

université  
PARIS-SACLAY  
ED N°2

FACULTÉ DE  
PHARMACIE

UE18 : Pharmacologie Fondamentale  
3<sup>ème</sup> année Pharmacie DFGSP3  
*2023-2024*

## Pharmacologie des transmissions adrénargique et cholinergique

Dr Jean-Philippe GUILLOUX

Dr Boris MANOURY [boris.manoury@universite-paris-saclay.fr](mailto:boris.manoury@universite-paris-saclay.fr)

Dr Laetitia PEREIRA [laetitia.pereira@universite-paris-saclay.fr](mailto:laetitia.pereira@universite-paris-saclay.fr)

Dr Laurent TRITSCHLER

Dr Sofia CUSSOTTO

Dr Yann PELLOUX

Cours: Pr Alain GARDIER, Pr Denis DAVID & Pr Véronique LEBLAIS

# Structure des médiateurs du SNA

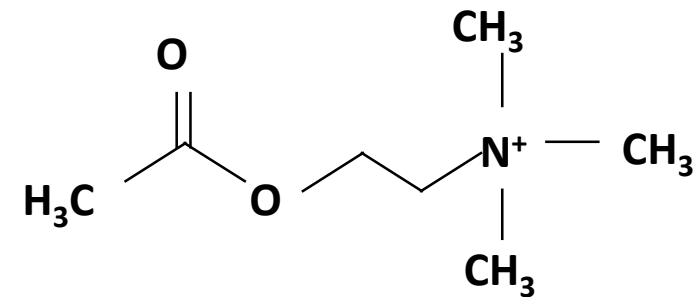
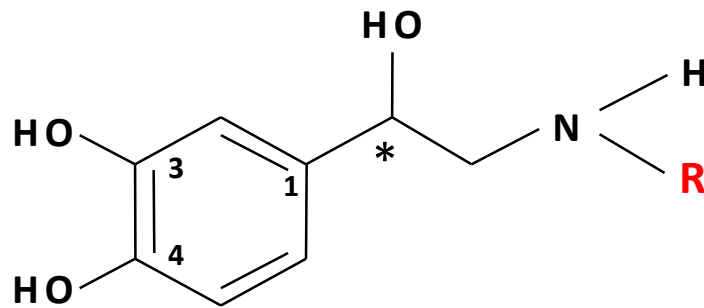
**noradrénaline**

