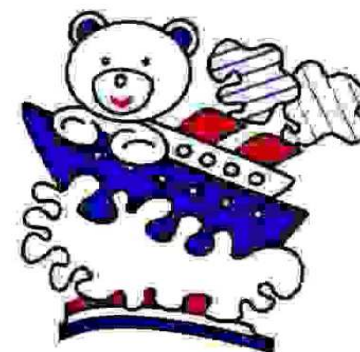




université

**PARIS**  
PARIS 7  
**DIDEROT**



Centre hospitalo-universitaire  
**Robert-Debré**

# RECEPTEURS ADRENERGIQUES ET CHOLINERGIQUES

Florentia Kaguelidou, Pharmacologie Clinique Pédiatrique, CIC1426, Hôpital Robert Debré

UE3 - L2, février 2016

## A. SYSTEME NERVEUX VEGETATIF (SNV)

# 1. Définitions

---

- ▶ Système de contrôle: **SNC + SNP**
- ▶ SNC: cerveau + moelle épinière
- ▶ SNP:
  - ▶ Somatique:
    - ▶ perception *monde environnant*
    - ▶ réponse *volontaire*
  - ▶ Végétatif (+ système endocrinien): → homéostasie
    - ▶ contrôle *monde intérieur*
    - ▶ fonctionnement *autonome*



## 2. Organisation du SNV

---

### 3 éléments principaux:

- ▶ Branches afférentes (fibres sensibles)
- ▶ Centres: hypothalamus, tronc cérébral, moelle épinière
- ▶ Branches efférentes
  - ▶ Système sympathique (adrénergique): **SN $\Sigma$**
  - ▶ Système parasympathique (cholinergique): **SNpara $\Sigma$**
  - ▶ Système ni adrénergique ni cholinergique (NANC): SNE



### 3. Anatomie du SN sympathique

---

= système orthosympathique

- ▶ Fibres pré-ganglionnaires
  - ▶ nerfs spino-thoraciques et lombaires
- ▶ Ganglions végétatifs
  - ▶ 2 chaînes para-vertébrales +++
  - ▶ gg pré-vertébraux
  - ▶ médullosurrénale +
- ▶ Fibres post-ganglionnaires → *tissu effecteur*:
  - ▶ *muscles lisses, vaisseaux, viscères, glandes endocrines et exocrines*



## 4. Anatomie du SN parasymphathique

---

- ▶ Fibres préganglionnaires → ganglions → fibres postganglionnaires → *tissu effecteur*
  
- ▶ Tronc cérébral:
  - ▶ nerfs crâniens II → gg ciliaire → *yeux*
  - ▶ VII → gg sous-maxillaire → *glandes lacrymales, salivaires*
  - ▶ IX → gg otique → *glandes parotides*
  - ▶ X → 75% des fibres paraΣ → *thorax + organes abdominaux*
  
- ▶ Région sacrée de la ME:
  - ▶ 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> racine spinale sacrées → gg pelviens → *côlon, rectum, vessie, extrémité inf. de l'urètre, OGE*



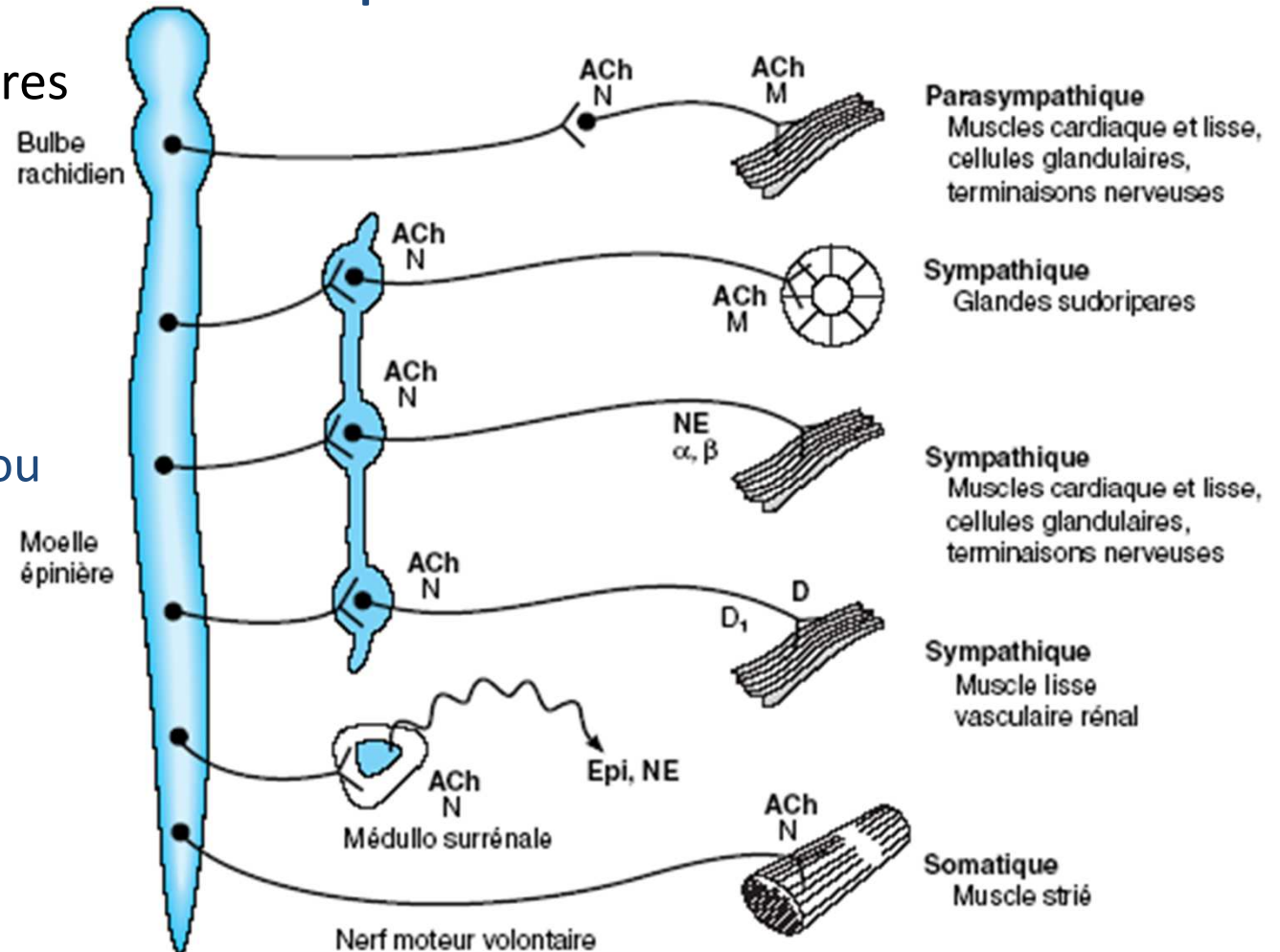
## 5. Médiateurs du SNΣ et paraΣ

### ▶ Fibres pré-ganglionnaires

- ▶ Acétylcholine (ACh)

### ▶ Fibres post-ganglionnaires

- ▶ Noradrénaline (NA) ou norépinéphrine (NE) +++
- ▶ Adrénaline (épinéphrine)
- ▶ Dopamine
- ▶ ACh



**Figure 6-1.** Schéma comparant certaines particularités anatomiques et de neurotransmission des nerfs moteurs autonomes et somatiques. Seules les substances médiatrices essentielles sont indiquées. Les ganglions parasymphatiques ne sont pas indiqués car la plupart sont dans, ou près, de la paroi de l'organe innervé. Notez que certaines fibres sympathiques post-ganglionnaires libèrent de l'acétylcholine ou de la dopamine plutôt que de la norépinéphrine. La médullo-surrénale, un ganglion sympathique modifié, reçoit des fibres pré-ganglionnaires sympathiques et libère de l'épinéphrine (adrénaline) et de la norépinéphrine (noradrénaline) dans le sang. (ACh, acétylcholine ; D, dopamine ; Epi, épinéphrine ; NE, norépinéphrine (noradrénaline) ; N, récepteurs nicotiques ; M, récepteurs muscariniques).

## 6. Conséquences d'une activation sympathique

- ▶ État d'activité élevée:
  - ▶ Fuite
  - ▶ Combat
  - ▶ Situations de stress
- ▶ Système « ergotrope »

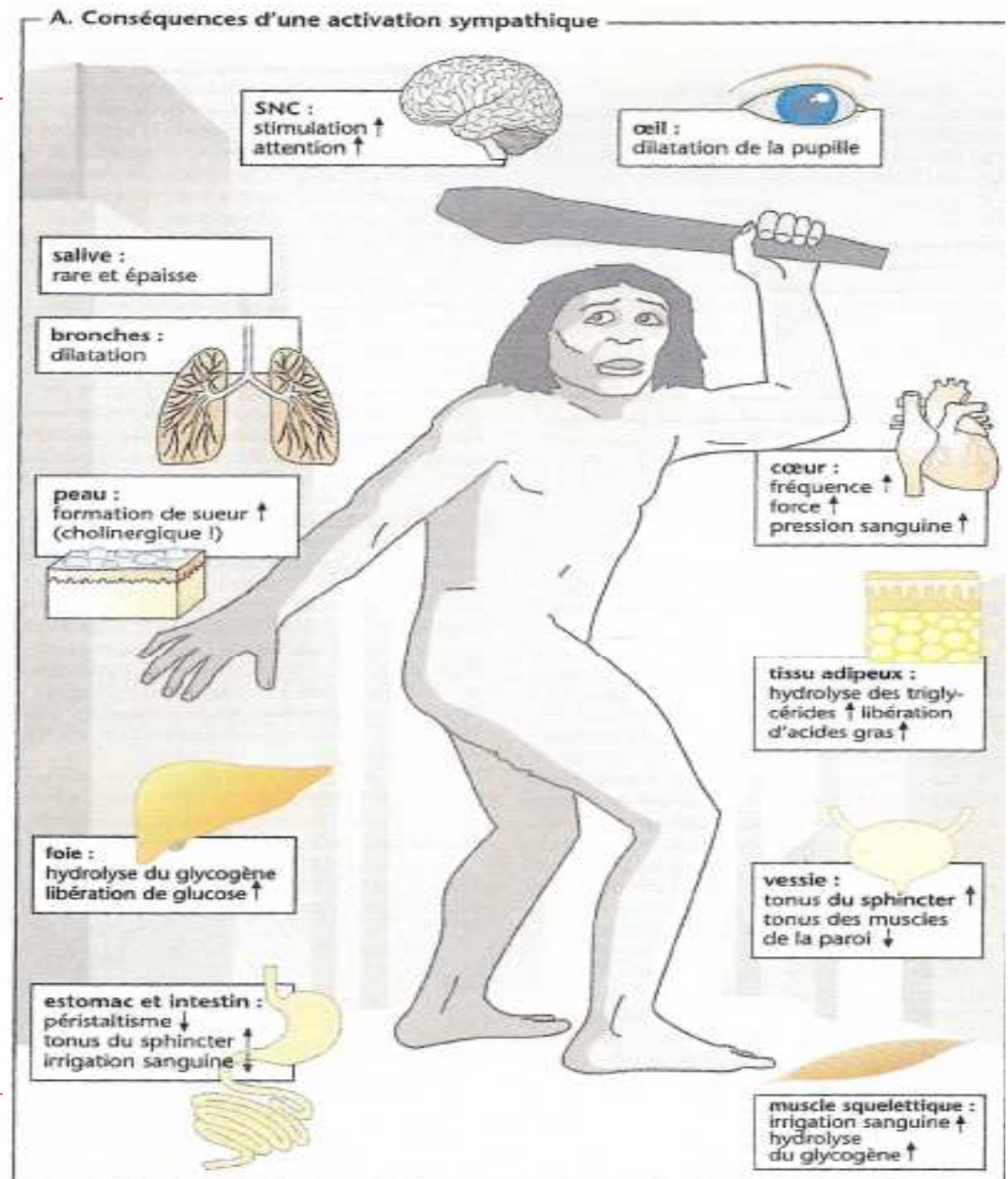


Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition



# 7. Conséquences d'une activation parasympathique

- ▶ État de repos:
  - ▶ Absorption (digestion)
  - ▶ Stockage d'énergie
- ▶ Système « trophotrope »

