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse donc une diminution de pression - Accommodation (contraction du muscle ciliaire)
ganglionnaires (récepteur M1)	<ul style="list-style-type: none"> - Au niveau de neurones post-ganglionnaires Σ et $P\Sigma$: potentialisent l'activation nicotinique (effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique) - Au niveau de neurones post-ganglionnaires Σ : inhibe la libération des catécholamines (via les hétéro-récepteurs)

Question tombable : Quels sont les récepteurs Σ et $P\Sigma$ qui se trouvent au niveau de l'oeil ?

On a des récepteurs **$\alpha 1$ du sympathique** qui font de la **mydriase** (contraction du muscle) et des **$\beta 2$ ciliaires** avec une augmentation de la quantité de liquide et donc une augmentation de la pression au niveau de l'oeil qui va entraîner une sécrétion d'humeur aqueuse.

Par contre les **muscariniques** permettent l'**accommodation** du cristallin par la stimulation de la contraction des muscles. Ils favorisent également le **myosis** permettant à l'iris de se fermer et permet également l'écoulement de l'humeur aqueuse par le canal de Schlemm.

Cependant lors de la mydriase, le muscle bouche le canal et donc survient une augmentation de la pression de l'oeil (*pathologie : glaucome*).

Centraux

Ils sont complexes et mal connus.

Selon les conditions, la stimulation de M1 a des **effets excitateurs** (dépolariation) et la stimulation de M2 a des **effets inhibiteurs** (hyperpolarisation).

Chez l'animal, les R. muscariniques permettent de faciliter les fonctions d'apprentissage et de mémorisation mais provoquent aussi des tremblements, des convulsions, une hypothermie...

b. Effets nicotiques

Au niveau des ganglions du SNA	Ils permettent la transmission interneuronale avec la dépolarisation de la fibre postganglionnaire . S'il s'agit de terminaisons cholinergiques, il y aura une libération d'Ach ; si c'est une terminaison adrénérique, il y aura libération des catécholamines.
Au niveau neuromusculaire	Les récepteurs nicotiques assurent la transmission neuromusculaire. L'Ach agit sélectivement sur la jonction neuromusculaire (lorsqu'elle est appliquée sur le nerf ou le muscle en dehors de la JNM, elle n'entraîne aucun effet). Lorsque l'Ach est apportée en excès au niveau de la JNM, cela inhibe les contractions musculaires consécutives (le muscle est stimulé donc dépolarié en permanence et il n'a pas le temps de se repolariser donc il reste bloqué) : c'est le « bloc par dépolarisation ».
Au niveau du SNC	Ils seraient probablement impliqués dans l'éveil, les fonctions d'apprentissage, de mémorisation et la motricité (ex : Parkinson) De plus, il y aurait probablement une déficience cholinergique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

V/ Agonistes et antagonistes

A. Agonistes adrénériques

Il existe deux types de médicaments **sympathicomimétiques** :

- Ceux qui ont une action directe sur les récepteurs et qui vont se fixer à la place du médiateur endogène : ces agonistes adrénériques ont une **action sympathicomimétique directe**
- Ceux qui ont une action indirecte par augmentation de la production de noradrénaline ou d'adrénaline ou diminution de la dégradation au niveau synaptique pour que les médiateurs puissent agir davantage : ce sont des médicaments à **action sympathicomimétique indirecte**