**R = H**

**adrénaline**

**R = CH<sub>3</sub>**

**acétylcholine**



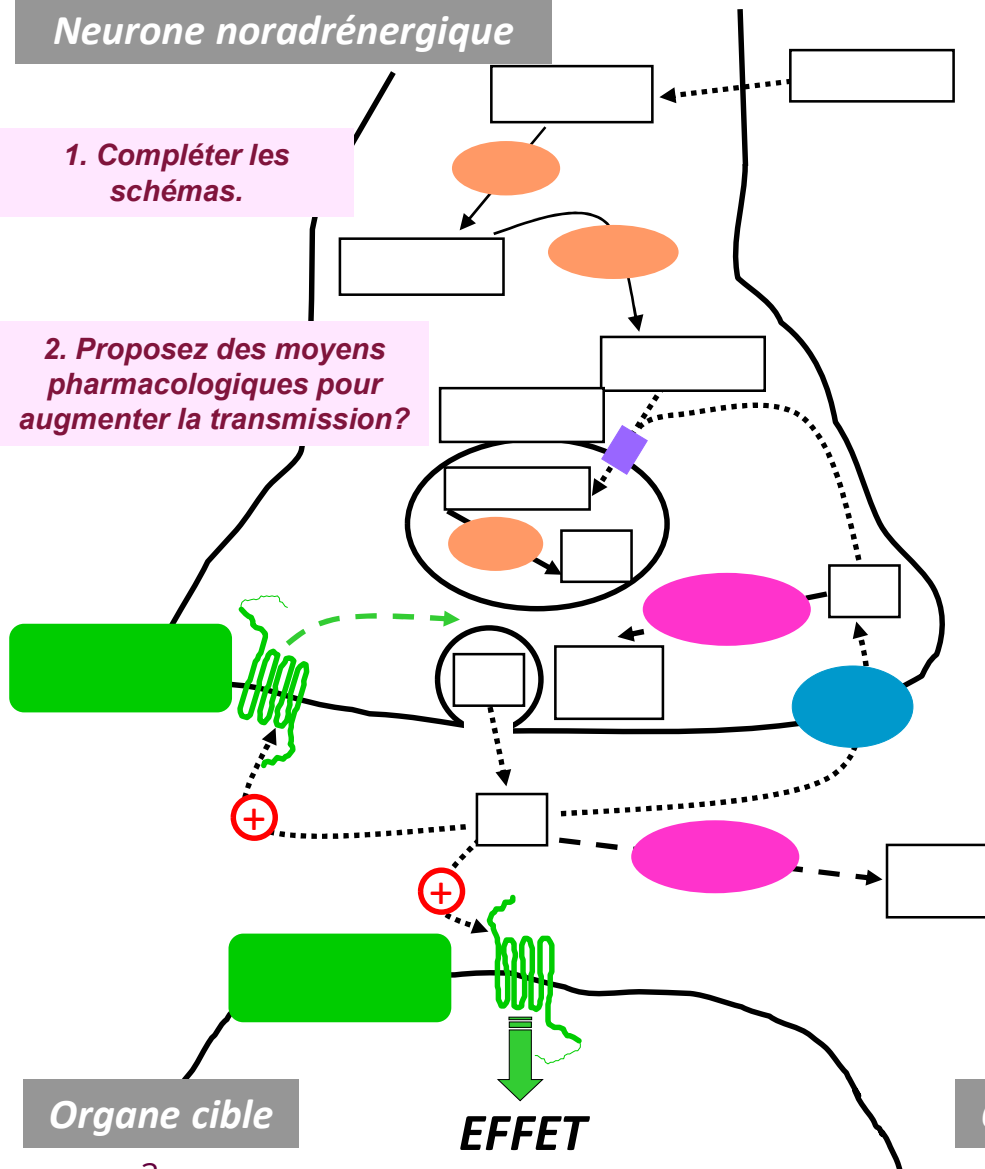
**catécholamines**

# synapse noradrénergique

Neurone noradrénergique

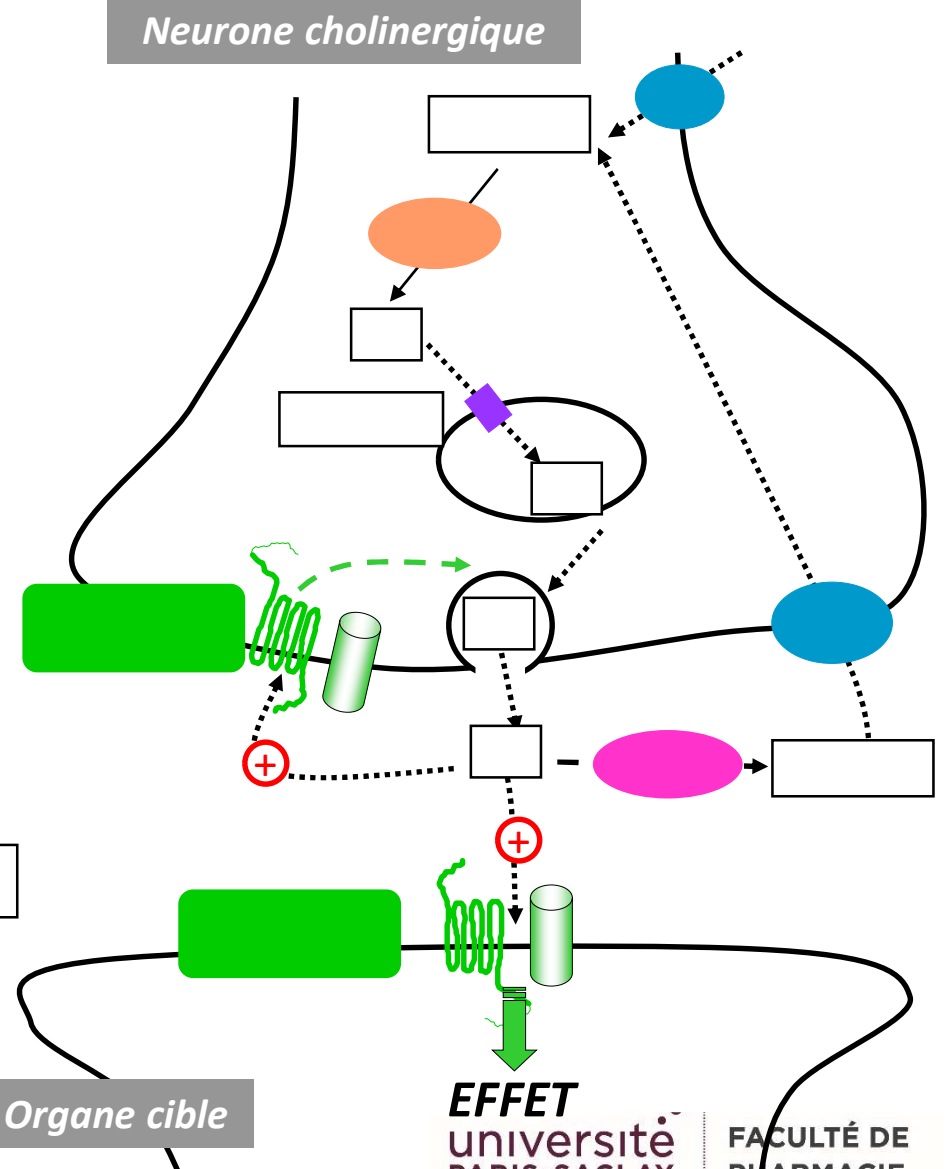
1. Compléter les schémas.