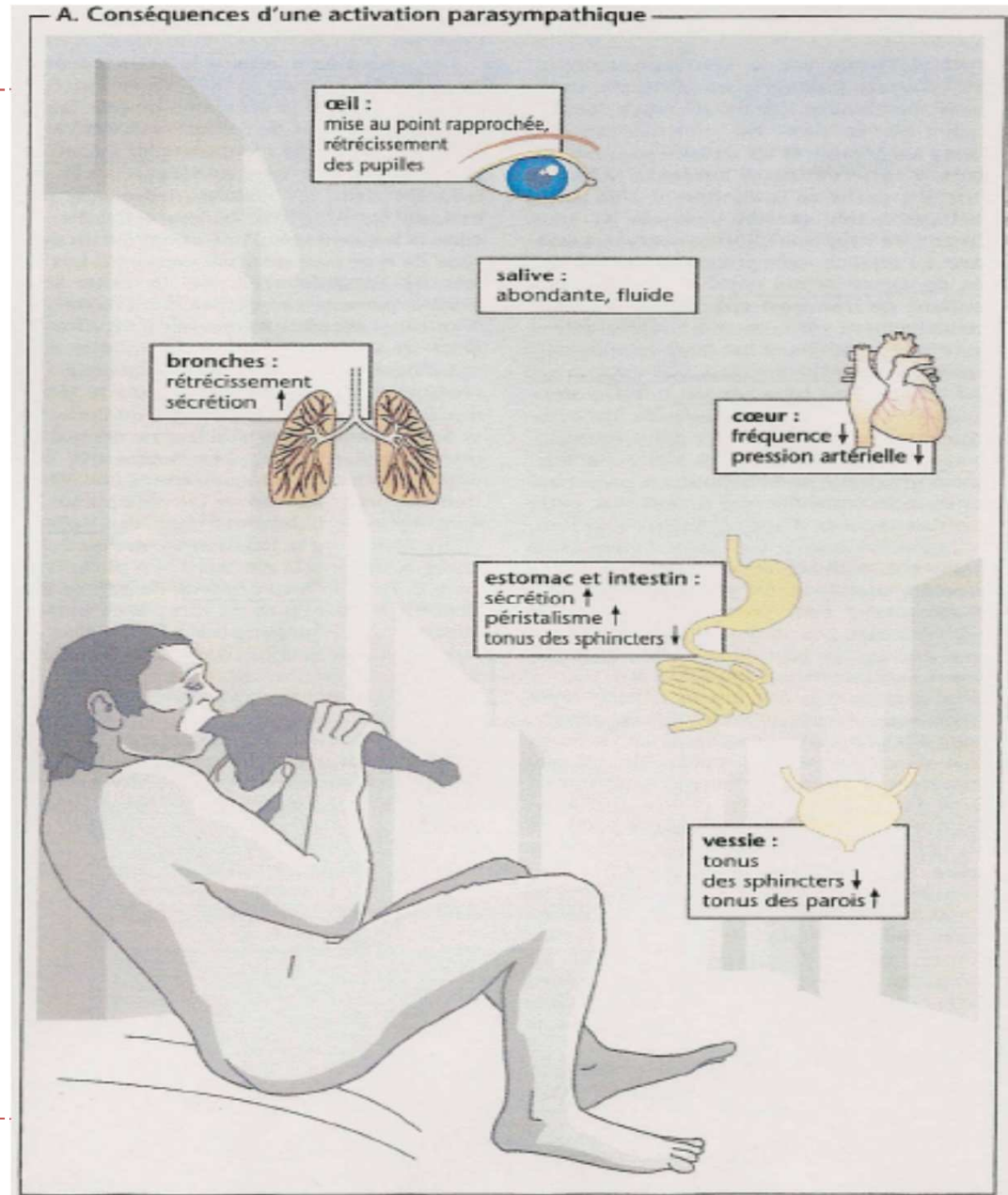


Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition

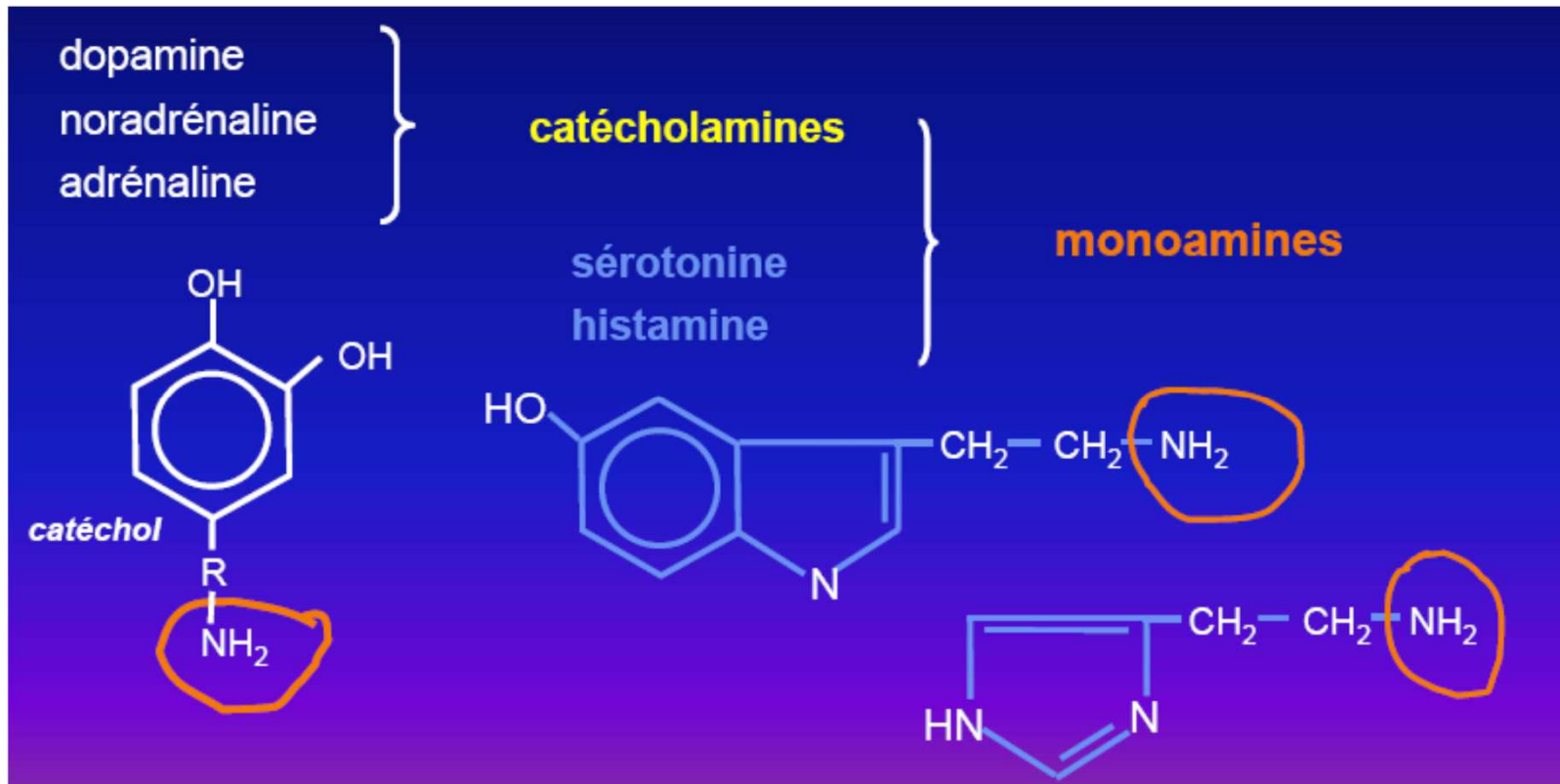


## B. LES NEUROTRANSMETTEURS

# Catécholamines

# 3 neurotransmetteurs adrénrgiques

- Noyau catéchol + une fonction amine (= monoamines)



# Synthèse

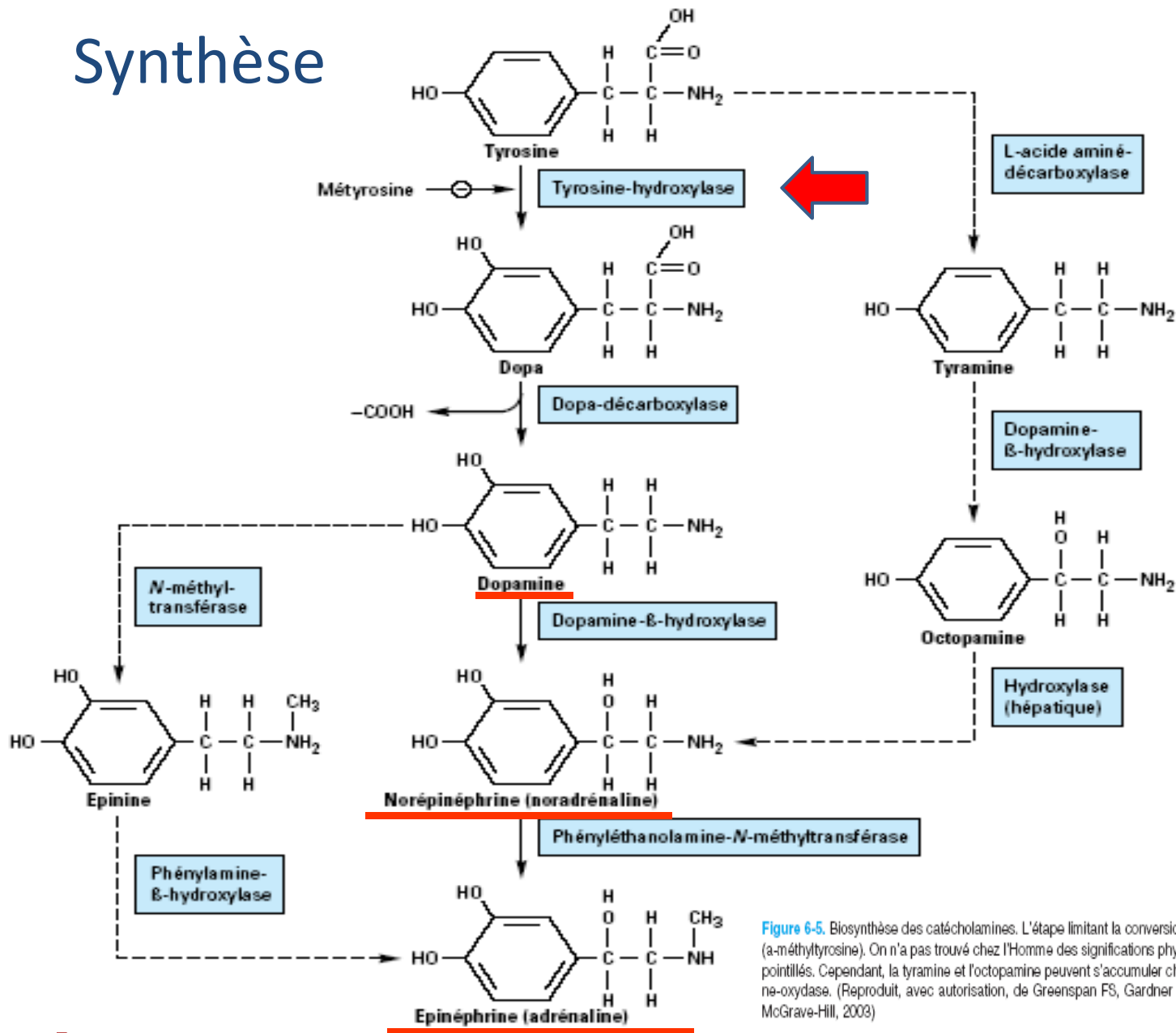
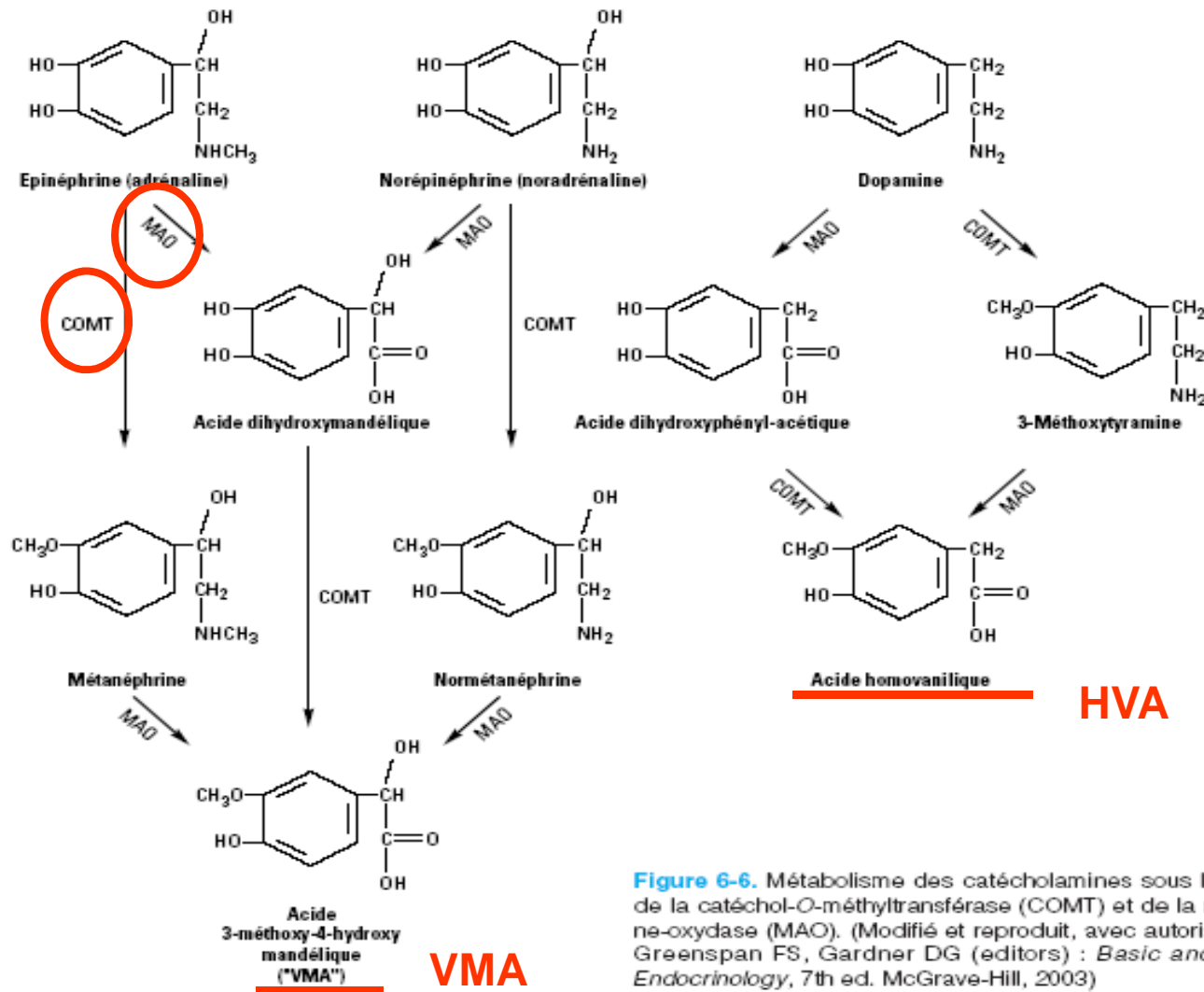


Figure 6-5. Biosynthèse des catécholamines. L'étape limitant la conversion de tyrosine en dopa peut être inhibée par la métyrosine (α-méthyltyrosine). On n'a pas trouvé chez l'Homme des significations physiologiques aux autres voies indiquées par les flèches en pointillés. Cependant, la tyramine et l'octopamine peuvent s'accumuler chez les malades traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. (Reproduit, avec autorisation, de Greenspan FS, Gardner DG (éditeurs) : *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003)

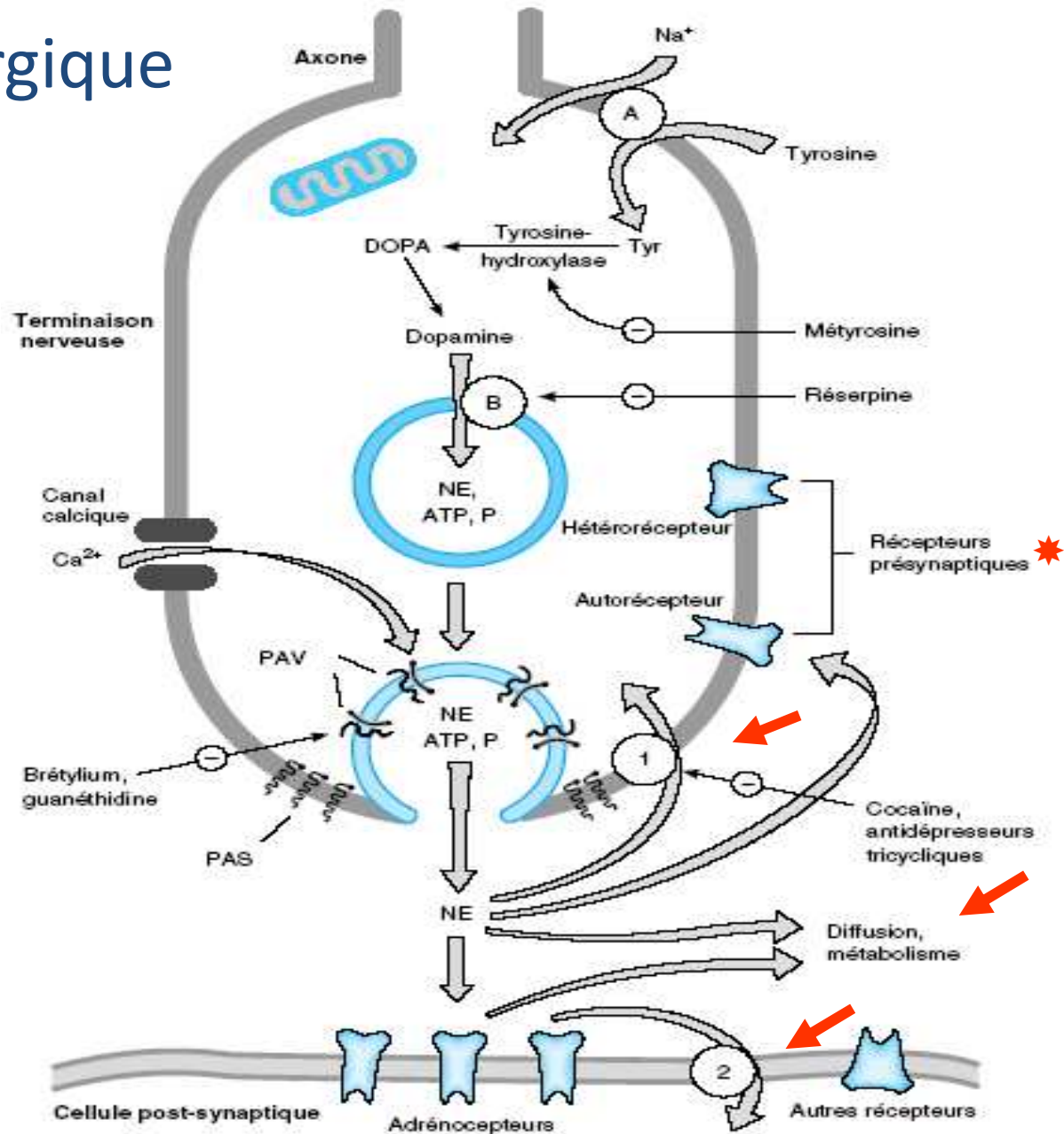
# Catabolisme



**Figure 6-6.** Métabolisme des catécholamines sous l'influence de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et de la monoamine-oxydase (MAO). (Modifié et reproduit, avec autorisation, de Greenspan FS, Gardner DG (editors) : *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003)