a. Médicaments sympathomimétiques directs

<p>Agonistes adrénergiques mixtes : α + β Ils sont administrés en intraveineuse lors de situations de choc.</p>	<p><u>Noradrénaline (norépinephrine)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimule les R. α_1, α_2 et β_1 • Hypertension artérielle (<i>pas d'effet β_2 vasculaire</i>) → <i>collapsus, chutes tensionnelles importantes</i> <p><u>Adrénaline (épinephrine)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimule les R. α_1, β_1 et β_2 • Effets cardiaques et vasculaires : <i>vasoconstriction > vasodilatation donc augmentation de la tension artérielle</i> → <i>choc anaphylactique, arrêt cardiaque</i> • Bronchodilatation → <i>aérosol (asthme)</i> • Mydriase → <i>collyre (chirurgie ophtalmo ou lors d'un fond d'oeil)</i>
<p>Agonistes adrénergiques spécifiques α</p>	<p><u>Agonistes α_1</u></p> <p>À effets périphériques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction (<i>migraine, hypotension orthostatique, congestion nasale</i>) • Contraction utérine (<i>hémorragie de la délivrance</i>) • Mydriase <p>À effets centraux : stimulants de la vigilance et de l'éveil (<i>narcolepsie</i>)</p> <p><u>Agonistes α_2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réguler en diminuer la sécrétion de Nad • → « Hypotenseurs centraux » <p>Mais risque d'un état dépressif</p>
<p>Agonistes adrénergiques spécifiques β</p>	<p><u>Agonistes β_2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation des bronches → asthme (<i>salbutamol</i>) • Diminution des contractions utérines → menace d'accouchement prématuré <p>Effets indésirables (<i>voie IV ou per os</i>) : tachycardie, palpitation, agitation, sueurs, tremblements... (<i>dus à la stimulation cardiaque</i>)</p> <p><u>Agonistes β_1</u></p> <p>→ Stimulation cardiaque (<i>dobutamine</i>) (Insuffisance cardiaque, syndrome de bas débit)</p> <p><u>Agonistes mixtes $\beta_1+\beta_2$</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation, bronchoconstriction, \ contraction utérines • Effets non spécifiques alors utilisation seulement dans indications CV : bradycardies, chocs, BAV... → isoprenaline (indications réanimatoires) <p><u>Agonistes β_3</u></p> <p>Molécules en cours d'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Antidépresseur ?

b. Médicaments sympathomimétiques indirects

Ils renforcent l'action des catécholamines en **augmentant leur concentration** par :

- Augmentation de leur synthèse ou de leur libération
- Diminution de leur recapture ou de leur métabolisme

Problème : Cela entraîne des phénomènes de **tolérance** par **désensibilisation** car il y a une stimulation très importante des récepteurs par les agonistes endogènes.

Ces médicaments ont des effets périphériques et centraux et possèdent plusieurs indications :

- Vasoconstricteurs (*décongestionnant nasal + mydriase*) → *local*
- Stimulants de la vigilance
- Antidépresseurs (augmentent la concentration de noradrénaline)

STIMULANTS DE LA VIGILANCE

Amphétamine/Co caïne → sympathico- mimétique indirects	Ils augmentent la libération et inhibent la recapture des catécholamines, surtout de la dopamine avec des effets centraux prédominants. Effets +++ : stimulent la vigilance, l'humeur et diminuent le sommeil, la fatigue ; effet anorexigène. Effets indésirables : - Cardiovasculaires : cocaïne +++ (tachycardie, arythmie ventriculaire, IDM, HTA...) - Risque de dépendance (surtout due à la dopamine +++) - Phénomène de tolérance (augmenter les doses pour obtenir le même effet)
Méthylphenidate (Ritaline®, Concerta®)	Stimule la sécrétion de dopamine +++ (et Nad) Indications : troubles de l'attention et de l'apprentissage avec hyperactivité (chez les enfants) Effets indésirables : - Irritabilité - Insomnie - Perte de l'appétit et du poids - Délire, hallucinations

B. Antagonistes adrénergiques

Les antagonistes adrénergiques sont adréno-lytiques : il s'agit de médicaments sympatholytiques. Ils s'opposent de manière **compétitive** aux effets des catécholamines : ils ont **beaucoup d'affinité** pour les récepteurs adrénergiques mais sans capacité de les stimuler.

L'inhibition est d'autant plus apparente que la stimulation par les catécholamines endogènes est importante.

Antagonistes α_1 = α_1 bloquants

→ À indications vasculaires : diminution de la vasoconstriction artérielle → diminution de la tension artérielle (*HTA, insuffisance cardiaque, syndrome de Raynaud*)

→ Indications urologiques : facilitation de la miction (*en cas d'adénome de la prostate*)

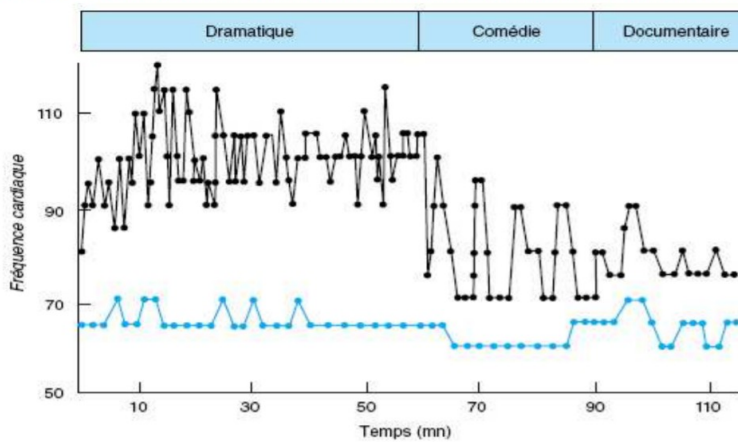
→ Effet indésirable : effet sédatif

Antagonistes β = β bloquants

→ Effets cardiovasculaires : diminution de la fréquence cardiaque, des besoins en O₂ (*HTA pathologique, angor, tachycardie, IDM, IC, hémorragies digestives par hypertension portale*)