2. Proposez des moyens pharmacologiques pour augmenter la transmission?

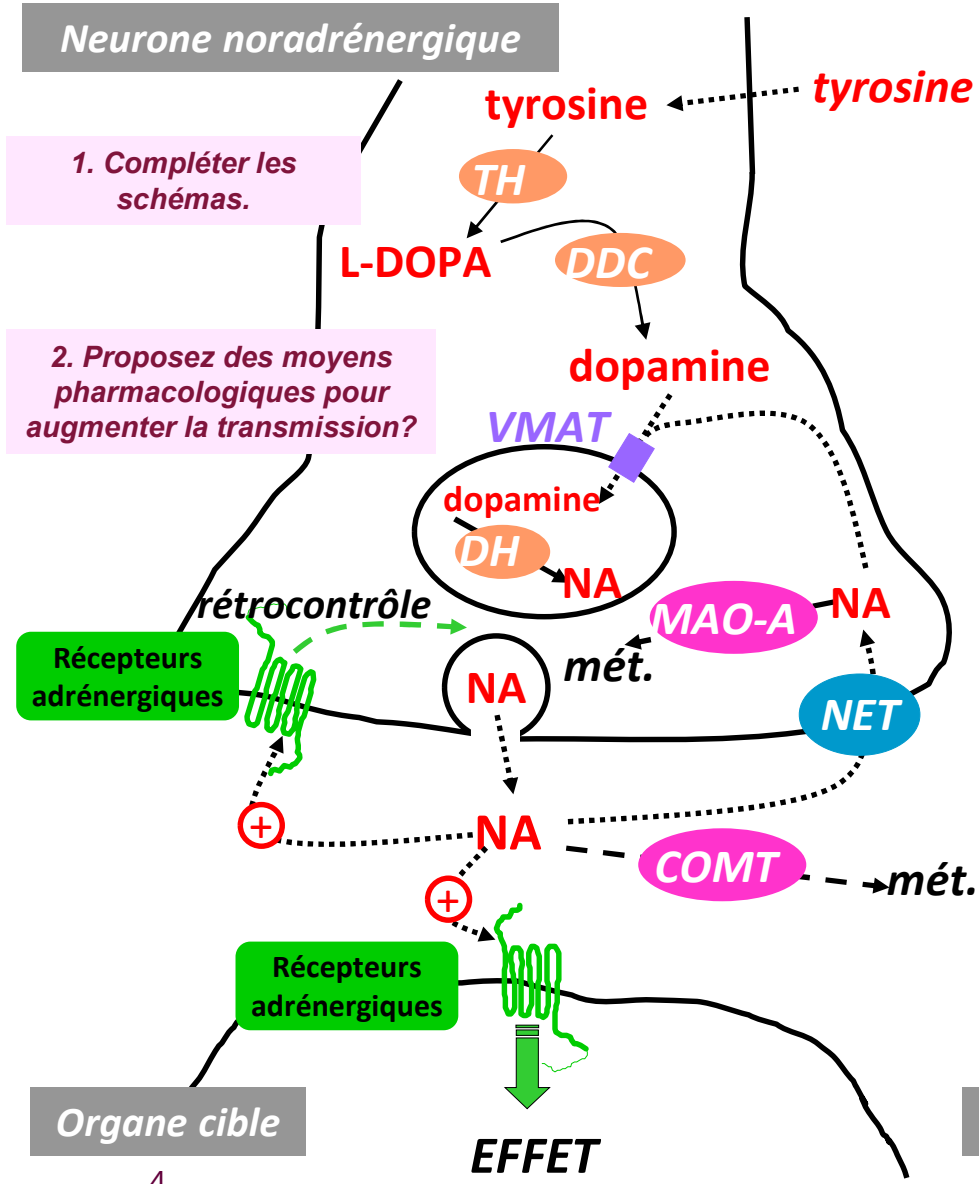


# synapse cholinergique

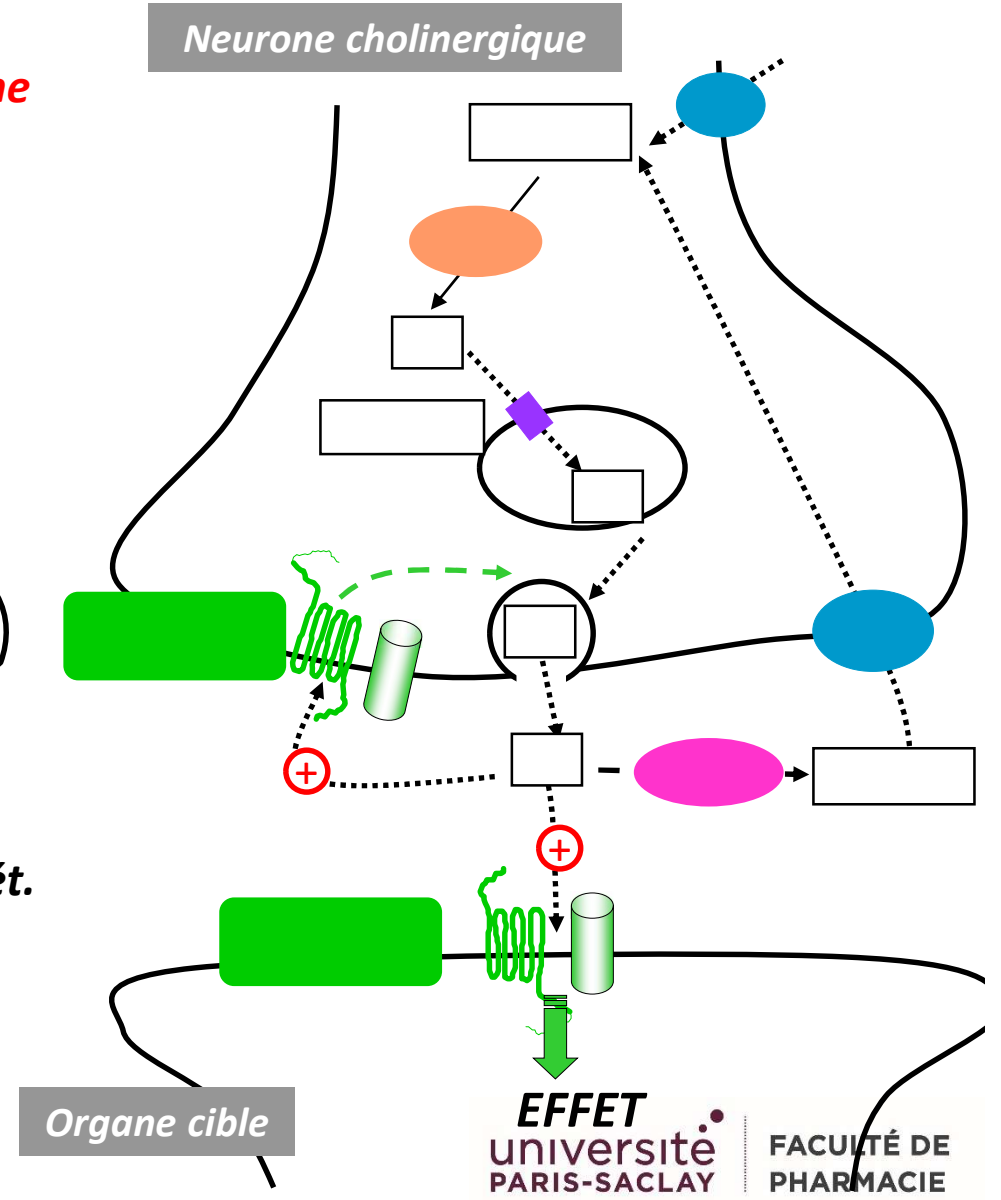
Neurone cholinergique