# Synapse adrénergique

**Figure 6-4.** Représentation schématique d'une jonction noradrénergique globale (non à l'échelle). La tyrosine est transportée dans la terminaison noradrénergique ou la varicosité par un transporteur dépendant du sodium (A). La tyrosine est convertie en dopamine (voir la figure 6-5 pour les détails), qui est transportée dans la vésicule par un transporteur (B) qui peut être bloqué par la réserpine. Le même transporteur transporte également la norépinéphrine (noradrénaline) et plusieurs autres amines dans ces granules. La dopamine est convertie en norépinéphrine dans la vésicule par la dopamine  $\beta$ -hydroxylase. La libération du transmetteur survient quand un potentiel d'action ouvre les canaux calciques liés au potentiel et augmente le calcium intracellulaire. La fusion des vésicules avec la surface membranaire entraîne l'expulsion de la norépinéphrine, des co-médiateurs et de dopamine  $\beta$ -hydroxylase. La libération peut être bloquée par des médicaments comme la guanéthidine et le brétylium. Après sa libération, la norépinéphrine diffuse hors de la fente ou est transportée dans le cytoplasme des terminaisons (capture 1 [1], bloquée par la cocaïne, les antidépresseurs tricycliques) ou dans la cellule post-synaptique (capture 2 [2]). Des récepteurs de régulation sont présents sur la terminaison présynaptique. (PAS, protéines associées au synaptosome ; PAV, protéines membranaires associées à la vésicule)



# Recapture 1 et 2

---

- ▶ Recapture 1 (*re-uptake 1*):
  - ▶ Dans la terminaison nerveuse pré-synaptique pour y être
    - ▶ soit dégradée par la MAO
    - ▶ soit re-stockée (faible partie)
- ▶ Recapture 2 (*re-uptake 2*):
  - ▶ Dans la cellule cible (p.e. *muscle lisse*)
    - ▶ dégradation





# Distribution tissulaire

---

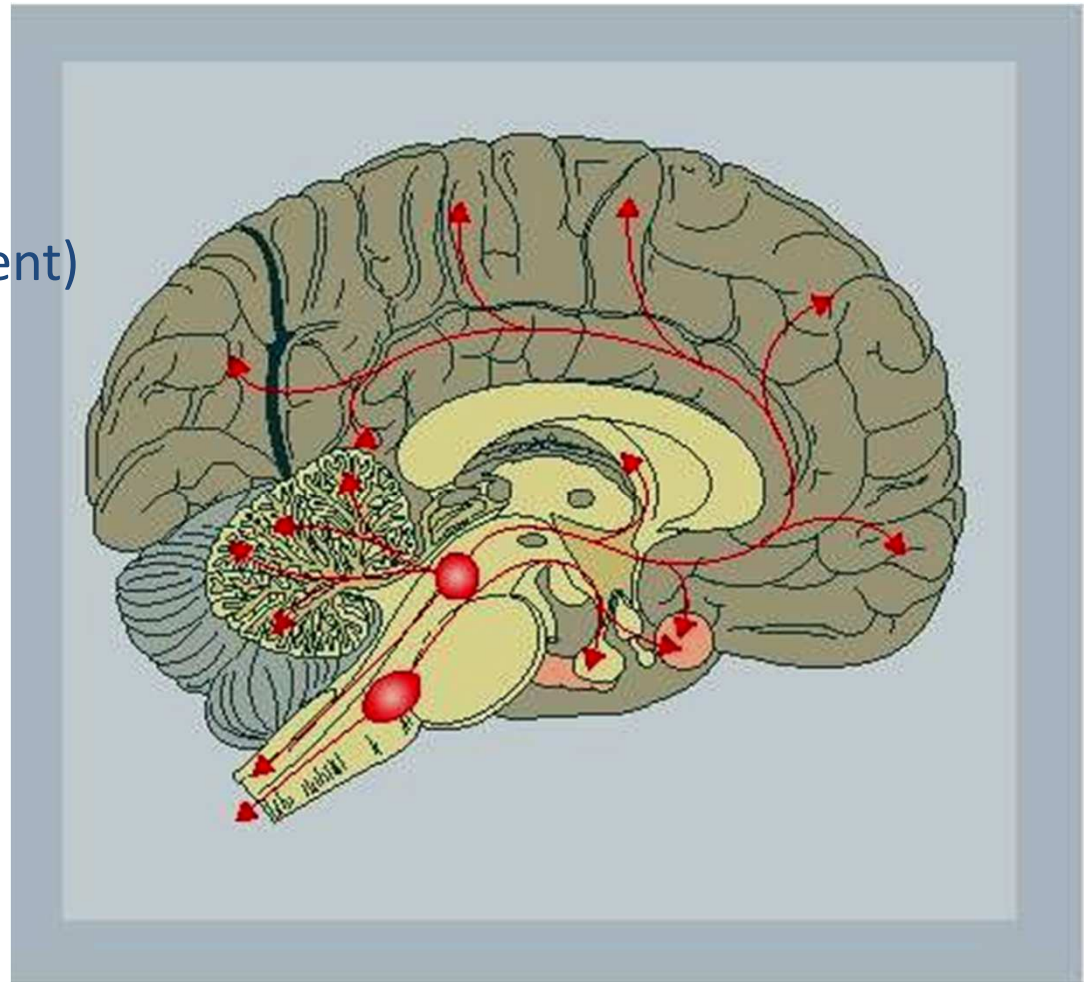
- ▶ Noradrénaline +++
  - ▶ Système nerveux périphérique+++
  - ▶ SNC
  
- ▶ Adrénaline
  - ▶ Médullosurrénale+++
  - ▶ SNC
  
- ▶ Dopamine
  - ▶ SNC+++
  - ▶ SNP



# Voies Noradrénergiques (SNC)

---

- ▶ Locus coeruleus
- + Protuberance annulaire
  - ▶ Système limbique (émotions, comportement)
- ▶ NA joue un rôle dans
  - ▶ Cycle veille-sommeil
  - ▶ Vigilance, états d'alerte
  - ▶ Emotions, troubles affectifs (dépression)
  - ▶ Apprentissage + mémorisation



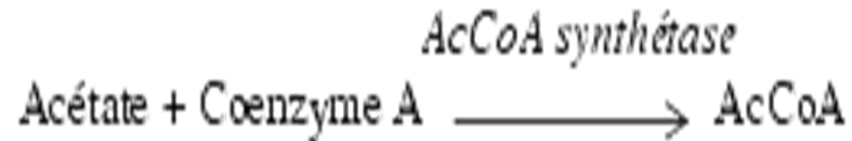
Acétylcholine

# Synthèse

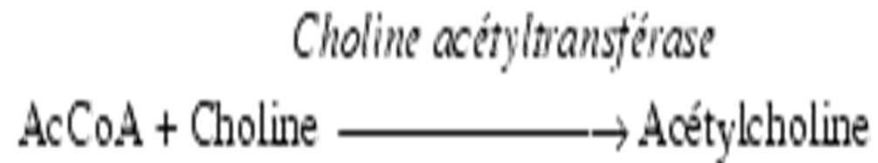
---

► En 2 étapes:

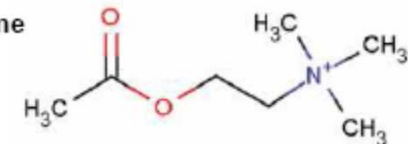
1. synthèse de l'acétyl-Coenzyme A (AcCoA)



2. synthèse de l'acétylcholine



acétyl choline



- Choline= exogène (alimentaire) + endogène (à partir de la glycine)



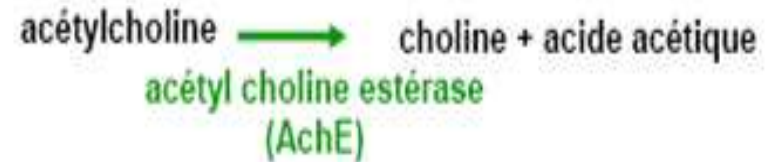
# Catabolisme

---

2 types de cholinestérases: hydrolysent l'Ach rapidement → activité fugace, pas d'Ach circulante

## 1. Acétylcholinestérase

- ▶ tissu nerveux, globules rouges
- ▶ cholinestérase « vraie »



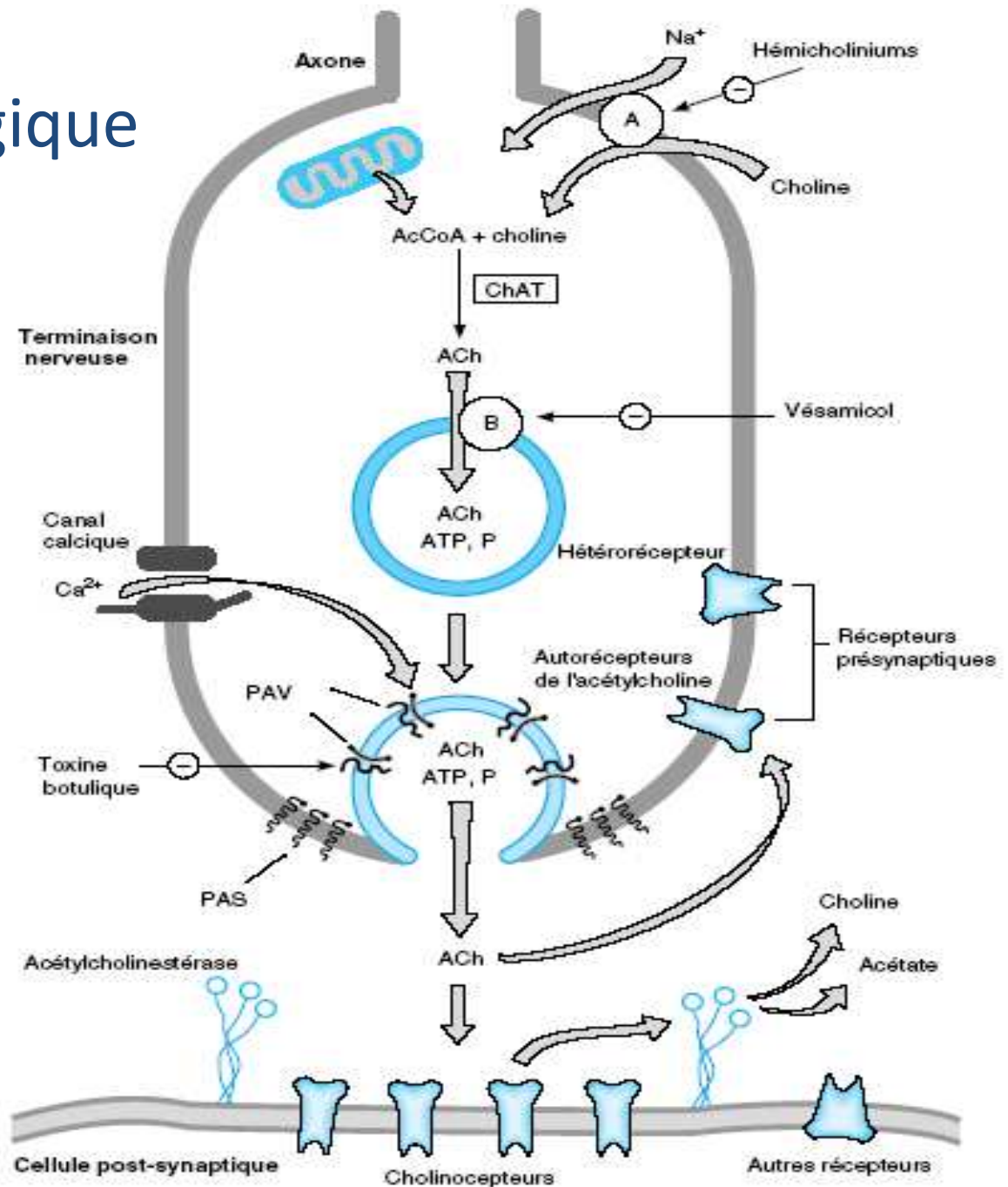
## 2. Butyrylcholinestérase

- ▶ cœur, plasma, foie
- ▶ « pseudo-cholinestérase »



# Synapse cholinergique

**Figure 6-3.** Illustration schématique d'une jonction cholinergique généralisée (non à l'échelle). La choline est transportée dans la terminaison nerveuse présynaptique par un transporteur dépendant du sodium (A). Ce transporteur peut être inhibé par les produits du type hémicholinium. L'ACh est transportée dans les vésicules de stockage par un deuxième transporteur (B) qui peut être inhibé par le vésamicol. Les peptides (P), l'ATP et le protéoglycane sont également stockés dans les vésicules. La libération des transmetteurs survient quand des canaux calciques liés au potentiel de la terminaison synaptique sont ouverts, permettant l'influx de calcium. L'augmentation qui en résulte du calcium intracellulaire entraîne la fusion des vésicules avec la surface membranaire et l'expulsion par exocytose de l'ACh et des co-transmetteurs dans la fente synaptique. Cette étape est bloquée par la toxine botulique. La fin de l'action de l'acétylcholine intervient en raison de son métabolisme par l'enzyme acétylcholinestérase. Le récepteur se trouvant sur la terminaison nerveuse présynaptique régule la libération du transmetteur. (PAS, protéines associées au synaptosome ; PAV, protéines membranaires associées à la vésicule)



# Distribution tissulaire

---

- ▶ SNC

- ▶ cerveau, moelle, nerfs

- ▶ SNP végétatif

- ▶ Relais ganglionnaires para $\Sigma$  et ortho $\Sigma$
- ▶ Terminaisons para $\Sigma$  (ortho $\Sigma$ : uniquement glandes sudorales)

- ▶ SNP somatique

- ▶ Terminaisons présynaptiques de la jonction neuromusculaire (JNM)

