

Fiche UE3- Cours 4

I. Système nerveux végétatif

Le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) constituent un système de contrôle.

SNC =cerveau + moelle épinière

SNP = 2 contingents

- **somatique** (perception du monde environnant + réponse volontaire)
- **végétatif** (+système endocrinien) = possède un fonctionnement autonome contrôlant ainsi l'homéostasie + le monde intérieur.

Le SN végétatif se compose de 3 éléments principaux :

- **Branches afférentes**
- **Centres** : hypothalamus, tronc cérébral, moelle épinière
- **Branches efférentes** avec comme neurotransmetteurs : l'acétylcholine (SNV cholinergique ou parasympathique) ; l'adrénaline/noradrénaline (SNV adrénergique ou sympathique) ni l'acétylcholine ni l'adrénaline (SNV NANC).

	Système nerveux sympathique = orthostatique	Système nerveux parasympathique
<u>Anatomie</u>	Neurone (spino thoracique et lombaire) → fibres pré ganglionnaires → ganglions végétatifs (2 chaînes paravertébrales + médullosurrénale) → fibres post ganglionnaires → tissus effecteurs	Fibres pré ganglionnaires → ganglions → fibres post ganglionnaires → tissu effecteur - les relais pré-ganglionnaires du SNP sont proches de l'organe à innover - les fibres pré ganglionnaires du SNP émergent des nerfs du tronc cérébral (nerfs crâniens : II, VII, IX, X → 75% des fibres parasympathiques → thorax + organes abdominaux) ou de la région sacrée de la moelle épinière.
<u>Médiateurs</u>	Les fibres pré-ganglionnaires sécrètent de l'acétylcholine qui fait relais au niveau des fibres post-ganglionnaires qui sécrètent des catécholamines Attention la glande sudoripare appartient au sympathique mais est innervée par l'acétylcholine.	Les fibres pré-ganglionnaires sécrètent de l'acétylcholine qui fait relais au niveau des fibres post-ganglionnaires qui sécrètent l'acétylcholine
<u>Rôle</u>	Système ergotrope. Induit une stimulation de l'organisme, prépare à la fuite , au combat et aux situations de stress , il dépense de l'énergie. Bronchodilatation, augmentation de la fréquence cardiaque, mydriase, tonus des sphincters augmente	C'est un système trophotrope cad restaurateur d'énergie (stockage) induit un myosis, une diminution de la fréquence cardiaque, bronchoconstriction, relâchement des sphincters, favorise la digestion

II. Les neurotransmetteurs

	Catécholamines (noyau catéchol + amine)	Acétylcholine
<u>Synthèse</u>	Tyrosine entre dans le neurone → hydroxylation par la tyrosine hydroxylase → dopa → dopamine par la dopa carboxylase puis nouvelle hydroxylation de la dopamine en noradrénaline et si celle-ci est au niveau de la médullosurrénale elle est méthylée en adrénaline	Synthèse de l'acétyl-coenzyme A : acétate + Coa → AcCoa par l'acétyl-Coa synthétase Synthèse de l'acétylcholine : AcCoa + choline → acétylcholine par la Choline acétyltransférase
<u>Catabolisme</u>	2 enzymes importantes : la Monoamine oxydase et catéchol-O-méthyl transférase 2 métabolites dosables dans les urines : l'acide homovanilique et l'acide vanylmandélique	2 types de cholinestérases : Hydrolysent l'Ach rapidement (pas d'Ach circulante) Acétylcholinestérase (+++) et Butyrylcholinestérase

<u>Distribution tissulaire</u>	Adrénaline : SNC et médullosurrénale Noradrénaline : SNC (pont et locus coeruleus) Dopamine : SNC	Rôle dans SNC (fonctions cognitives +coordination du mvt) Rôle dans le SNP en tant que neurotransmetteur (activité musculaire++)
<u>Synapse</u>	Adrénérique. Nt se fixe sur récepteur + autorécepteur +hétéro-récepteur. NT peut diffuser , être dégradé ou recapturé .	Cholinergique. L'Ach est synthétisée stockée et libérée→ PA→dégradation par l'acétylcholinestérase

III. Les récepteurs (+++)

Les récepteurs adrénériques :