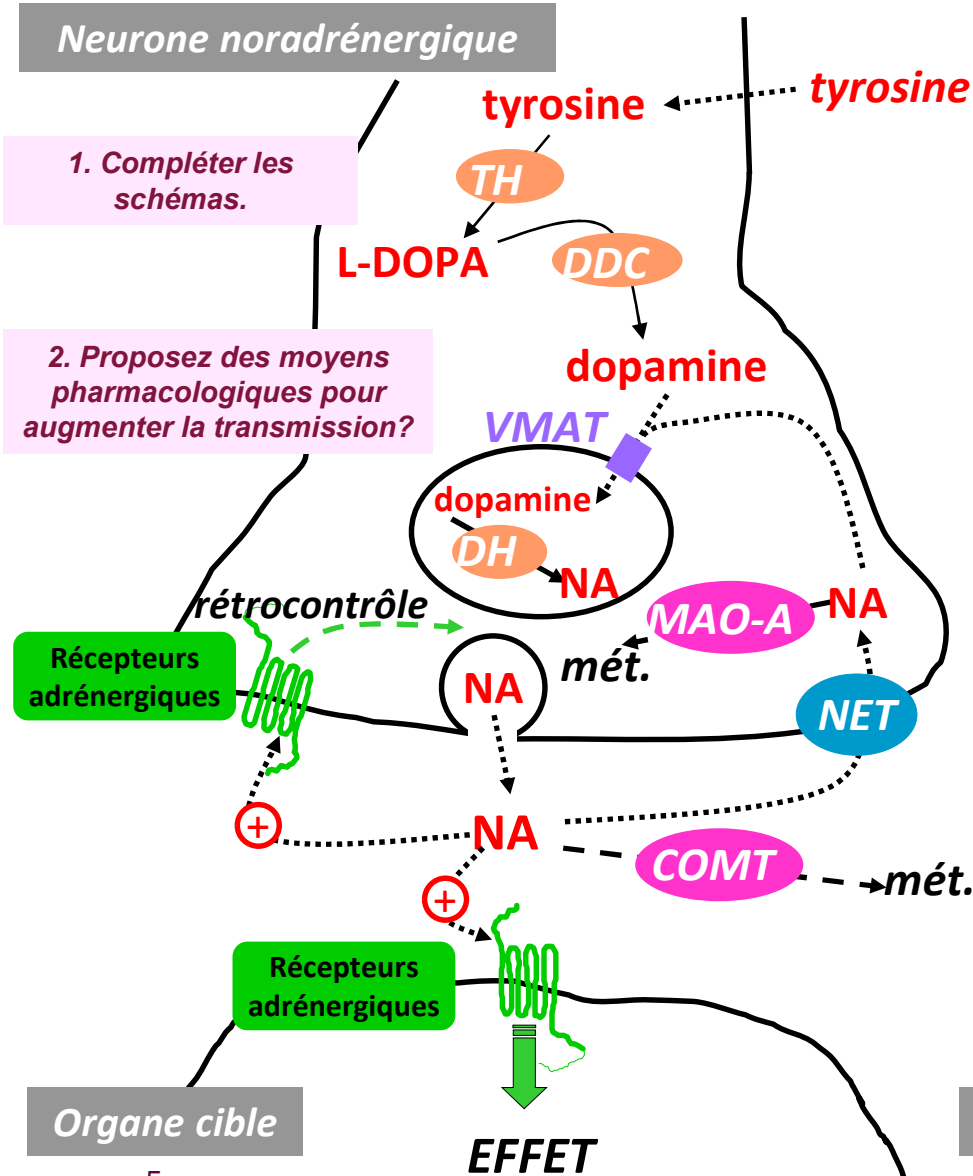
# synapse noradrénergique



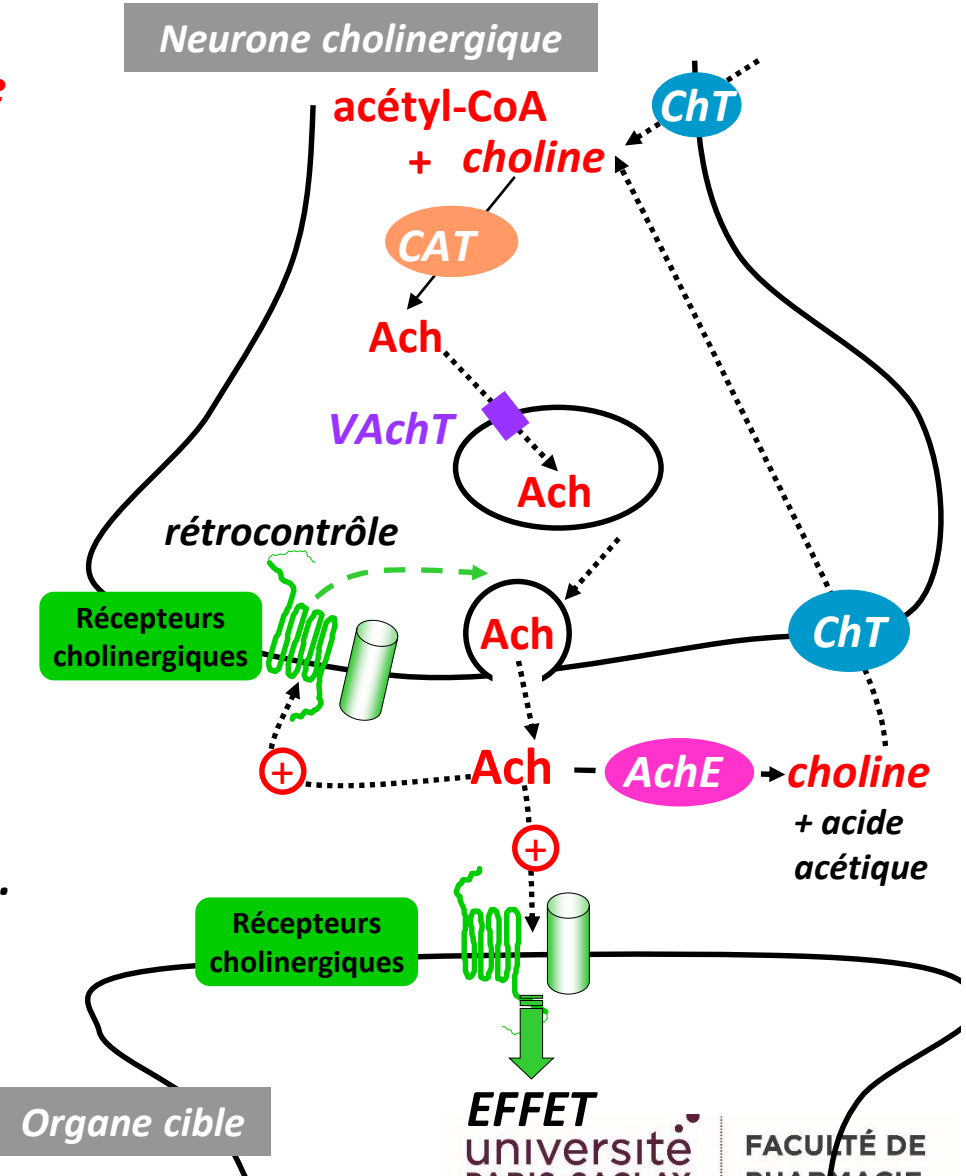
# synapse cholinergique



# synapse noradrénergique



# synapse cholinergique



# Transmissions