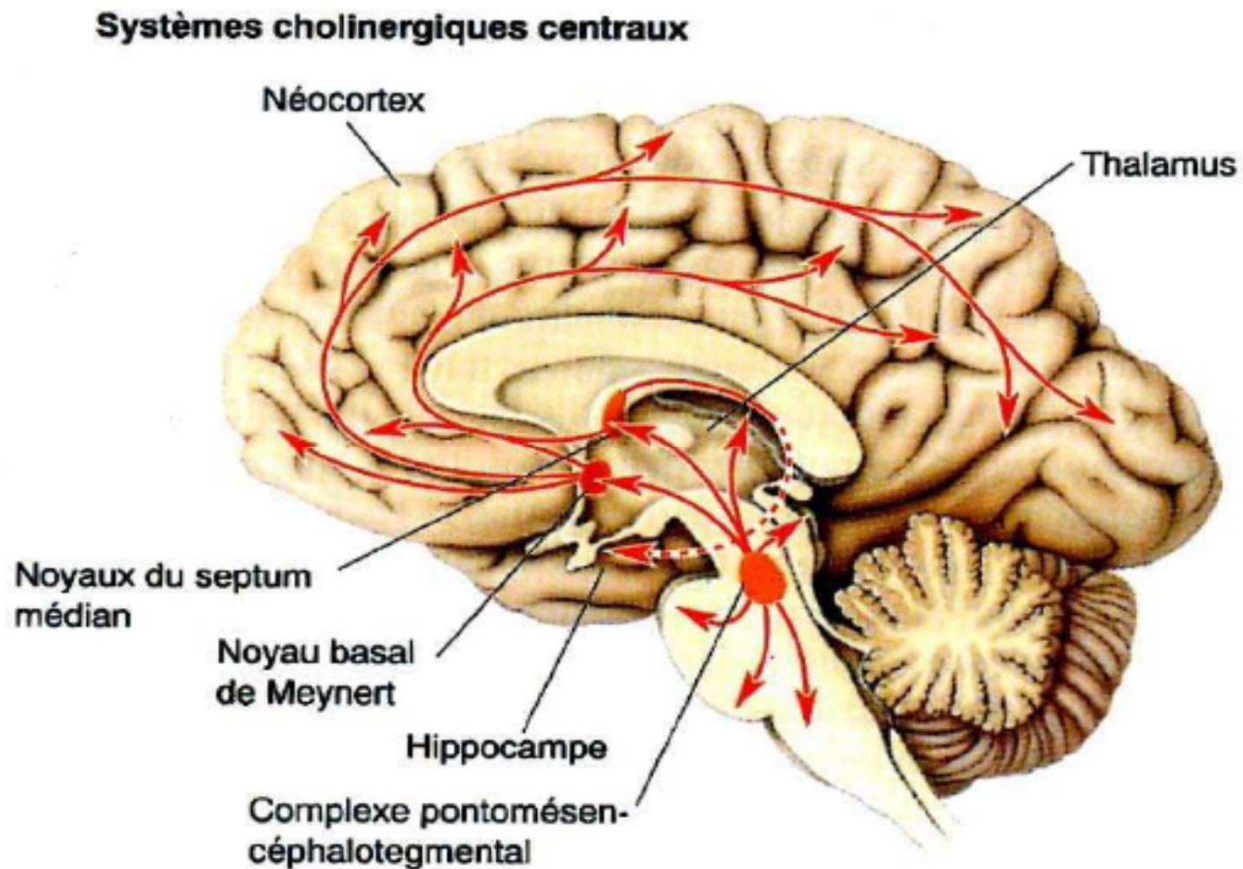


# Distribution tissulaire

---

## ▶ SNC

- ▶ fonctions cognitives, coordination du mouvement





## C. LES RECEPTEURS

# Récepteurs Adrénérgiques

## a. Sous-types + mécanisme moléculaire (1)

---

### ▶ Adrénocepteurs alpha

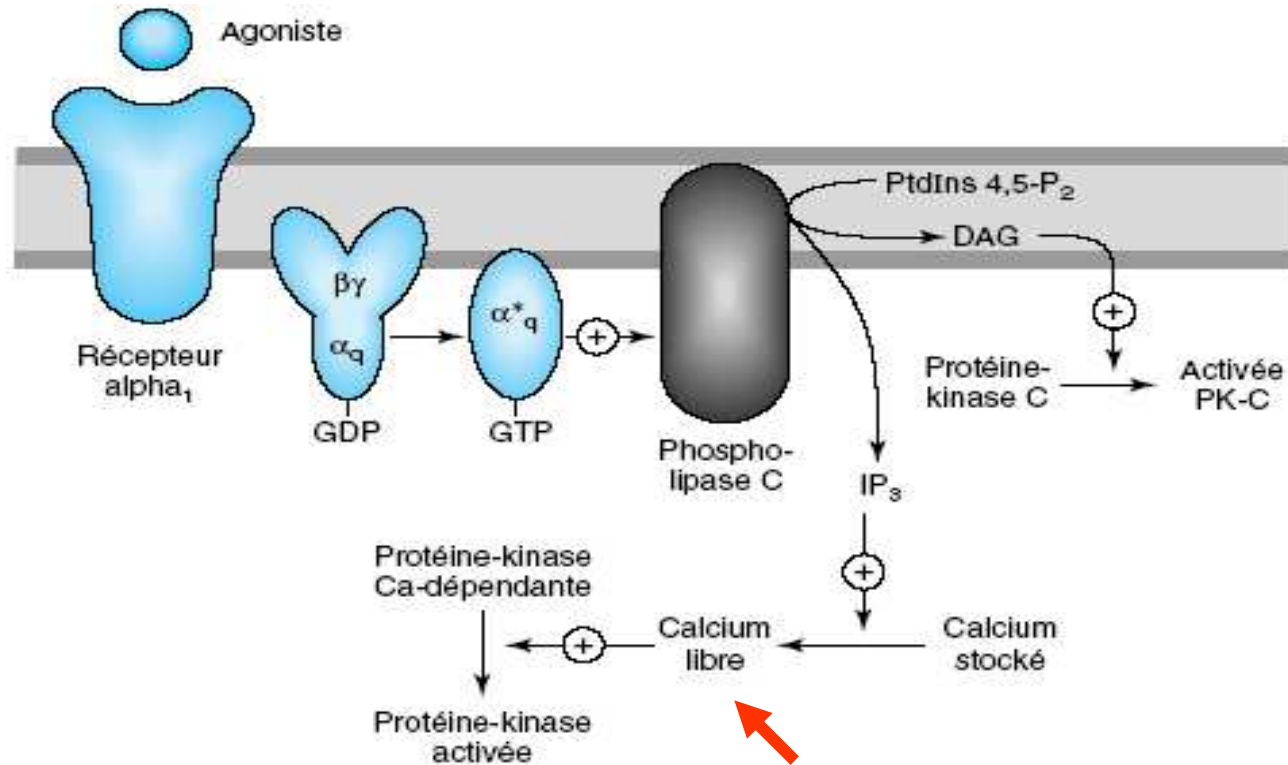
- ▶ 2 sous-types:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$
- ▶  $\alpha_1 \rightarrow$  protéine Gq  $\rightarrow$  activation phospholipase C
- ▶  $\alpha_2 \rightarrow$  protéine Gi  $\rightarrow$  inhibition adénylyl-cyclase

### ▶ Adrénocepteurs bêta

- ▶ 3 sous-types:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$
- ▶  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3 \rightarrow$  protéine Gs  $\rightarrow$  activation adénylyl-cyclase

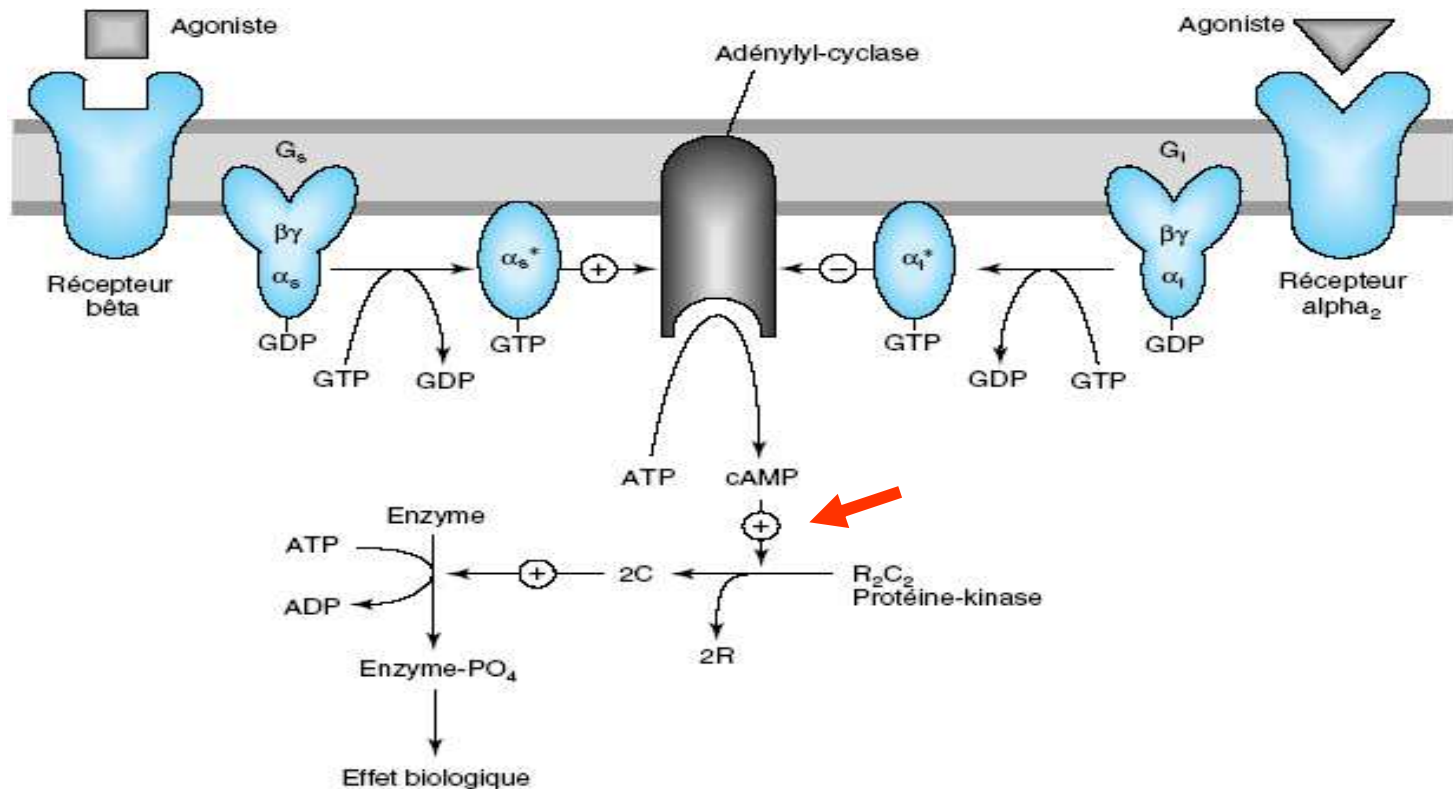


# Mécanisme moléculaire R. $\alpha_1$



**Figure 9-1.** Production des effets  $\alpha_1$ . On pense que la stimulation des adrénorécepteurs  $\alpha_1$  par les catécholamines entraîne l'activation d'une protéine de couplage  $G_q$ . Cette protéine G active l'effecteur, une phospholipase C, qui entraîne la libération d'IP<sub>3</sub> (1,4,5-triphosphate d'inositol) et de diacylglycérol (DAG) à partir du 4,5-biphosphate de phosphatidyl-inositol (4,5P<sub>2</sub> PtdIns). L'IP<sub>3</sub> stimule la libération des stocks de calcium (Ca) séquestrés, entraînant une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium. Le calcium peut alors activer des protéines-kinases dépendant du calcium, qui à leur tour phosphorylent leurs substrats. Le DAG active la protéine-kinase C. Voir texte pour les autres effets de l'activation de l'adrénorécepteur  $\alpha_1$ .

# Mécanisme moléculaire R. $\alpha_2$ + bêta

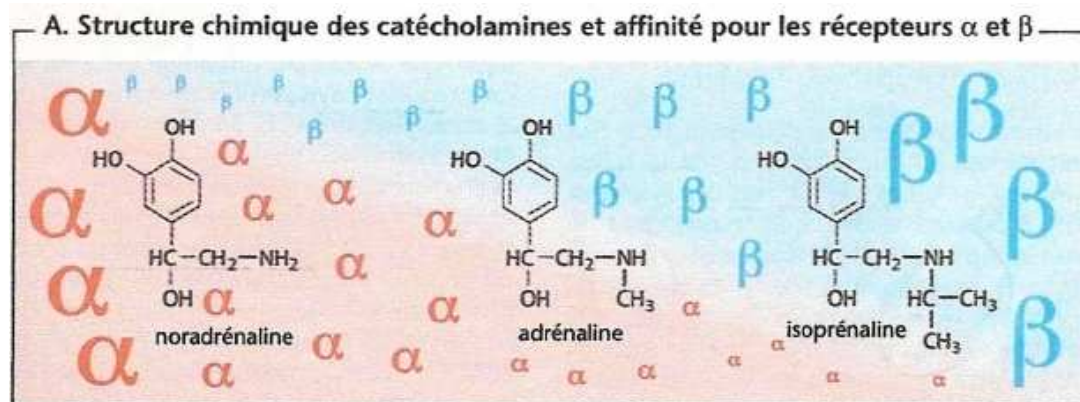


**Figure 9-2.** Activation et inhibition de l'adénylyl-cyclase par des agonistes qui se lient aux récepteurs des catécholamines. La liaison aux adrénorecepteurs stimule l'adénylyl-cyclase (AC) en activant la protéine G stimulatrice, G<sub>s</sub>, ce qui entraîne la dissociation de sa sous-unité alpha chargée du GTP ([1]) ; cette sous-unité  $\alpha_s$  active directement l'AC, entraînant une augmentation de la vitesse de synthèse de l'AMPc ([2]). Les ligands de l'adrénorecepteur  $\alpha_2$  inhibent l'adénylyl-cyclase en provoquant la dissociation de la protéine G inhibitrice, G<sub>i</sub>, en ses sous-unités ; c'est-à-dire, une sous-unité  $\alpha_i$  chargée du GTP et une sous-unité  $\beta$ - $\gamma$ . Le mécanisme par lequel ces sous-unités inhibent l'AC est incertain. L'AMPc inhibe la sous-unité régulatrice (R) de la protéine-kinase dépendant de l'AMPc, entraînant la libération ([4]) des sous-unités catalytiques actives (C) qui phosphorylent des substrats protéiques spécifiques et modifient leur activité. Ces unités catalytiques phosphorylent aussi la protéine sur laquelle se fixe l'élément de réponse de l'AMPc (CREB), qui modifie l'expression du gène. Voir le texte pour les autres actions des adrénorecepteurs  $\beta$  et  $\alpha_2$ .

## b. Relation structure - activité

---

- ▶ Les 2 -OH sont indispensables pour l'affinité R  $\alpha$  et  $\beta$
- ▶ Une substitution sur l'azote =  $\searrow$  affinité  $\alpha$ ,  $\nearrow$  affinité  $\beta$



**Mais:**

- ▶ Les -OH  $\searrow$  caractère lipophile:
  - ▶  $\searrow$  absorption intestinale
  - ▶ Pas de passage BHE!

→ choix de la molécule est un compromis entre biodisponibilité et affinité

---

Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition

## c. Localisation: adrénoccepteurs

- ▶ La proportion des récepteurs varie selon les tissus
- ▶  $\alpha_1$  → postsynaptiques (m. lisse)
- ▶  $\alpha_2$  → postsynaptiques (SNC)  
+ présynaptiques
- ▶  $\beta_1$  → postsynaptiques (cœur)
- ▶  $\beta_2$  → postsynaptiques (m.lisse)  
+ présynaptiques
- ▶  $\beta_3$  → postsynaptiques (t. adipeux)

Type	Tissu	Actions
$\alpha_1$	La plupart des muscles lisses vasculaires (innervés).	Contraction.
	Muscle pupillaire dilatateur.	Contraction (dilata la pupille).
	Muscle lisse pilomoteur.	Hérisse le poil.
	Prostate.	Contraction.
	Cœur.	Augmente la force de contraction.
$\alpha_2$	Adrénoccepteurs 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).
$\beta_1$	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
	Cœur.	Augmente la force et la fréquence de la contraction.
$\beta_2$	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
	Muscles lisses respiratoire, utérin et vasculaire.	Entraîne le relâchement du muscle lisse.
	Muscle squelettique.	Favorise le captage du potassium.
$\beta_3$	Foie de l'Homme.	Active la glycogénolyse.
	Adipocytes.	Active la lipolyse.