<u>Caractéristiques</u>	Les récepteurs de l'adrénaline et la noradrénaline sont des adrénocepteurs . Ce sont tous des récepteurs métabotropes , c'est à dire qu'il y a un relais par une protéine G qui va ensuite provoquer une cascade d'événements.
<u>Différents types</u>	- Alpha : 2 sous types $\alpha 1$ (Protéine Gq) et $\alpha 2$ (Protéine Gi) - Bêta : 3 sous types $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ (Protéine G en général)
<u>Fonctionnement</u>	Rc $\alpha 1$ → protéine Gq → activation d'une phospholipase C → augmentation de la synthèse d'IP3 (inositol tri phosphate)→augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire. Rc $\alpha 2$ → protéine G (Gi pour $\alpha 2$) → pour inhibition de l'adénylyl- cyclase → diminution la production d'AMPC dans la cellule Rc β →protéine Gs→activation de l'adénylyl-cyclase→augmentation de l'AMPC intracellulaire
<u>Relation structure activité</u>	Catécholamines possèdent 2 -OH sont indispensables pour l'affinité de $R\alpha$ et β . Une substitution sur l'azote entraîne \uparrow affinité α et \downarrow β . Les -OH \downarrow le caractère lipophile des catécholamines donc \downarrow de l'absorption intestinale et pas de passage de la BHE Le choix de la molécule est un compromis entre biodisponibilité et affinité.
<u>Localisation des adrénocepteurs (+++)</u>	: $\alpha 1$ → postsynaptiques (m. Lisse) $\alpha 2$ → postsynaptiques (SNC) + présynaptiques (rétrocontrôle) $\beta 1$ → postsynaptiques (coeur) $\beta 2$ → postsynaptiques (m.lisse) + présynaptiques (rétrocontrôle) 1/4 $\beta 3$ → postsynaptiques (t. adipeux)

Les récepteurs cholinergiques : 2 types nicotiniques et muscariniques

	Muscariniques	Nicotiniques
Généralités	- M1, M3, M5 → protéine Gq → activation de la phospholipase C → \uparrow Ca^{++} - M2, M4 → protéine Gi → inhibition de la adénylate-cyclase + canaux K^+ → \downarrow AMPC + ouverture des canaux K^+ → hyperpolarisation de la membrane -Activés par la muscarine	-2 types : les récepteurs neuronaux (NN) et les récepteurs musculaires (NM) NN, NM → canal ionique à réponse rapide→ \uparrow Na^+ et \uparrow Ca^{++} -Activés par la nicotine et bloqués par les curares + venins de serpents
Localisation	Sur les cellules de tous les organes innervés par le para Σ (SNC, coeur, glandes exocrines, oeil, cerveau)	NN : Nerfs post-ganglionnaires de tous les ganglions du SNA, Neurons SNC (moelle épinière) NM : Jonction neuromusculaire du muscle squelettique

La sélectivité des récepteurs 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. La sélectivité n'est jamais absolue. Elle varie selon le type de récepteurs, la localisation du récepteur et l'organe.

La régulation présynaptique se fait via des **autorécepteurs** et **hétéro-récepteurs**.

La régulation post-synaptique passe par le **nombre et la fonction** des récepteurs eux-mêmes dépendant de l'âge, de la maladie et de la réponse du récepteur à une activation. (Hyperstimulation → désensibilisation → tolérance. Blocage → hypersensibilisation → rebond à l'arrêt du traitement)

IV. Les effets pharmacologiques

Les catécholamines et leurs récepteurs se trouvent dans le SNA (périphérie) et le SNC. Elles ne passent pas la barrière hémato encéphalique (BHE). On aura des effets périphériques et centraux.

Récepteurs	Effets périphériques	Effets centraux
$\alpha 1$	CONTRACTION des FIBRES LISSES +++ → vasoconstriction, bronchoconstriction, contraction utérine, contraction du sphincter urétral, mydriase Seule exception : diminution du péristaltisme dans le tube digestif !	Éveil, vigilance Bonne humeur
$\alpha 2$	□□ <u>Présynaptique</u> +++ : ↓ LIBERATION DE NAD (rétrocontrôle négatif) * <u>Postsynaptique</u> : vasoconstriction (mais de façon beaucoup moins importante que les $\alpha 1$) ; <i>agrégation plaquettaire</i> ; ↓ <i>péristaltisme</i> ; ↓ <i>sécrétion de rénine et d'insuline</i> ; ↓ <i>lipolyse</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Présynaptique : ↓ libération de Nad entraînant une sédation et une hypotension centrale • Postsynaptique : humeur
$\beta 1$	Action sur le COEUR +++ → Inotrope + (↑ contraction) → Chronotrope + (↑ fréquence cardiaque) → Dromotrope + (↑ conduction atrio-ventriculaire) → Bathmotrope + (↑ excitabilité)	
$\beta 2$	Action sur les MUSCLES LISSES +++ (DILATATION) - Postsynaptiques : vasodilatation, bronchodilatation, ↓ contractions utérines, relaxation digestive et stimulation cardiaque (mais moins que $\beta 1$) -Présynaptiques : ↑ libération Nad	Surtout, en présynaptique : ↑ libération de Nad → Effet antidépresseur +++
$\beta 1, \beta 2$	Action sur le foie, le tissu adipeux → augmentation de la glycolyse hépatique, de la sécrétion de rénine, de la lipolyse, de la production d'humeur aqueuse dans l'œil.	