→ Effets oculaires (administration en collyre) : diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse qui entraîne une diminution de la pression intra-oculaire (*glaucome*)

→ Effets indésirables : aggravation d'une condition cardiaque, maladie asthmatique, artérite, troubles métaboliques (hypoglycémie plus sévère chez les diabétiques)



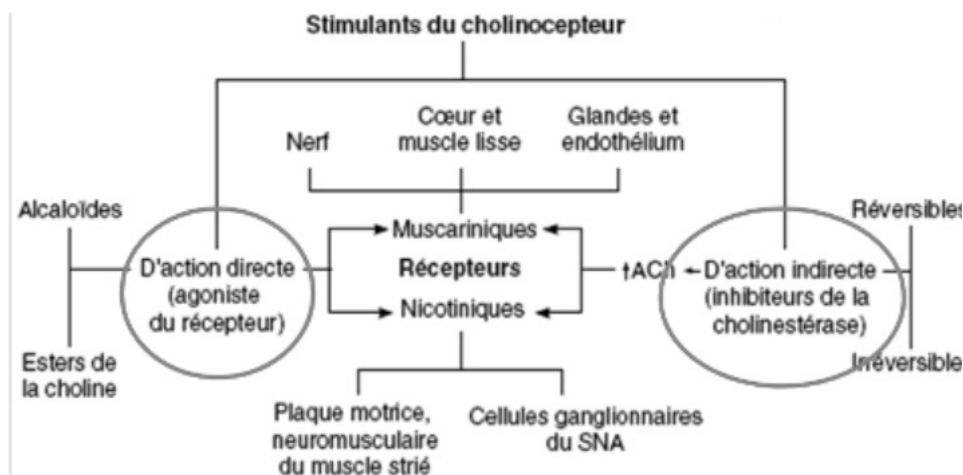
Ce graph représente la variation de FC au cours du temps chez des cobayes humains devant différents types de films.

Lors de la consommation de β -bloquant, la FC devient plus stable et est diminuée par rapport aux conditions physiologiques et elle ne varie pas autant avec les émotions.

→ c'est le résultat qu'on espère obtenir suite à l'utilisation de β -bloquant.

C. Agonistes cholinergiques

Ce sont des médicaments cholinomimétiques ou parasymphatomimétiques.



a. Cholinomimétiques directs

Ce sont des esters de choline et d'**alcaloïdes** qui agissent sur les récepteurs cholinergiques (*selon la pénétration de la barrière hémato-encéphalique : action centrale ou périphérique*).

- En Asie du Sud-Est, comme en Inde ou en Malaisie, les gens mâchent ou fument des noix de bétel, ce qui va colorer dans un premier temps les dents en rouge et avant tout, cela entraîne grâce à l'alcaloïde, l'arécoline, une relaxation en agissant sur les récepteurs muscariniques.

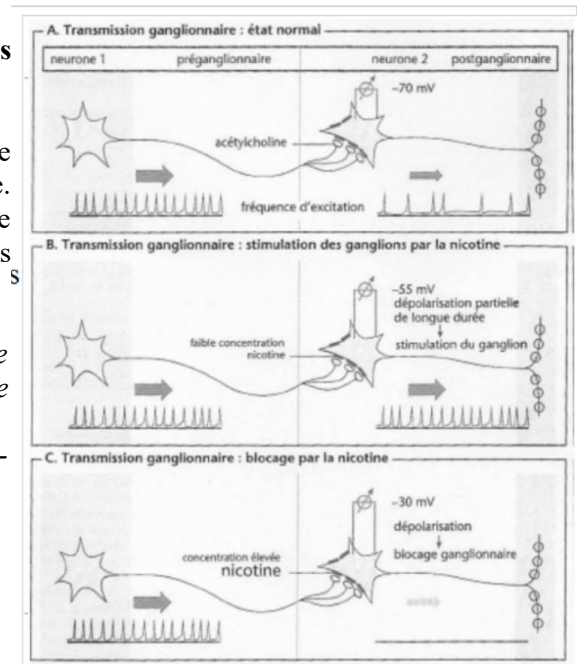


Nicotine (alcaloïde)

Principe : la nicotine **stimule les récepteurs nicotiniques** mais **les paralyse à forte dose**.