# Récepteurs Cholinergiques

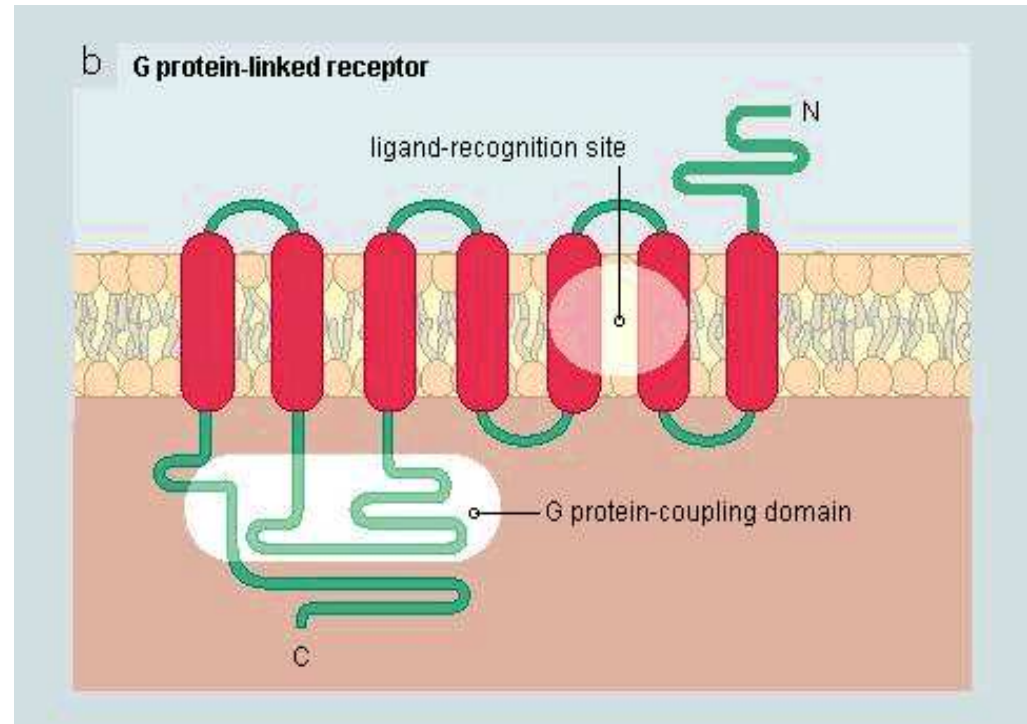


## a. Sous-types + mécanisme moléculaire (1)

---

### 1. Rc muscariniques

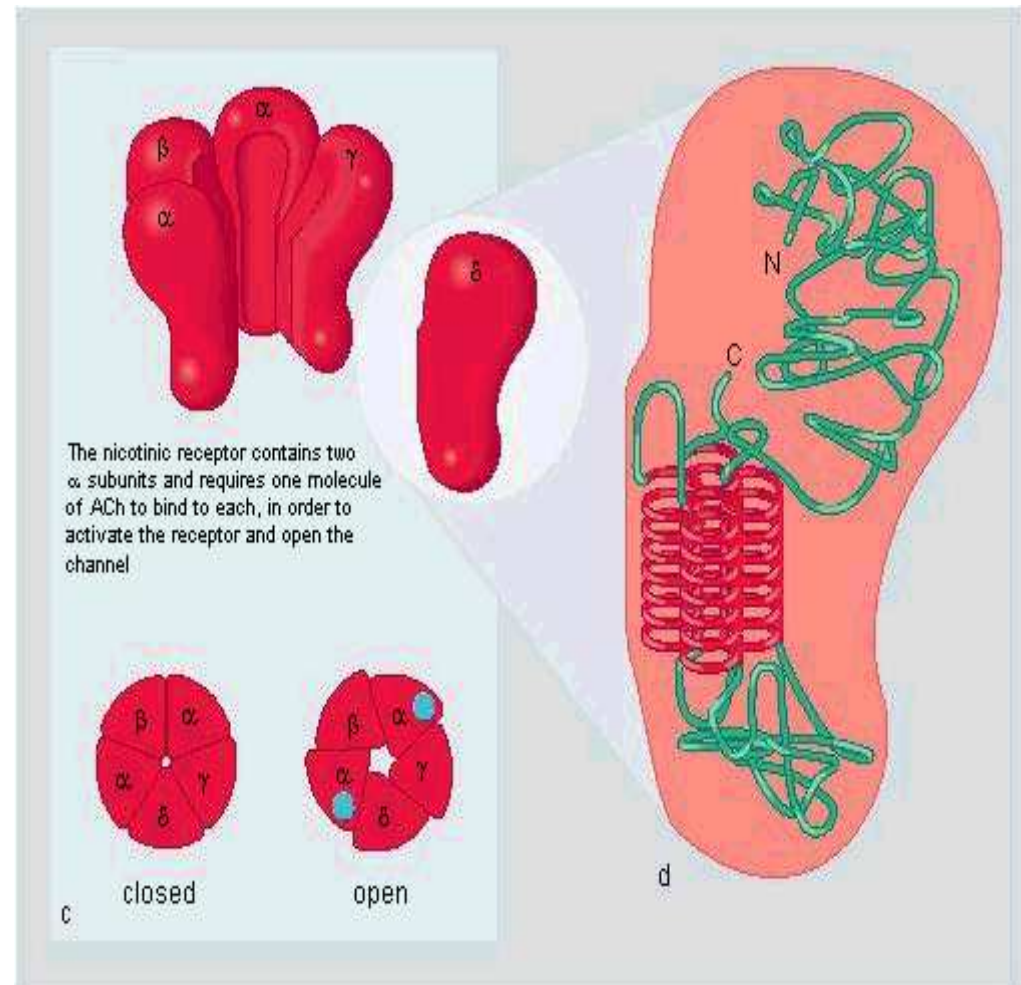
- ▶ Stimulés par la muscarine
- ▶ Sous-types: **M<sub>1</sub>**, **M<sub>2</sub>**, **M<sub>3</sub>**  
M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>
- ▶ **M<sub>1</sub>**, **M<sub>3</sub>**, M<sub>5</sub> → protéine G → phospholipase C → ↑ Ca<sup>+2</sup>
- ▶ **M<sub>2</sub>**, M<sub>4</sub> → protéine G → inhibition adénylyl-cyclase + canaux K<sup>+</sup>  
→ ↓ AMPc + ouverture des canaux K<sup>+</sup> : hyperpolarisation de la mb



## a. Sous-types + mécanisme moléculaire (2)

### 2. Rc nicotiques

- ▶ Activés par la nicotine
- ▶ Sous-types:  $N_N$ ,  $N_M$
- ▶  $N_N$ ,  $N_M$  → canal ionique à réponse rapide →  $\uparrow Na^+$  +  $Ca^{++}$
- ▶ Bloqués par les curares + venins des serpents



## b. Localisation des cholinocepteurs (1)

---

- ▶  $M_1$ 
  - ▶ neurones du SNC (cerveau), neurones postganglionnaires  $\Sigma$  et para $\Sigma$
- ▶  $M_2$ 
  - ▶ Postsynaptiques: cœur, muscle lisse, SNC (cerveau)
  - ▶ Présynaptiques +
- ▶  $M_3$ 
  - ▶ Glandes exocrines, œil
  - ▶ Muscle lisse intestinal, bronchique, endothélium
- ▶  $M_4 \rightarrow$  SNC?
- ▶  $M_5 \rightarrow$  SNC?

Cellules des organes innervés  
par le para $\Sigma$



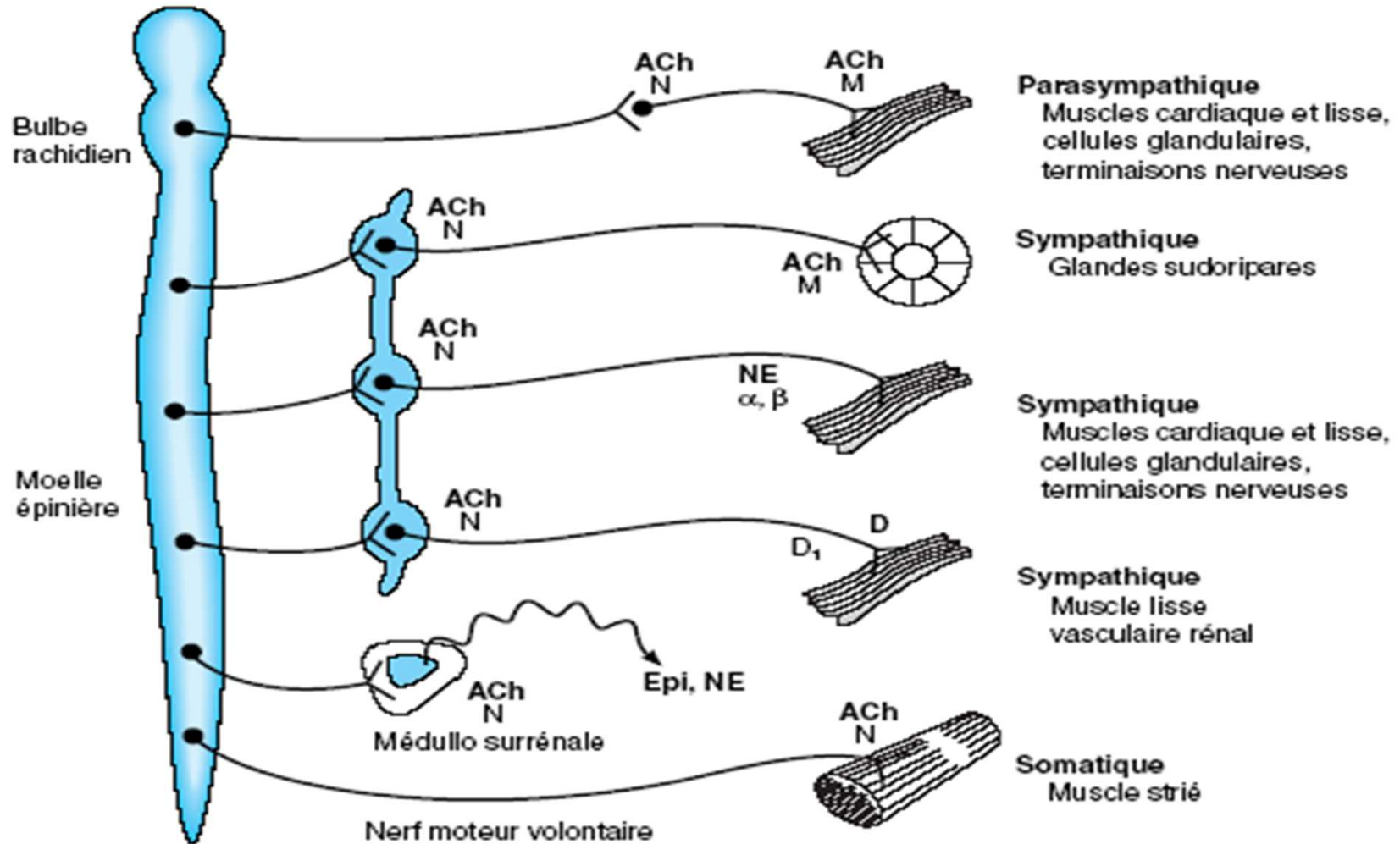
## b. Localisation des cholinoccepteurs (2)

---

- ▶  $N_N$ 
  - ▶ Nerfs post-ganglionnaires de tous les gg du SNA
  - ▶ Neurones SNC (moelle épinière)
  
- ▶  $N_M$ 
  - ▶ JNM du muscle squelettique



## b. Localisation des cholinoccepteurs (résumé)



## c. Sélectivité des récepteurs

---

- ▶ La sélectivité signifie:
  - ▶ qu'un médiateur endogène ou médicament peut activer un sous-groupe de R à des concentrations trop faibles pour activer l'autre sous-groupe
- ▶ La sélectivité n'est jamais absolue  $\neq$  spécificité
  - ▶ toutes les classes des R apparentés peuvent être occupées par un agoniste/antagoniste à des concentrations plus élevées
  - ▶ Selon le type de Rec:
    - ▶ Norépinephrine:  $\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 \gg \beta_2$
    - ▶ Epinephrine:  $\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
  - ▶ Selon la localisation du Rec: ganglion ou JNM
  - ▶ Sélectivité d'organe (p.e. collyre)



## d. Régulation présynaptique

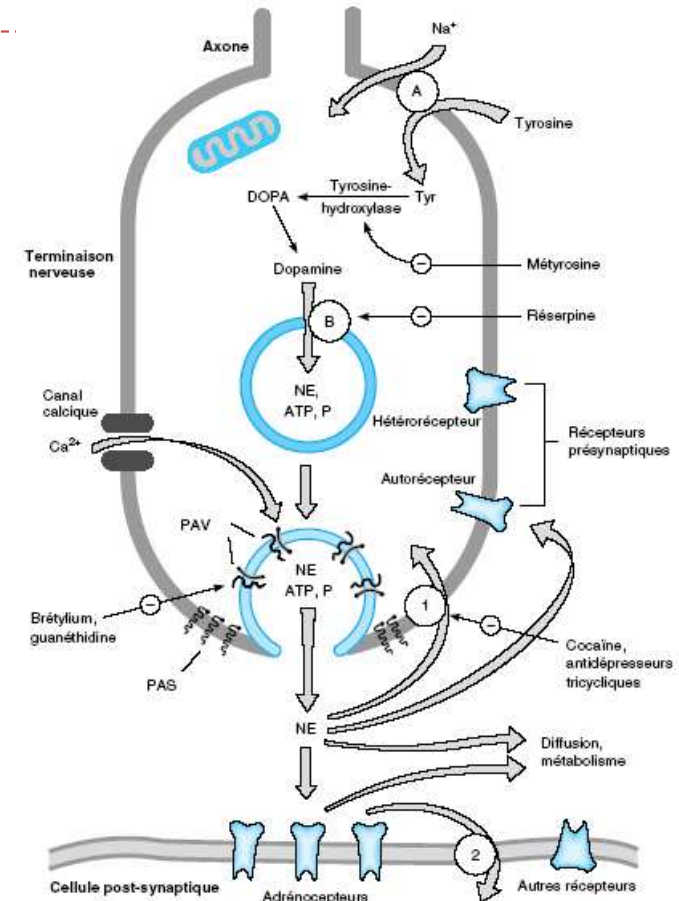
### ▶ Auto-récepteurs:

Rétrocontrôle par le NT

- ▶  $\alpha_2$  présynaptique:  $\searrow$  libération de NA
- ▶  $\beta_2$  présynaptique:  $\nearrow$  libération de NA
- ▶  $M_2$  présynaptique:  $\searrow$  libération d'Ach

### ▶ Hétéro-récepteurs

- ▶ Diverses substances libérées par d'autres terminaisons nerveuses



## e. Régulation postsynaptique

---

- ▶ Le nombre et la fonction des R dépendent:
  - ▶ Âge
  - ▶ Maladie
  - ▶ En réponse à une activation  $\nearrow$  ou  $\searrow$  des R
    - ▶ Désensibilisation des récepteurs induite par hyperstimulation des Rc = internalisation ou  $\searrow$  de synthèse  
→ tolérance, tachyphylaxie
    - ▶ Hypersensibilisation induite par blocage chronique de la transmission ou des Rc =  $\nearrow$  du nb des récepteurs  
→ rebond à l'arrêt du traitement





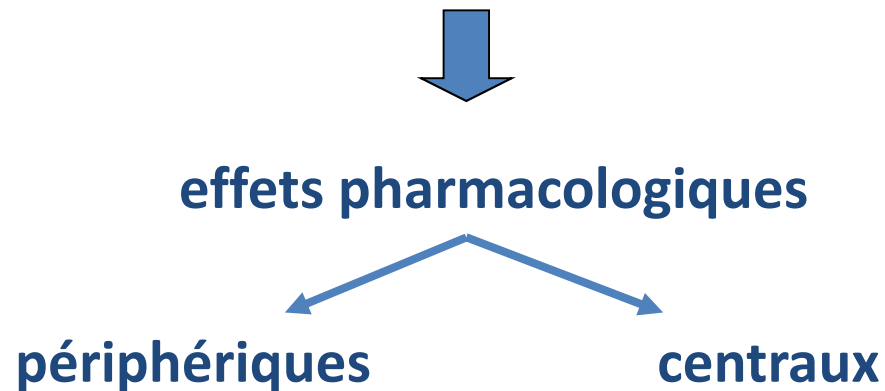
## D. EFFETS PHARMACOLOGIQUES

# Effets pharmacologiques des catécholamines

# Généralités

---

- ▶ Les CTC et leurs récepteurs se trouvent dans le SNA (périphérie) et dans le SNC
- ▶ Les CTC ne passent pas bien la BHE



# Récepteurs $\alpha_1$

---

▶ Effets périphériques → ***contraction fibres lisses***

- ▶ Vasoconstriction
- ▶ Contraction des bronches
- ▶ Contraction utérine
- ▶ Contraction du sphincter urétral
- ▶ Mydriase

**SAUF: ↘ péristaltisme TΔ !**

▶ Effets centraux →

- ▶ Éveil, vigilance
  - ▶ Humeur
- 



# Récepteurs $\alpha_2$

---

## ▶ Effets périphériques

- ▶ Présynaptique:  $\searrow$  libération de NA +++
- ▶ Postsynaptique:
  - ▶ Vasoconstriction ( $\lll \alpha_1$ ) +++
  - ▶ Agrégation plaquettaire
  - ▶  $\searrow$  péristaltisme T $\Delta$
  - ▶  $\searrow$  sécrétion rénine et insuline,  $\searrow$  lipolyse

## ▶ Effets centraux $\rightarrow$

- ▶ Présynaptique:  $\searrow$  libération de NA = sédation, hypotension centrale
- ▶ Postsynaptique: humeur?