La différence majeure entre les effets des récepteurs α et β se trouve au niveau du muscle lisse. Les récepteurs $\beta 2$ permettent l'augmentation de l'AMPc donc empêche la contraction du muscle (en bloquant la myosine kinase)→vasodilatation. Les récepteurs $\alpha 2$ diminuent l'AMPc (donc permet contraction du muscle) mais pas de façon suffisante donc vasoconstriction moins importante.

L'acétylcholine et ses récepteurs se trouvent dans le SNA (périphérie) et le SNC

a. Les récepteurs muscariniques

	Effets muscariniques
M1	Effets ganglionnaires : - Neurone post-ganglionnaire Σ et para Σ = effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique - Neurone post-ganglionnaire Σ = inhibe la libération de son neurotransmetteur (CTC)
M2	Effets cardiaques : - Innervation cholinergique oreillettes > ventricules - Bradycardie (hyperpolarisation : K+)

	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ conduction Auriculo-Ventriculaire - ↓ force de contraction (↓ Ca⁺⁺) des oreillettes <p>Effets vasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'innervation cholinergique mais récepteurs muscariniques (endothélium) - Vasodilatation (si endothélium intact): libération EDRF (=NO) - Vasoconstriction paradoxale si endothélium athéromateux
M3	<p>Effets sur les m. lisses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intestinal= ↑ des contractions péristaltiques - Bronchique= bronchoconstriction - Vésical= ↑ tonus m. Détrusor + relâchement sphincter : miction <p>Effets sur les sécrétions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ sécrétions digestives (salivaires), bronchiques, sudoripares, lacrymales <p>Effets sur l'œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myosis= facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse= ↓ pression et meilleure accommodation

Les récepteurs muscariniques M1 et M2 ont des effets centraux pas bien connus. En effet on pense que les récepteurs **M1** ont des **effets excitateurs** (dépolariation) et les **M2** ont des **effets inhibiteurs** (hyperpolarisation)

b. Les récepteurs nicotiniques

Au niveau des ganglions du SNA :	Au niveau neuromusculaire	Au niveau SNC
-transmission interneuronale avec dépolariation de la fibre postganglionnaire	-action sélective sur la jonction neuromusculaire -assure la transmission neuromusculaire -inhibe les contractions musculaires consécutives = « bloc par dépolariation »	- impliqué dans l'éveil, apprentissage - déficience cholinergique → Maladie d'Alzheimer

V. Les agonistes antagonistes

Il y a les médicaments **sympathicomimétiques directs** (SD) et **sympathomimétiques indirects** (SI) pour les agonistes adrénergiques et **cholinomimétiques directs** (CD) et **indirects** (CI) pour les agonistes cholinergiques.

- Agoniste avec **un effet direct** sur le récepteur.
- Agoniste avec **un effet indirect**

Agonistes adrénergiques

SD

- Noradrénaline → HTA
- Adrénaline→vasoconstriction, bronchodilatatrice
- Agoniste α1→vasoconstriction, contraction utérine
- Agoniste α2→hypotenseurs centraux
- Agoniste β2→ Dilatation des bronches
- Agoniste β1→stimulation cardiaque

SI :

Amphétamine/Cocaïne

Méthylphédinate→stimulants de la vigilance

Antagonistes adrénergiques

-α1 et β1 bloquants principalement→ diminue FC

TA

Agonistes cholinergiques

CD : Nicotine→ stimule Rc N mais paralyse à fortes doses

CI : Anti cholinestérase (carbamates + organophosphates)→ faux substrats, empêche dégradation de l'Ach

Antagonistes cholinergiques

-Cholinolytiques→réduisent les effets de l'Ach

-**Atropine** (+++)→ **inhibiteur compétitif des Rc muscariniques, induit une tachycardie, bronchodilatation, mydriase, rétention urinaire, antispasmodiques**

-Curares→inhibiteur de la transmission neuromusculaire

-Les acétylcholinocompétitifs