des récepteurs adrénérgiques et cholinérgiques

## R. adrénérgiques

## R. cholinérgiques

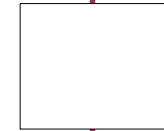
récepteurs  
 $\alpha$ -adrénérgiques

récepteurs  
 $\beta$ -adrénérgiques

récepteurs  
nicotiniques

récepteurs  
muscariniques

*Structure  
moléculaire ?*



*Sous-types ?*



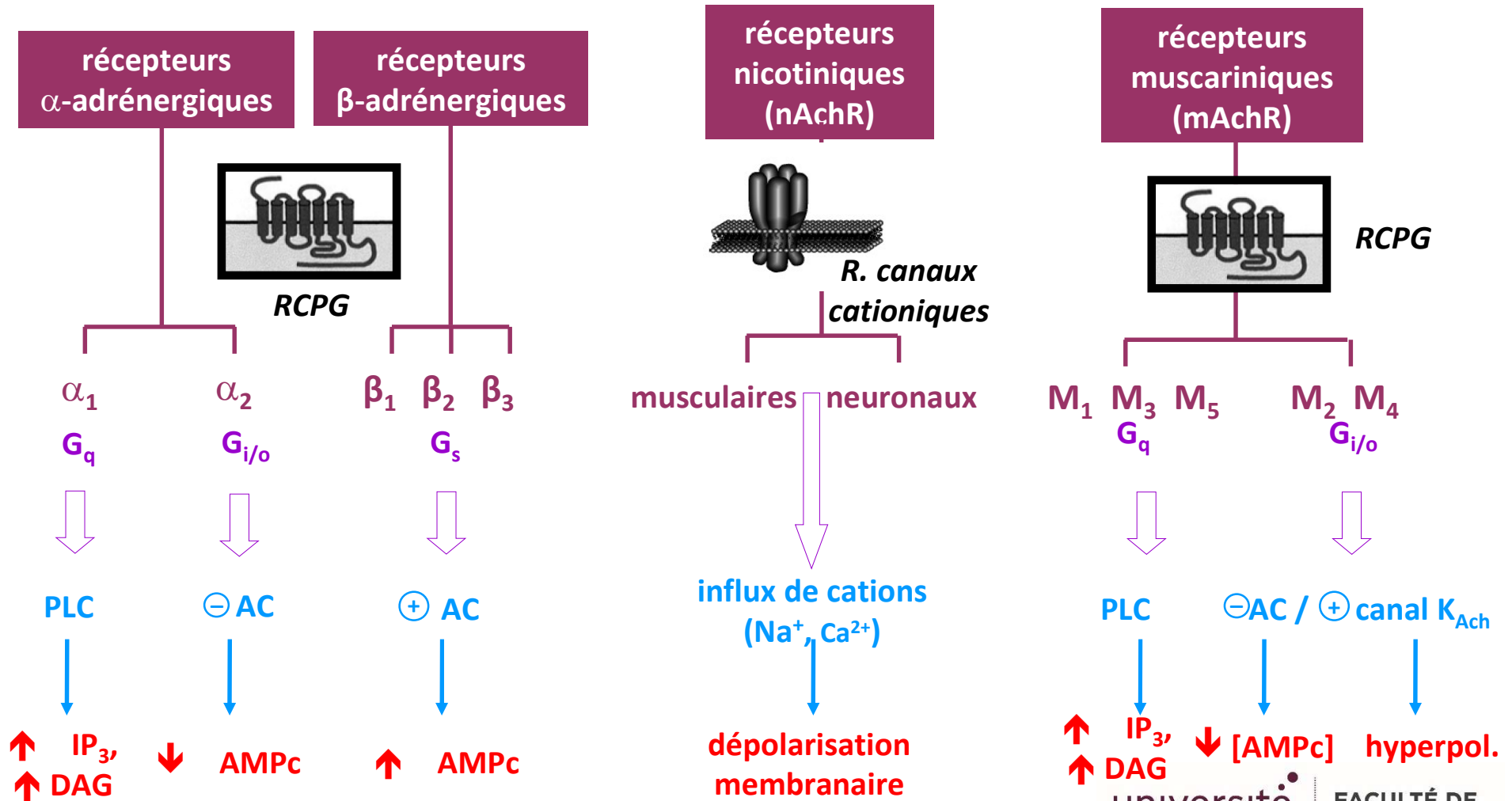
*Voie de  
signalisation  
intracellulaire  
impliquée ?*