# Effets périphériques: Rc $\beta_1$ , $\beta_2$ , $\beta_3$ (1)

---

## ▶ Rc $\beta_1$ : coeur

- ▶ Inotrope + =  $\nearrow$  contraction
- ▶ Chronotrope + =  $\nearrow$  FC
- ▶ Dromotrope + =  $\nearrow$  conduction A-V
- ▶ Bathmotrope + =  $\nearrow$  excitabilité

## ▶ Rc $\beta_2$ : m.lisses

- ▶ Vasodilatation
- ▶ Bronchodilatation
- ▶  $\searrow$  contractions utérines
- ▶ Relaxation digestive



Postsynaptiques

+ stimulation cardiaque mais  $< \beta_1$

- ▶ Présynaptiques :  $\nearrow$  libération de NA
- 



## Effets périphériques: Rc $\beta_1$ , $\beta_2$ , $\beta_3$ (2)

---

- ▶ Rc  $\beta_1$  ,  $\beta_2$  : **hormones + métaboliques**
  - ▶ ↗ glycogénolyse hépatique
  - ▶ ↗ sécrétion de rénine
  - ▶ ↗ lipolyse
  - ▶ ↗ production de l'humeur aqueuse dans l'oeil
  
- ▶ Rc  $\beta_3$ : **tissu adipeux**
  - ▶ lipolyse



## Effets centraux: Rc $\beta_1$ , $\beta_2$ , $\beta_3$

---

- ▶ Surtout  $\beta_2$  présynaptique: ↗ libération de la NA

**= effet antidépresseur +++**





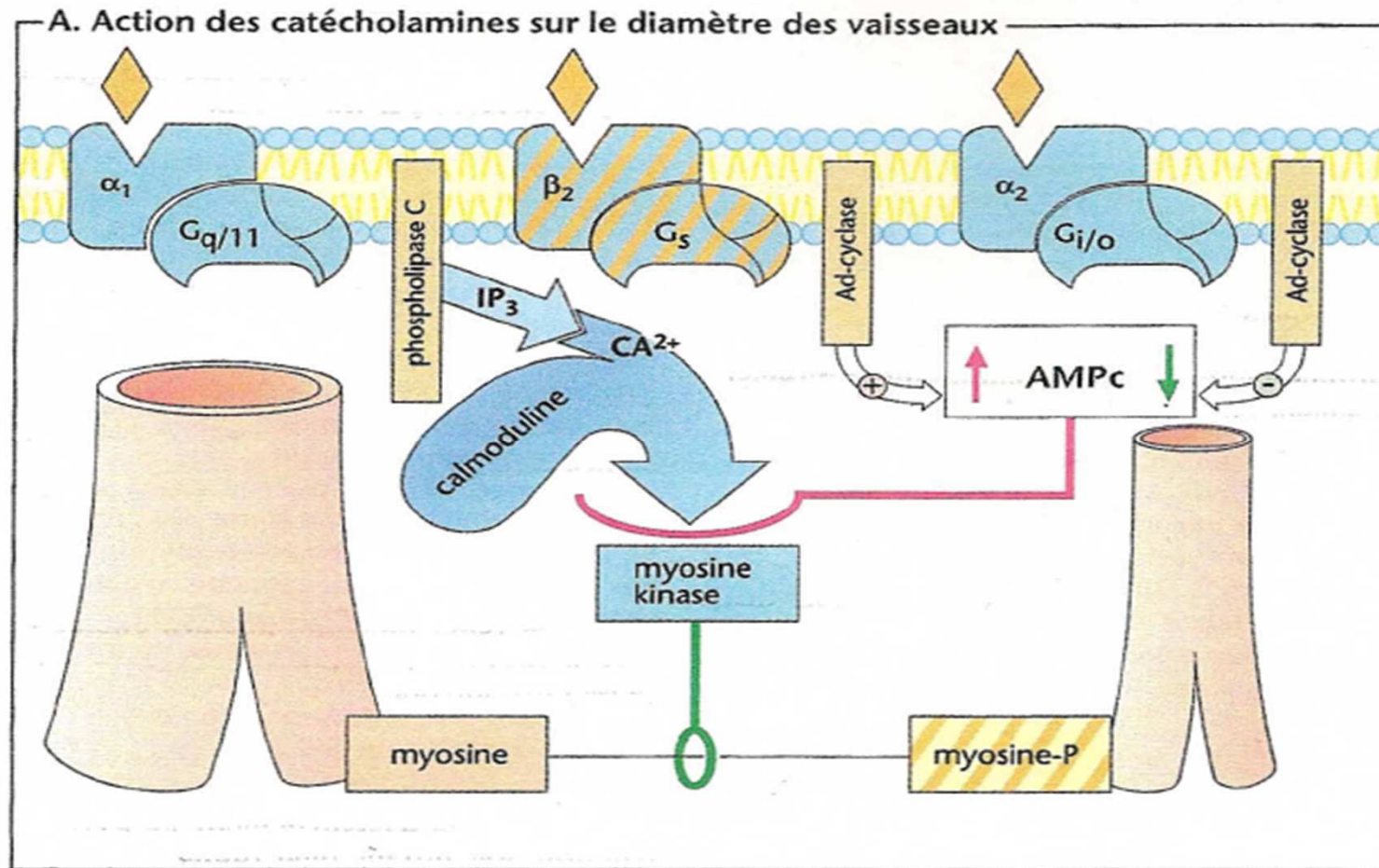
# Effets de la stimulation des adrénoccepteurs

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	$\alpha 1$ Activation de la <i>phospholipase C</i>	$\alpha 2$ Inhibition de <i>l'adénylcyclase</i>	$\beta 1$ Activation de <i>l'adénylcyclase</i>	$\beta 2$ Activation de <i>l'adénylcyclase</i>
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ★	<b>Inotrope + Chronotrope +</b> ★ Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA
Vaisseaux	<b>Vasoconstriction</b> ★	Vasoconstriction ( effet plus lent ) ★ Présynaptique: libération de NA		<b>Vasodilatation</b> ★
Bronches	Bronchoconstriction ( en pathologie ) ★	Présynaptique: libération de NA		<b>Bronchodilatation</b> ★
Tube digestif	↘ Péristaltisme ↘ Sécrétions	↘ Péristaltisme ↘ Sécrétions		
Utérus	Contractions ★			<b>Relâchement</b> ( ↘ contractions ) ★
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	<b>Mydriase</b> ★			

Principaux effets  $\alpha$  et  $\beta$  périphériques des catécholamines

# Différence majeure récepteurs alpha et bêta

- ▶ Action sur le muscle lisse +++

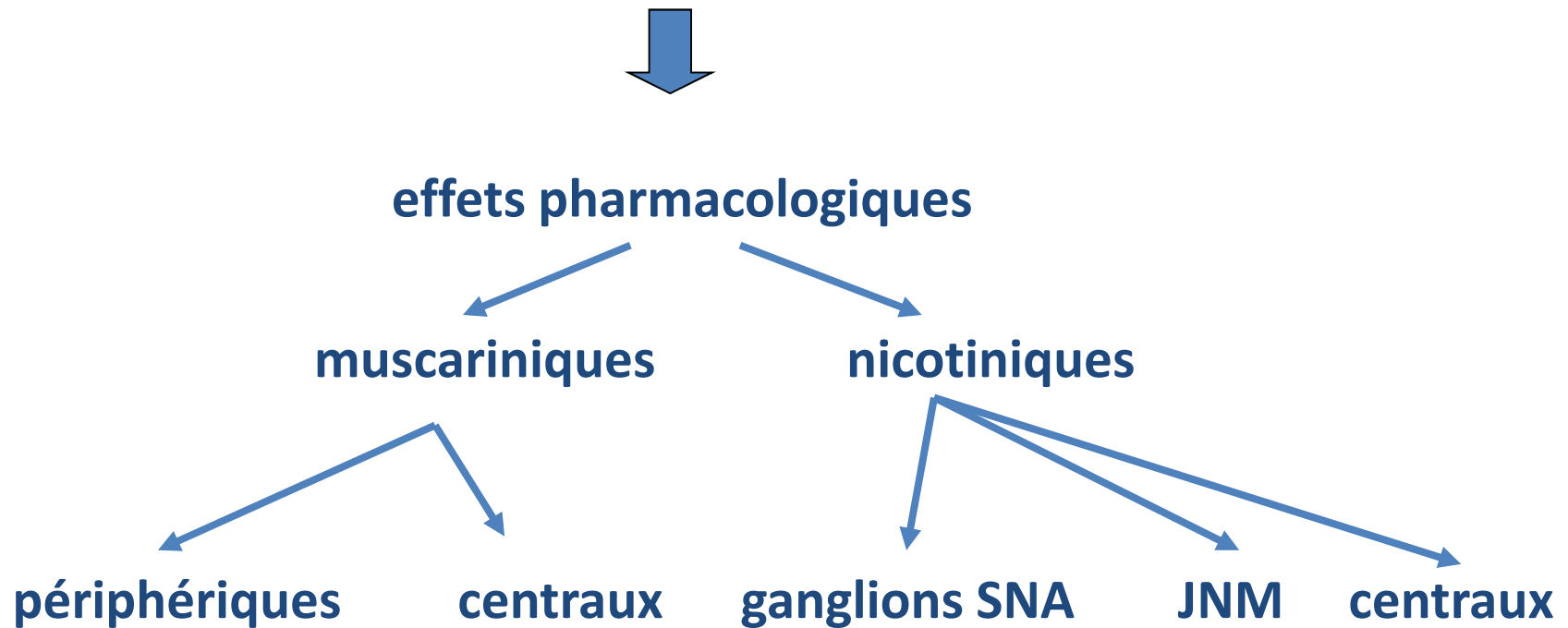


# Effets pharmacologiques de l'Ach

# Généralités

---

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



# Effets muscariniques

# Effets muscariniques périphériques (1)

---

## ▶ Effets cardiaques (Rc M<sub>2</sub>)

- ▶ Innervation cholinergique oreillettes > ventricules
- ▶ Bradycardie (hyperpolarisation: K<sup>+</sup>)
- ▶ ↓ conduction A-V
- ▶ ↓ force de contraction (↓ Ca<sup>++</sup>) des oreillettes

## ▶ Effets vasculaires

- ▶ Pas d'innervation cholinergique mais Rc M (endothélium)
- ▶ Vasodilatation (si endothélium intact): libération EDRF (=NO)
- ▶ Vasoconstriction paradoxale si endothélium athéromateux



## Effets muscariniques périphériques (2)

---

### ▶ Effets sur les m. lisses (Rc M<sub>3</sub>)

- ▶ Intestinal= ↑ contractions péristaltiques
- ▶ Bronchique= bronchoconstriction
- ▶ Vésical= ↑ tonus m. Detrusor + relâchement sphincter: miction

### ▶ Effets sur les sécrétions (Rc M<sub>3</sub>)

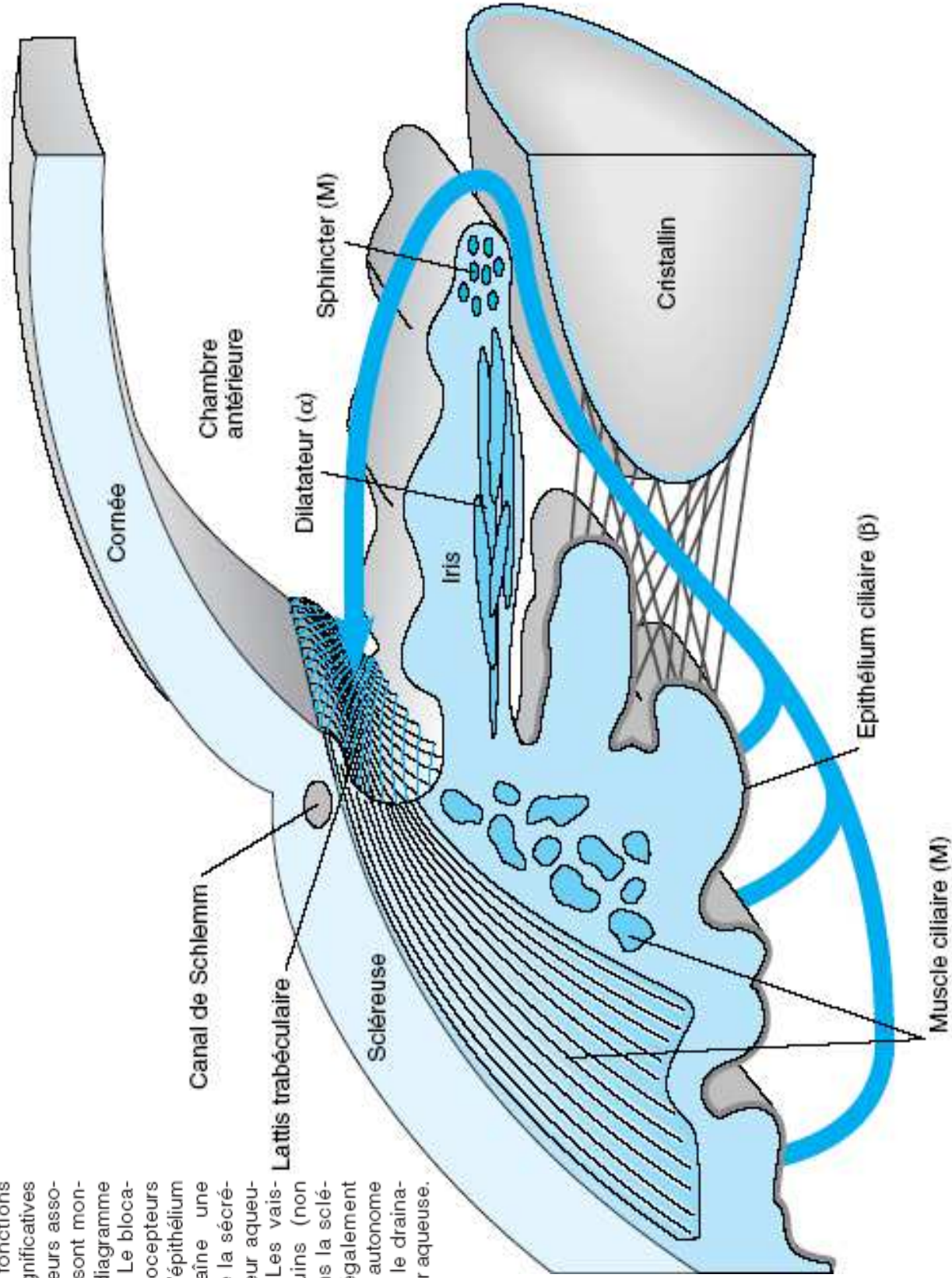
- ▶ ↑ sécrétions digestives (salivaires), bronchiques, sudoripares, lacrymales

### ▶ Effets sur l'œil (Rc M<sub>3</sub>)

- ▶ Myosis= facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse= ↓ pression
- ▶ Accommodation



**Figure 6-9.** Structures de la chambre antérieure de l'œil. Les tissus ayant des fonctions autonomes significatives et des récepteurs associés au SNA sont montrés dans ce diagramme schématisé. Le blocage des adrénocéphères  $\beta$  associés à l'épithélium ciliaire entraîne une diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse (flèche). Les vaisseaux sanguins (non montrés) dans la scléreuse sont également sous contrôle autonome et influencent le drainage de l'humeur aqueuse.





## Effets muscariniques périphériques (3)

---

### ▶ Effets ganglionnaires (rec $M_1$ )

- ▶ Neurone postganglionnaire  $\Sigma$  et para  $\Sigma$  = effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique
- ▶ Neurone postganglionnaire  $\Sigma$  = inhibe la libération de son neurotransmetteur (CTC)



# Effets muscariniques centraux

---

- ▶ Complexes, mal connus
  - ▶ Selon les conditions:
    - ▶ Stimulation  $M_1$  = effets excitateurs (dépolariation)
    - ▶ Stimulation  $M_2$  = effets inhibiteurs (hyperpolarisation)
  - ▶ Chez l'animal:
    - ▶ Facilitation de l'apprentissage
    - ▶ Mémorisation
- Mais aussi...***
- ▶ Tremblements, convulsions, hypothermie...