Quand l'Ach fait relais dans le ganglion, celui-ci a un rôle de filtre pour ne pas stimuler la périphérie en permanence. Mais quand il y a une stimulation par la nicotine, le ganglion perd cette fonction de filtre : toutes les stimulations provenant du SNC sont transmises.

Cependant, à très forte dose de nicotine, il y a un blocage ganglionnaire : plus aucun potentiel d'action ne passe (saturation) → utilisé comme insecticide
Elle est très toxique et provoque un risque cardiovasculaire



Actions :

- **Ganglionnaire** : stimule les ganglions du SNA Σ et $P\Sigma$, les inhibe à forte dose
- **Cardiovasculaire** : hypotension artérielle ($P\Sigma$) à court terme puis HTA et vasoconstriction (Σ et notamment les R. nicotiniques de la médullosurrénale)

Administration répétée → tachyphaxie (=tolérance)

Doses très élevées → paralysie des ganglions sympathiques → **hypotension** artérielle

Fibres lisses, sécrétions, métabolisme	au début, augmentation du péristaltisme et des sécrétions intestinales +++ ; dégradation du glycogène et dégradation des acides gras ; stimulation de l'area postrema (<i>structure médullaire</i>) → nausées, vomissements
Plaque motrice	effet moins important que sur les ganglions du SNA, stimule la transmission neuromusculaire (fasciculations, crampes)
SNC	augmente l'attention pour les tâches monotones et la mémorisation, augmente la dopamine (dépendance +) et à fortes doses : tremblements, convulsions

Utilisation thérapeutique : gommes à mâcher ou patchs pour arrêter de fumer (Nicorette®).

b. Cholinomimétiques indirects

Ils permettent l'augmentation de la concentration d'acétylcholine (\uparrow synthèse = choline , \uparrow libération = cisapride, \downarrow catabolisme = anticholinestérasiques)

Effets périphériques et centraux selon la pénétration dans le SNC.

Les anticholinestérases :

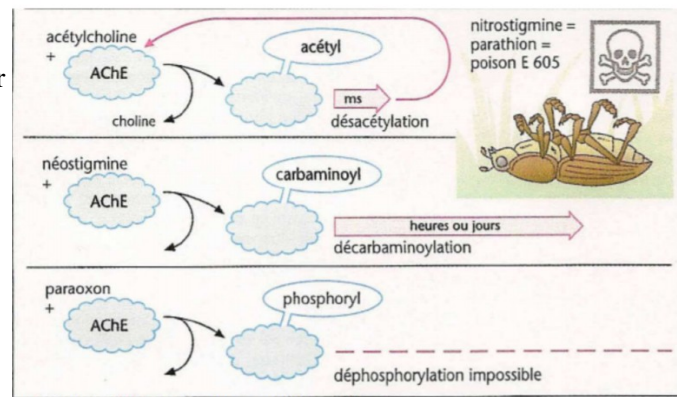
Ils réagissent avec l'acétylcholinestérase comme l'acétylcholine. Ils empêchent donc la dégradation de l'Ach pour que celle-ci reste plus longtemps dans la fente synaptique.

Il en existe de deux types : les carbamates (réversibles) et les organophosphates (irréversibles).

1) Anticholinestérasés réversibles : les carbamates

Les carbamates sont des faux substrats se fixent sur l'acétylcholinestérase pour que celle-ci ne puisse dégrader l'Ach pendant quelques heures. L'Ach n'est alors pas dégradée.

Ils possèdent deux indications :



- La **myasthénie** : il s'agit d'une maladie auto-immune où des anticorps anti-récepteur nicotinique bloquent l'interaction Ach-récepteur entraînant une faiblesse et une fatigue musculaire (*paupière qui tombe, difficultés pour marcher...*) (Néostigmine)

Ces anticholinestérasés NE traversent PAS la BHE et rétablissent l'interaction Ach-Réc pour quelques heures (administration régulière lors des crises myasthéniques).

- La **maladie d'Alzheimer** : ces anticholinestérasés traversent la BHE pour stimuler la mémoire.

2) Anticholinestérasés irréversibles : les organophosphorés

Ils se fixent sur l'AChE et la bloquent irréversiblement. L'Ach devient donc non fonctionnelle.