*Proposez un agoniste et un antagoniste pour chaque sous-type de récepteur !*

# Transmissions des récepteurs adrénergiques et cholinergiques

## R. adrénergiques

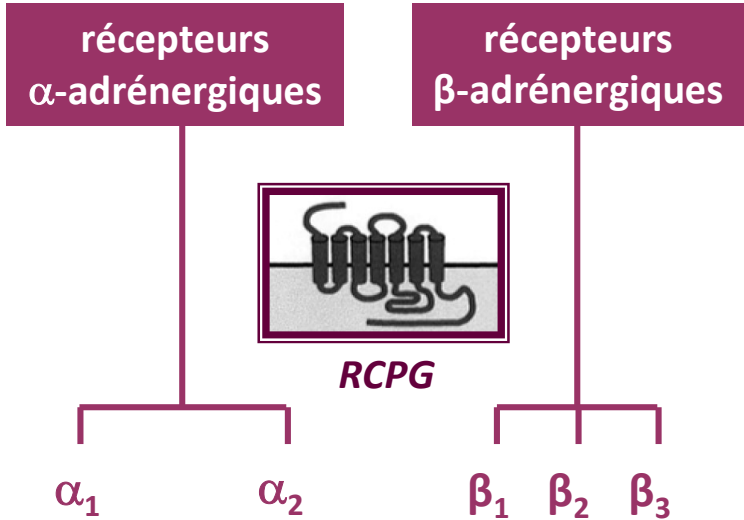
## R. cholinergiques



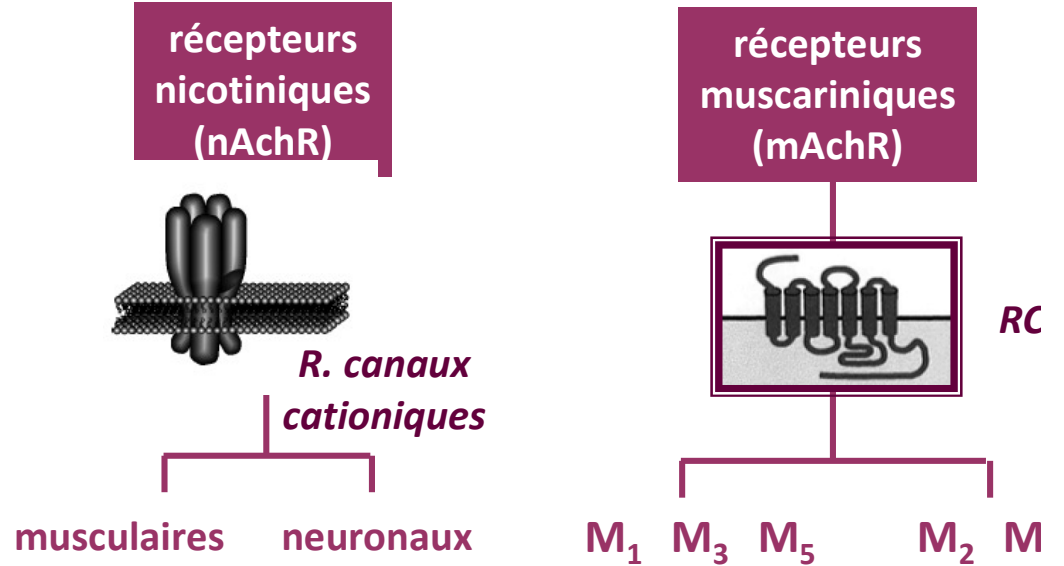
AC : adenylate cyclase; AMPc : adénosine monophosphate cyclique; DAG : diacylgcérol; IP<sub>3</sub> : inositol tri-phosphate; PLC : phospholipase C ;