# Effets nicotiniques

# 1. Au niveau des ganglions du SNA

---

Assure la transmission interneuronale



Dépolarisation de la fibre postganglionnaire



Terminaisons cholinergiques:  
libération d'Ach

Terminaisons adrénérgiques:  
libération des CTC



## 2. Au niveau neuromusculaire

---

- ▶ Assure la transmission neuromusculaire
- ▶ Agit sélectivement au niveau de la JNM
  - ▶ Appliquée sur le nerf ou muscle (en dehors de la JNM): elle n'entraîne aucun effet!
- ▶ Apportée en excès au niveau de la JNM
  - ▶ Inhibe les contractions musculaires consécutives (le muscle est dépolarisé en permanence et il n'est plus capable de se repolariser): « bloc par dépolarisation » +++



### 3. Au niveau SNC

---

- ▶ Entraîne une dépolarisation avec conséquences inconnues: effets excitateurs?
- ▶ Impliqués dans: éveil, apprentissage, mémorisation, motricité
- ▶ Rôles respectifs des Rc nicotiques et muscariniques dans le SNC: difficiles à déterminer
- ▶ Déficience cholinergique → maladie d'Alzheimer



## E. AGONISTES ET ANTAGONISTES

# Agonistes adrénergiques



# Médicaments sympathicomimétiques: 2 types

---

## 1. Action directe sur les récepteurs:

- ▶ agonistes adrénergiques = action sympathicomimétique directe

## 2. Action indirecte par $\nearrow$ ° de la concentration de NA, adrénaline au niveau synaptique:

- ▶ médicaments à action sympathicomimétique indirecte



# 1. Médicaments sympathomimétiques directs

# Agonistes adrénergiques mixtes: $\alpha + \beta$

---

## ▶ **Noradrénaline (norépinéphrine):**

- ▶ Stimule Rc  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$
- ▶ Hypertension artérielle (pas d'effet  $\beta_2$  vasculaire) → *collapsus, chutes tensorielles importantes*

## ▶ **Adrénaline (épinéphrine)**

- ▶ Stimule Rc  $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$
- ▶ Effets cardiaques + vasculaires: vasoconstriction > vasodilatation = ↗ TA (à fortes doses IV) → *choc anaphylactique + arrêts cardiaques*
- ▶ Bronchodilatatrice → *aérosols (asthme, œdème de la glotte)*
- ▶ Mydriatique → *collyre*



# Agonistes adrénergiques spécifiques: $\alpha$

---

## Agonistes $\alpha_1$

- ▶ À effets périphériques:
  - ▶ Vasoconstriction
    - ▶ Hypotension orthostatique, migraine, congestion nasale
  - ▶ Contraction utérine
  - ▶ Mydriatique
- ▶ À effets centraux:
  - ▶ Stimulants de la vigilance
    - ▶ Ex. Narcolepsie

## Agonistes $\alpha_2$

- ▶ Effet vasoconstricteur périphérique  
<<<  $\searrow$  de la libération de NA en présynaptique
- ▶ « Hypotenseurs centraux »
- ▶ Mais:
  - ▶ Risque d'un état dépressif
  - ▶ Effet rebond si arrêt brutal



# Agonistes adrénergiques spécifiques: $\beta_1$ , $\beta_2$

---

## ▶ Agonistes Rc $\beta_2$ :

### ▶ Dilatation des branches

- ▶ Asthme → salbutamol (VENTOLINE®)  
→ terbutaline (BRICANYL®)

### ▶ ↘ contractions utérines

- ▶ Menaces d'accouchement prématuré → ritodrine

### ▶ Effets indésirables (voie IV ou per os):

- ▶ tachycardie, palpitations, agitation, sueurs, tremblements...



# Agonistes adrénergiques spécifiques: $\beta_1$ , $\beta_2$ , $\beta_3$

---

## ▶ Rc $\beta_1$ :

### ▶ Stimulation cardiaque

- ▶ insuffisance cardiaque, sd de bas débit → dobutamine

## ▶ Mixtes $\beta_1 + \beta_2$

- ▶ Vasodilatation, bronchodilatation,  $\sphericalangle$  contractions utérines
- ▶ Effets non spécifiques alors utilisation seulement dans indications CV: bradycardies, chocs, BAV... → isoprenaline

## ▶ Rc $\beta_3$

### ▶ Obésité

### ▶ Antidépresseur?

} Molécules en cours d'étude



## 2. Médicaments sympathomimétiques indirects

# Généralités

---

- ▶ Augmentation de la concentration des CTC
  - ▶ ↗ synthèse
  - ▶ ↗ libération
  - ▶ ↘ recapture
  - ▶ ↘ catabolisme
- ▶ Entraîne une stimulation des Rc → désensibilisation par excès d'agoniste (tolérance)
- ▶ Effets périphériques et centraux
- ▶ Indications préférentielles
  1. Vasoconstricteurs (Décongestionnant nasal + mydriatique)
  2. Stimulants de la vigilance
  3. Antidépresseurs





# Stimulants de la vigilance

---

## ▶ **Amphétamine/Cocaïne**

- ▶ Amphétamine: ↗ libération et inhibe la recapture: NA << **dopamine**  
→ effets périphériques <<< **effets centraux**
- ▶ Cocaïne: Inhibe la recapture des CTC
- ▶ Effets
  - ▶ Stimulent la vigilance/humeur
  - ▶ Diminuent sommeil et fatigue, effet anorexigène...
- ▶ Effets indésirables
  - ▶ Cardiovasculaires: cocaine+++ (tachycardies, arythmies ventriculaires, IDM, hyperTA...)
  - ▶ Risque de dépendance +++/ cocaïne: dépendance psychique très forte+++
  - ▶ Phénomène de tolérance



# Stimulants de la vigilance

---

## ▶ **Méthylphenidate**

- ▶ RITALINE<sup>®</sup>, CONCERTA<sup>®</sup>
- ▶ Inhibe la recapture de NA << **dopamine**
  
- ▶ Indications:
  - ▶ Troubles de l'attention avec hyperactivité
  
- ▶ Effets indésirables
  - ▶ Irritabilité
  - ▶ Insomnie
  - ▶ Diminution de l'appétit
  - ▶ Délire, hallucinations



# Antagonistes adrénergiques

# Généralités

---

- ▶ Antagonistes adrénergiques = adrénolytiques = médicaments sympatholytiques
- ▶ S'opposent de manière compétitive aux effets de CTC
- ▶ Ont beaucoup d'affinité pour les Rc adrénergiques *mais* sans capacité de les stimuler
- ▶ L'inhibition est d'autant plus apparente que la stimulation par les CTC endogènes est importante



# Antagonistes $\alpha_1 = \alpha_1$ bloquants

---

- ▶ À indications vasculaires

- ▶  $\searrow$  de la vasoconstriction artérielle:  $\searrow$ TA
- ▶ HTA, IC, sd de Raynaud
- ▶ Prazosine (MINIPRESS®)

- ▶ À indications urologiques

- ▶  $\searrow$  constriction du sphincter urétral= facilitation de la miction
- ▶ Adénome de la prostate
- ▶ Alfuzosine (XATRAL®)

- ▶ Effet indésirable? Sédatif



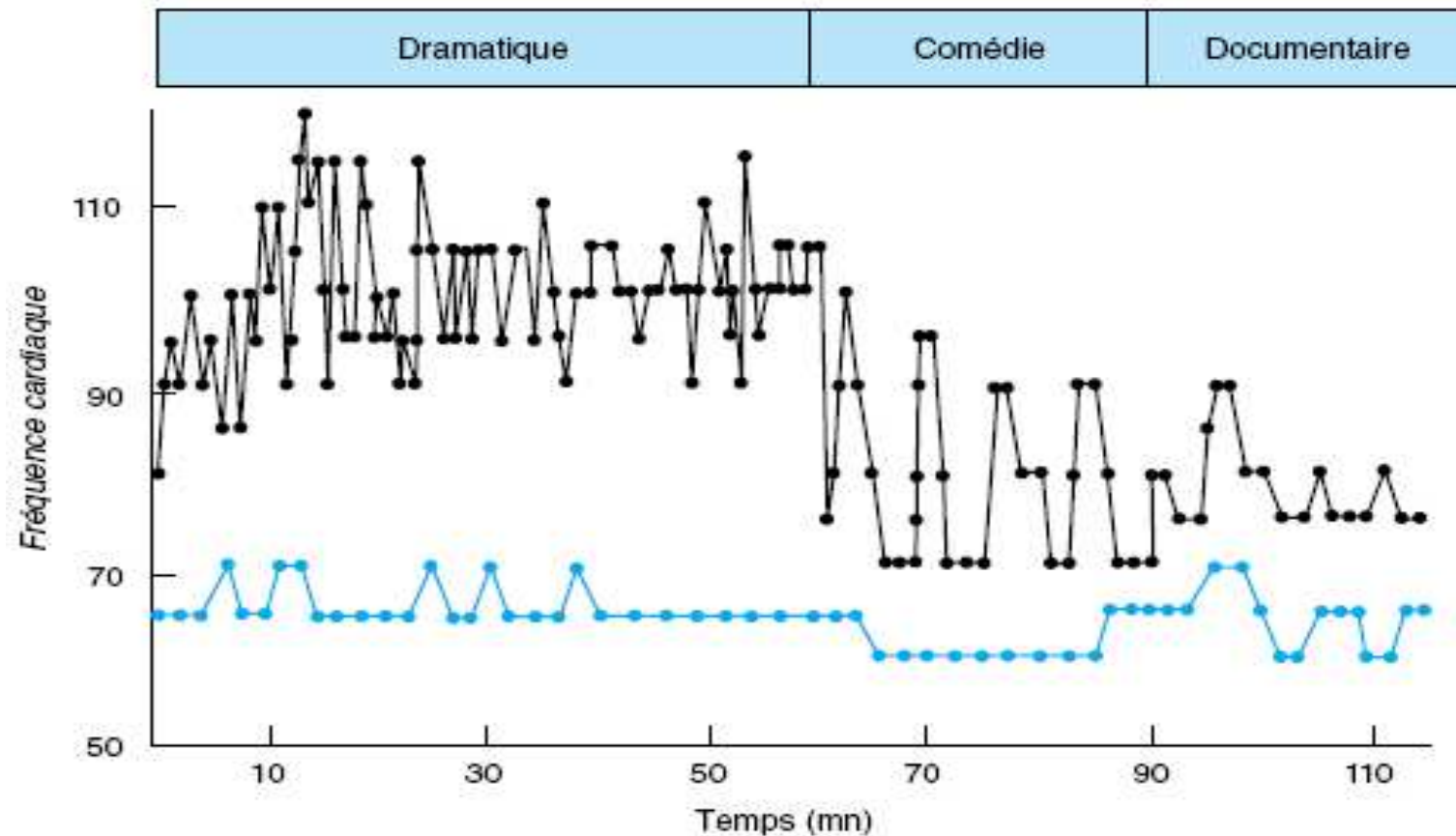
# Antagonistes $\beta$ = bêta bloquants

---

- ▶ Effets cardiovasculaires+++
  - ▶  $\searrow$  FC, travail du cœur, besoins en O<sub>2</sub>
  - ▶ HTA pathologique (ne  $\searrow$  pas TA normale!)
  - ▶ Angor, tachycardie, IDM, IC...
  - ▶ Hémorragies digestives par hypertension portale
- ▶ Effets oculaires
  - ▶  $\searrow$  sécrétion d'humeur aqueuse =  $\searrow$  P° intra-oculaire (glaucome)
- ▶ Effets indésirables:
  - ▶ aggravation d'une condition cardiaque, maladie asthmatique, artérite
  - ▶ troubles métaboliques (hypoglycémie chez les diabétiques...)



### 3. Antagonistes $\beta$ = bêta bloquants



**Figure 10-7.** Fréquence cardiaque mesurée par télémétrie chez un malade présentant une atteinte cardiaque ischémique, alors qu'il regarde la télévision. Les mesures ont commencé une heure après qu'il eut reçu un *placebo* (tracé supérieur, noir) ou 40 mg d'oxprenolol (tracé inférieur, couleur),  $\beta$ -bloqueur non sélectif possédant une activité agoniste partielle. Non seulement la fréquence cardiaque diminue sous l'effet du médicament dans les conditions de cette expérience, mais elle varie beaucoup moins sous l'effet des stimuli. (Reproduit et modifié, avec autorisation, de Taylor SH : Oxprenolol in clinical practice. *Am J Cardiol* 1983 ; 52 : 34D).

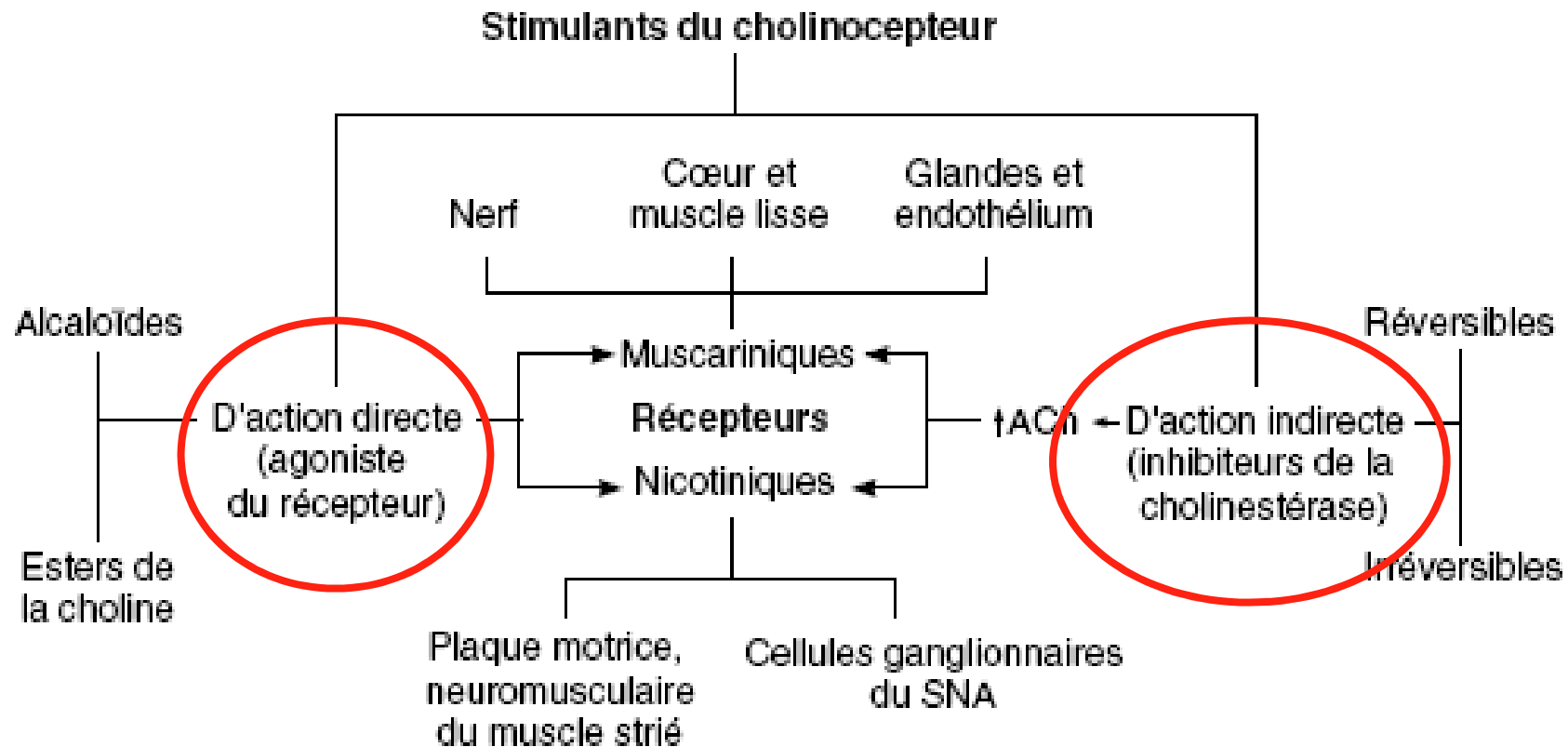


# Agonistes cholinergiques



# Médicaments cholinomimétiques

= parasymphathomimétiques



# Cholinomimétiques directs

# Généralités

---

- ▶ Esters de choline ou alcaloïdes
- ▶ Agissent sur le Rc cholinergiques:
  - ▶ Les 2: acétylcholine
  - ▶ préférentiellement Rc M: béthanéchol, pilocarpine, acéclidine
  - ▶ préférentiellement Rc N: nicotine
- ▶ Selon pénétration BHE: action centrale ou périphérique



## Sourire à la noix de bétel...

---



# Nicotine

- ▶ Principe:
  - ▶ stimule Rc N mais les paralyse à fortes doses
- ▶ Actions:
  - ▶ Ganglionnaire
    - ▶ Stimule les gg du SNA: ortho $\Sigma$  et para $\Sigma$
    - ▶ Inhibe à fortes doses