Ils sont **toxiques** donc rarement utilisés en thérapeutique mais possèdent néanmoins quelques applications :

- Pédiculoses du cuir chevelu (les poux !)
- Insecticides dans l'agriculture
- Gaz de guerre : le gaz sarin (*l'augmentation très importante de l'Ach entraîne vomissements, diarrhée puis convulsions et coma...*)

L'intoxication aiguë se manifeste par des signes muscariniques, nicotiniques (JNM) et centraux (coma). Il existe un traitement/antidote : l'atropine.

D. Antagonistes cholinergiques

Les **cholinolytiques** réduisent les effets de l'acétylcholine, il en existe de plusieurs sortes :

- Antagonistes muscariniques → **atropine**
- Antagonistes des Rc nicotiniques des ganglions du SNA → **ganglioplégiques** (ne sont plus utilisés en thérapeutique car non spécifiques)
- Antagonistes des Rc nicotiniques neuromusculaires → les **curares** en chirurgies
- Inhibiteurs de la libération de l'Ach → **toxines** (cholinolytique indirect)

a. Les antagonistes muscariniques : **l'atropine** +++

C'est la molécule anticholinergique de base.

L'atropine est un alcaloïde extrait de l'Atropa Belladonna agissant comme un **inhibiteur sélectif** des récepteurs **muscariniques** : il diminue le tonus PΣ.



Effets pharmacologiques :

→ Cardiovasculaires : supprime le tonus vagal → **tachycardie**

→ Bronchiques : supprime la contraction des muscles lisses bronchiques → **bronchodilatation** ; et diminue les sécrétions bronchiques

→ Vésicaux : relâchement des parois vésicales mais contraction du sphincter → **rétention urinaire**

→ Oculaires : **mydriase** (augmentation de la pression intra-oculaire) et cycloplégie (défaut d'accommodation)

→ Gastro-intestinaux : diminue les contractions des muscles lisses → **antispasmodiques** ; et diminue les sécrétions digestives → *sécheresse de la bouche, pas de sudation, larmoiement réduit*

→ SNC : pas d'effet aux doses thérapeutiques mais peut causer des délires atropiniques voire un coma en cas de doses toxiques. (surtout chez les personnes âgées)

Utilisation thérapeutique :

- Traitement de certaines **intoxications** (*champignons, organophosphorés...*)
- Anesthésiologie (*limite bronchoscécration, bronchospasme, laryngospasme*)
- Syndrome douloureux à composante spasmodique (*coliques néphrétiques*)
- Ophtalmologie (*mydriatique longue durée*)

b. Antagonistes des récepteurs **nicotiniques** musculaires : les curares

Les curares sont des **inhibiteurs de la transmission neuromusculaire**.

Ils étaient utilisés comme poison sur les pointes des flèches de certaines tribus d'Amérique du Sud afin d'immobiliser leur proie.

Leur principale indication est le relâchement des muscles squelettiques (tonus) notamment lors des **interventions chirurgicales** (95% des opérations utilisent du curare).

Il en existe de deux types :

- les acétylcholinocompétitifs
- les dépolarisants (non traités dans ce cours).

Les acétylcholinocompétitifs

Ce sont des antagonistes **compétitifs** des récepteurs nicotiniques postsynaptiques et donc des **inhibiteurs de la dépolarisation**. Ils n'ont pas d'action propre et bloquent les effets de l'Ach au niveau de la JNM → pas de contraction musculaire, **relâchement musculaire** (*commence par les extrémités, puis le tronc, la nuque, le diaphragme → respiration artificielle*).

Ils ne traversent pas la BHE donc il n'y a pas de perte de conscience ou de mémoire (donc ne suffit pas pour faire une anesthésie générale).

Attention s'il y a une prise concomitante de médicaments qui augmentent l'acétylcholine comme les anticholinestérasiques car il y aura compétition vis-à-vis du récepteur.

Les carbamates constituent un antidote.

c. Inhibiteurs de la libération d'Ach : la toxine botulique

La toxine botulique est une enzyme à zinc qui **empêche la migration des vésicules contenant l'Ach et leur fusion avec la membrane**. Cela provoque une parésie ou une paralysie des muscles (due à l'absence de stimulation de la JNM).

Elle est administrée **localement** pour bloquer la JNM de certains muscles (*l'effet apparaît en 2-3 jours et dure 3 mois* → *rides, strabisme, torticolis...*). L'administration doit être réalisée par un médecin expérimenté sinon il peut y avoir une diffusion dans d'autres muscles (voire une diffusion systémique qui provoque un botulisme et le décès).

Dédi :

A Melany

A Anne-Carolinou

Au Wee qui m'a fait terminer cette ronéo à 4h00 du mat'

A la prof qui a réussi à me faire tenir 2h assise en amph