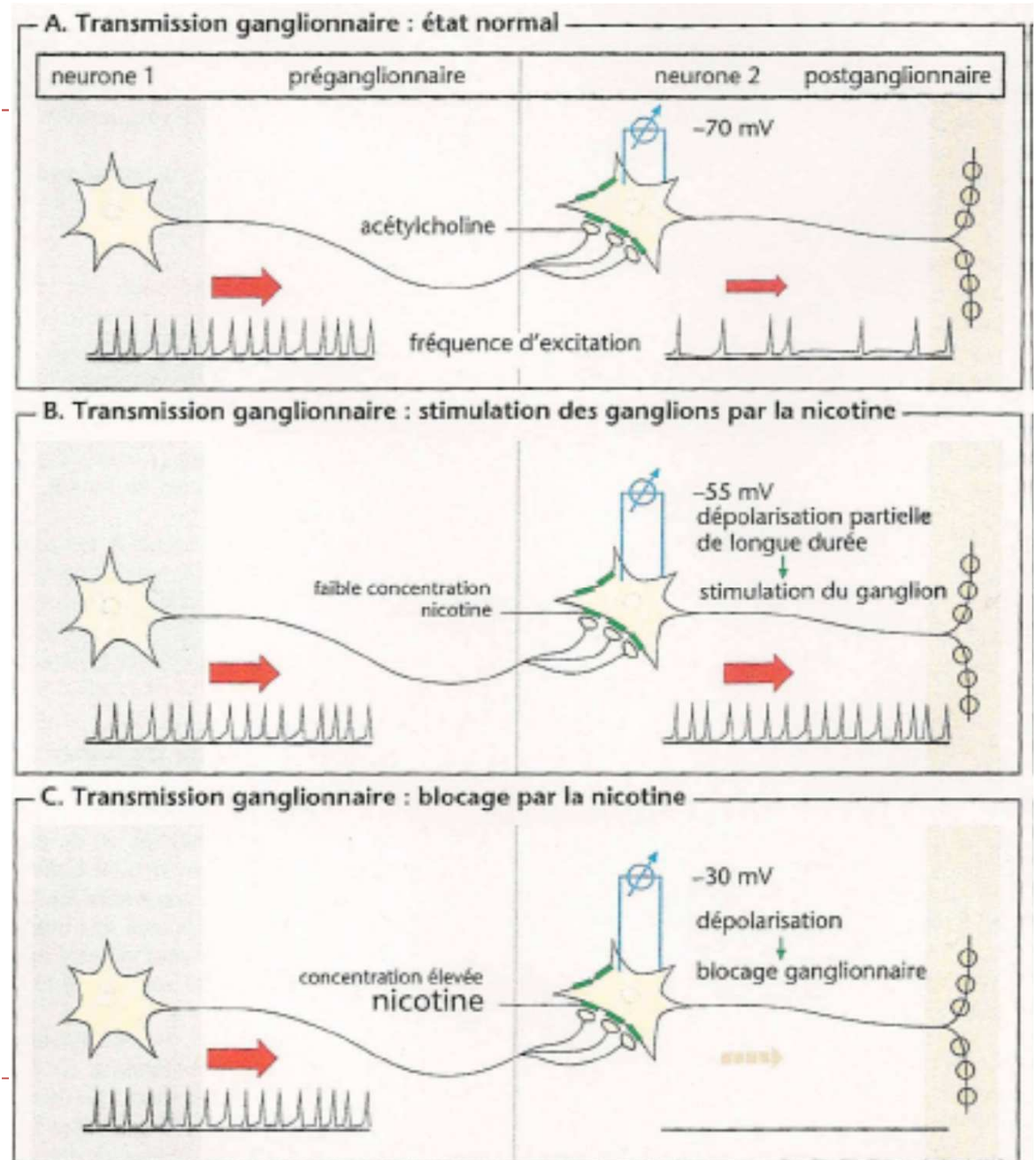
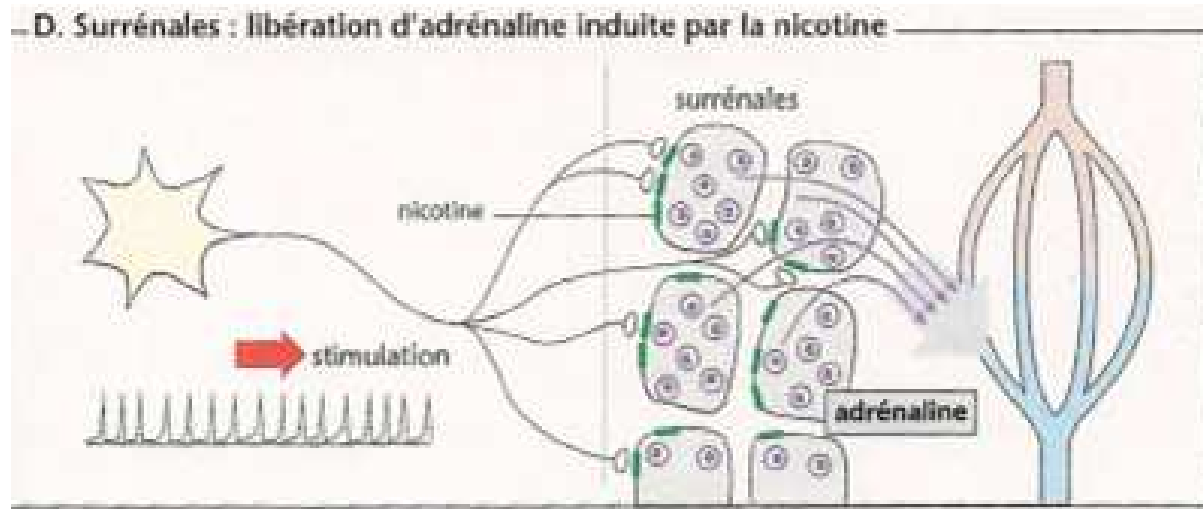


Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition

# Nicotine



## ▶ Actions:

### ▶ Cardiovasculaire

- ▶ hypoTA ( $\text{para}\Sigma$ )  $\rightarrow$  hyperTA, vasoconstriction ( $\text{ortho}\Sigma$ )+++
- ▶ Administration répétée: tachyphylaxie
- ▶ Doses très élevées: paralysie des gg sympathiques (hypoTA)



# Nicotine

---

## ▶ Actions:

### ▶ Fibres lisses / sécrétions / métabolisme

- ▶ Au début: ↑ péristaltisme et sécrétions intestinales +++
- ▶ Dégradation glycogène et libération acides gras
- ▶ Stimulation de l'area postrema= nausées, vomissements

### ▶ Plaque motrice

- ▶ Effet moins important que sur les gg du SNA
- ▶ Stimule la transmission NM (fasciculations, crampes)



# Nicotine

---

## ▶ Actions:

### ▶ SNC

- ▶ ↑ attention pour tâches monotones, ↑ mémorisation
- ▶ ↑ dopamine= dépendance!
- ▶ Fortes doses= tremblements, convulsions

## ▶ Toxicité+++

- ▶ cardiovasculaire
- ▶ insecticides!

## ▶ Utilisation thérapeutique:

- ▶ Gommages à mâcher ou TTS= ↕ tabac (NICORETTE®...)





# Cholinomimétiques indirects

# Généralités

---

= Augmentation de la concentration de l'Ach

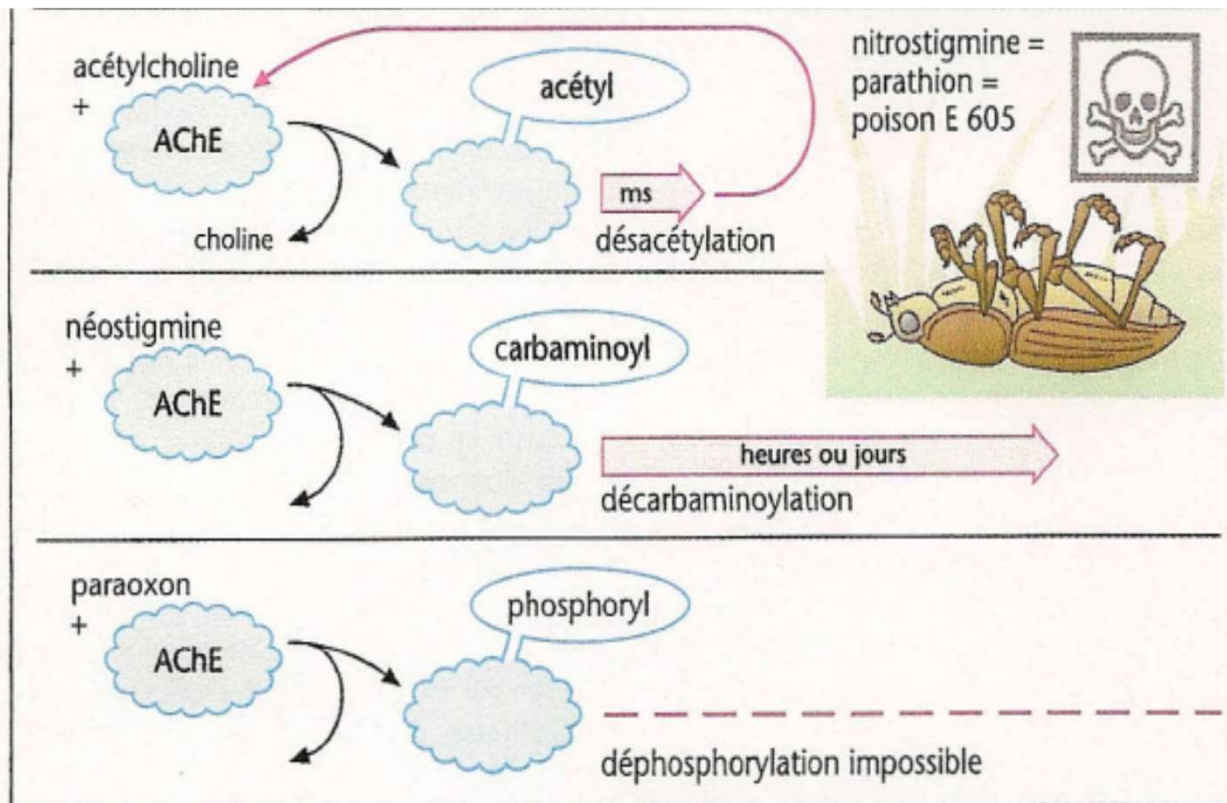
- ▶ ↑ synthèse = choline
- ▶ ↑ libération = cisapride
- ▶ ↓ catabolisme = anticholinestérasiques
  - ▶ Réversibles
  - ▶ Irréversibles
- ▶ Effets périphériques et centraux selon pénétration SNC



# Anticholinestérases

= réagissent comme l'Ach avec l'acétylcholinestérase

- ▶ Sont des « faux substrats »



➔ **Carbamates**  
= *réversibles*

➔ **Organophosphates**  
= *irréversibles*

Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions  
Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition

## 2.1. Anticholinestérases réversibles

---

= Carbamates

### ▶ 1. myasthénie

- ▶ Maladie auto-immune: Ac anti-Rc nicotiques = ↓ nb d'interactions NT-Rc → faiblesse et fatigue musculaire
- ▶ Anticholinestérases qui traversent pas la BHE
  - ▶ Neostigmine (PROSTIGMINE<sup>®</sup>)
  - ▶ Chlorure d'ambénonium (MYTELASE<sup>®</sup>)

### ▶ 2. maladie d'Alzheimer

- ▶ Stimuler la mémoire
- ▶ Anticholinestérases qui traversent bien la BHE
  - ▶ Donépézil (ARICEPT<sup>®</sup>), Rivastigmine (EXELON<sup>®</sup>)



## 2.2 Anticholinestérasés irréversibles

---

= Organophosphorés

- ▶ Toxicité: rarement utilisés en thérapeutique
- ▶ Pédiculoses du cuir chevelu
  - ▶ Malathion (PRIODERM®)
  
- ▶ Insecticides (agriculture)= parathion
- ▶ Gaz de guerre (Gaz Sarin...)
  
- ▶ Intoxication aigue
  - ▶ Formes latentes → mortelles
  - ▶ Signes muscariniques + nicotiniqes NM + centraux (coma)
  - ▶ Traitement: ⚡ toxique + atropine + pralidoxime



# Antagonistes cholinergiques

# Généralités: Cholinolytiques

---

= réduisent les effets de l'acétylcholine

- ▶ 1. Antagonistes muscariniques (= *atropiniques*)
- ▶ 2. Antagonistes des Rc nicotiques des ganglions de SNA (= *ganglioplégiques*) → plus utilisés en thérapeutique car non spécifiques
- ▶ 3. Antagonistes des Rc nicotiques neuromusculaires (= *curares*)
- ▶ 4. Inhibiteurs de la libération de l'Ach (= *toxines*)



# Antagonistes muscariniques= Atropine

---

- ▶ Alcaloïde extraite de l'Atropa Belladonna
  - ▶ Inhibiteur compétitif des Rc muscariniques = ↓ tonus paraΣ
- ▶ Effets pharmacologiques
  - ▶ Cardiovasculaires
    - ▶ Supprime le tonus vagal → tachycardie
  - ▶ Bronchiques
    - ▶ Supprime la contraction des f. lisses bronchiques → bronchodilatation
    - ▶ ↓ sécrétions bronchiques
  - ▶ Vésical
    - ▶ Relâchement parois vésical mais contraction sphincter → rétention urinaire (adénome prostatique !)





# Atropine

---

## ▶ Effets pharmacologiques (suite)

### ▶ Œil

- ▶ Mydriase → ↑ pression intra-oculaire (glaucome !)
- ▶ Cycloplégie= défaut d'accommodation

### ▶ Gastro-intestinaux

- ▶ ↓ contractions m. lisses → antispasmodiques
- ▶ ↓ sécrétions digestives → sécheresse de la bouche, pas de sudation, larmoiement réduit

### ▶ SNC

- ▶ Doses thérapeutiques= pas d'effet
- ▶ Doses toxiques= délire atropinique → coma (personnes âgés+ enfants!)



# Atropine

---

- ▶ Utilisation thérapeutique

- ▶ Traitement de certaines intoxications

- ▶ Digitaliques (bradycardies excessives)
    - ▶ Anticholinestérasiques (organosphosphorés)
    - ▶ Champignons type *Amanita muscaria* (effets muscariniques)



- ▶ Anesthésiologie

- ▶ Limite bronchosécrétion, bronchospasme, laryngospasme, BK

- ▶ Sd douloureux à composante spasmodique

- ▶ Coliques nephretiques

- ▶ Ophtalmologie

- ▶ Mydriatique longue durée



# Antagonistes des Rc nicotiques M

---

= **curares**

**(inhibiteurs de la transmission neuromusculaire)**

- ▶ Poison sur les pointes des flèches de certaines tribus (Amérique du Sud) = plantes *Strychnos*
- ▶ Indications
  - ▶ Relâchement des muscles squelettiques (tonus)
    - ▶ Interventions chirurgicales (95%)
    - ▶ Sismothérapie
    - ▶ Tétanos
- ▶ 2 types: acétylcholinocompétitifs + dépolarisants



# Acétylcholinocompétitifs

---

= antagonistes **compétitifs** des Rc nicotiques postsynaptiques=  
inhibiteurs de la dépolarisation

- ▶ vécuronium (NORCURON®)...
- ▶ Caractéristiques:
  - ▶ N'ont pas d'action propre, s'oppose aux actions de l'Ach
  - ▶ Relâchement musculaire commence par les m. extrémités → tronc → nuque → diaphragme (respiration artificielle+)
  - ▶ Traversent pas la BHE: pas de perte de conscience, mémoire...
  - ▶ N'ont pas d'effet ganglioplégique
- ▶ Attention aux médicaments qui ↑ l'Ach
  - ▶ Anticholinestérasiques
- ▶ Antidote= carbamates: Neostigmine (PROSTIGMINE®)



# Inhibiteurs de la libération d'Ach

---

## ▶ **Toxine botulique**

- ▶ Enzyme à zinc qui hydrolyse les protéines nécessaires à la migration/exocytose des vésicules
- ▶ Provoque parésie ou paralysie des muscles
  
- ▶ Administration localement (effet apparait en 2-3 jours et dure 3 mois)
  - ▶ Rides
  - ▶ Torticolis, blépharospasme, strabisme, hémispasme facial
  
- ▶ Administration par médecin expérimenté sinon diffusion dans d'autres muscles!