# Récepteurs des médiateurs du SNA

## R. adrénergiques



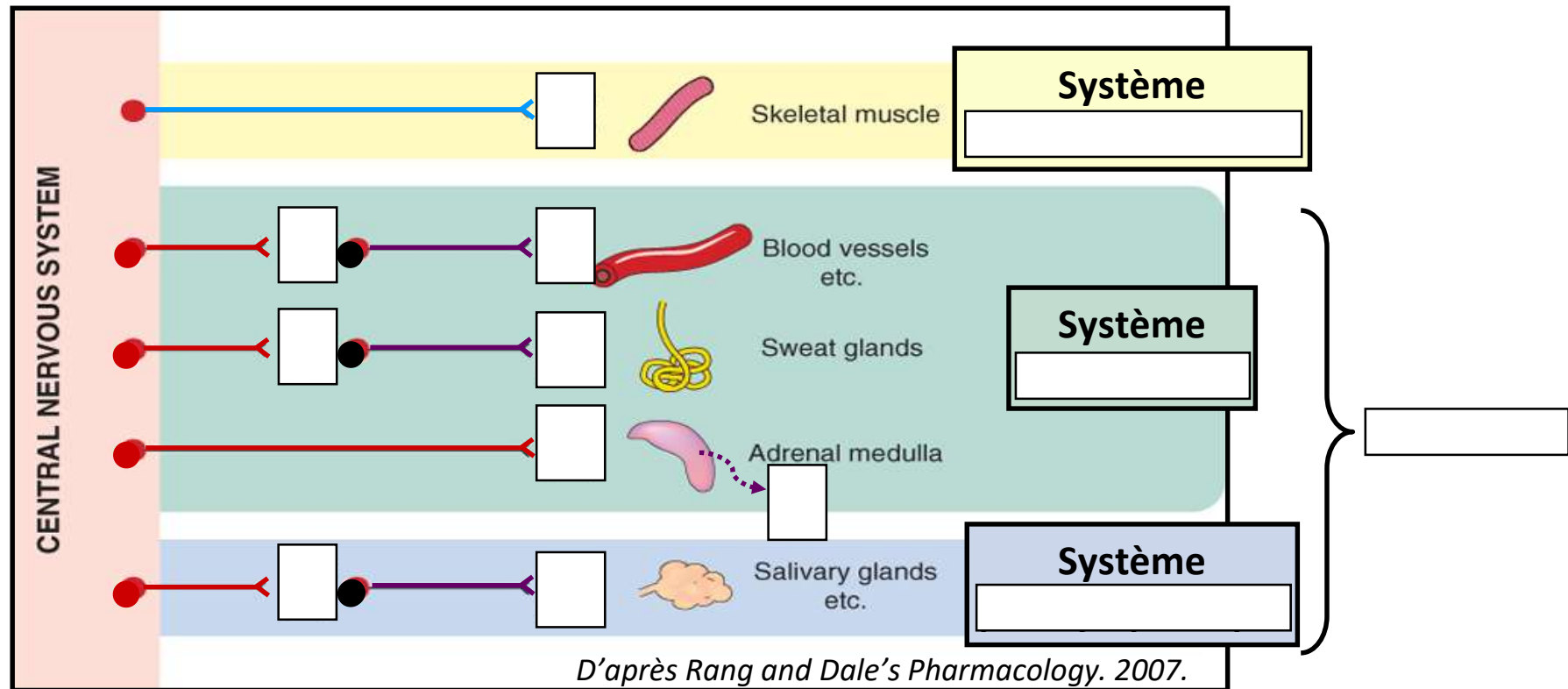
## R. cholinergiques



|                    | α <sub>1</sub> | α <sub>2</sub> | β <sub>1</sub> | β <sub>2</sub> | β <sub>3</sub> | nACh neuronal | nACh musculaire | M1           | M3          | M5 | M2       | M4        |  |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|--------------|-------------|----|----------|-----------|--|
| <b>Agoniste</b>    |                |                | Isoprénaline   |                |                |               | Nicotine        |              | Muscarine   |    |          | Muscarine |  |
|                    | Phenylephrine  | Clonidine      | Dobutamine     | Salbutamol     |                | Lobeline      | Suxamethonium   | Oxotrémorine | Pilocarpine |    |          |           |  |
| <b>Antagoniste</b> |                |                | Propranolol    |                |                |               |                 | Atropine     |             |    | Atropine |           |  |
|                    | Prazosine      | Yohimbine      | Atenolol       | Timolol        |                | Hexamethonium | Atracurium      | Pirenzépine  |             |    |          |           |  |

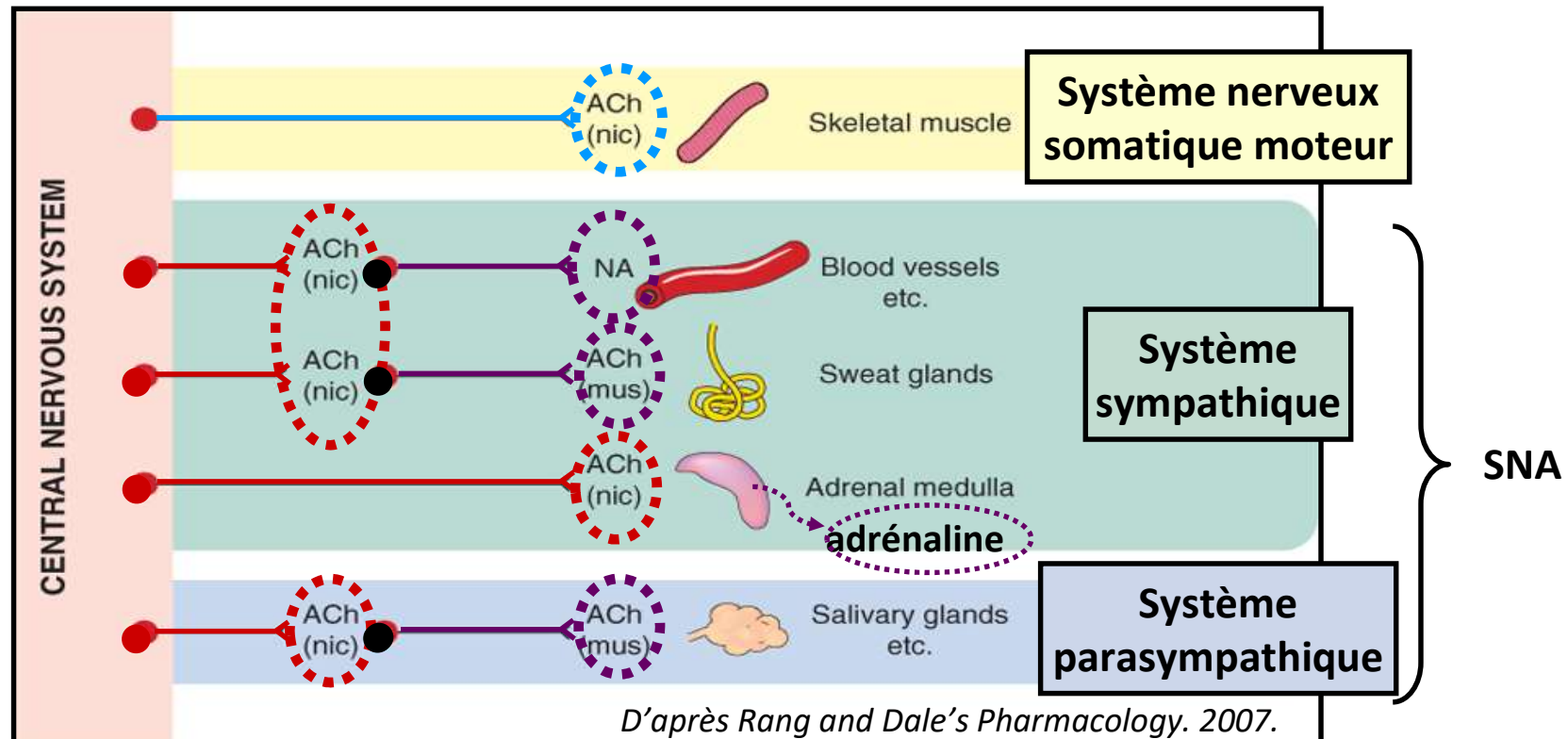


# Voies et transmissions nerveuses du système nerveux périphérique



**Précisez les types de transmission mises en jeu (médiateur/récepteur).**

# Voies et transmissions nerveuses du système nerveux périphérique



nic: R. nicotiniques; mus: R. muscariniques

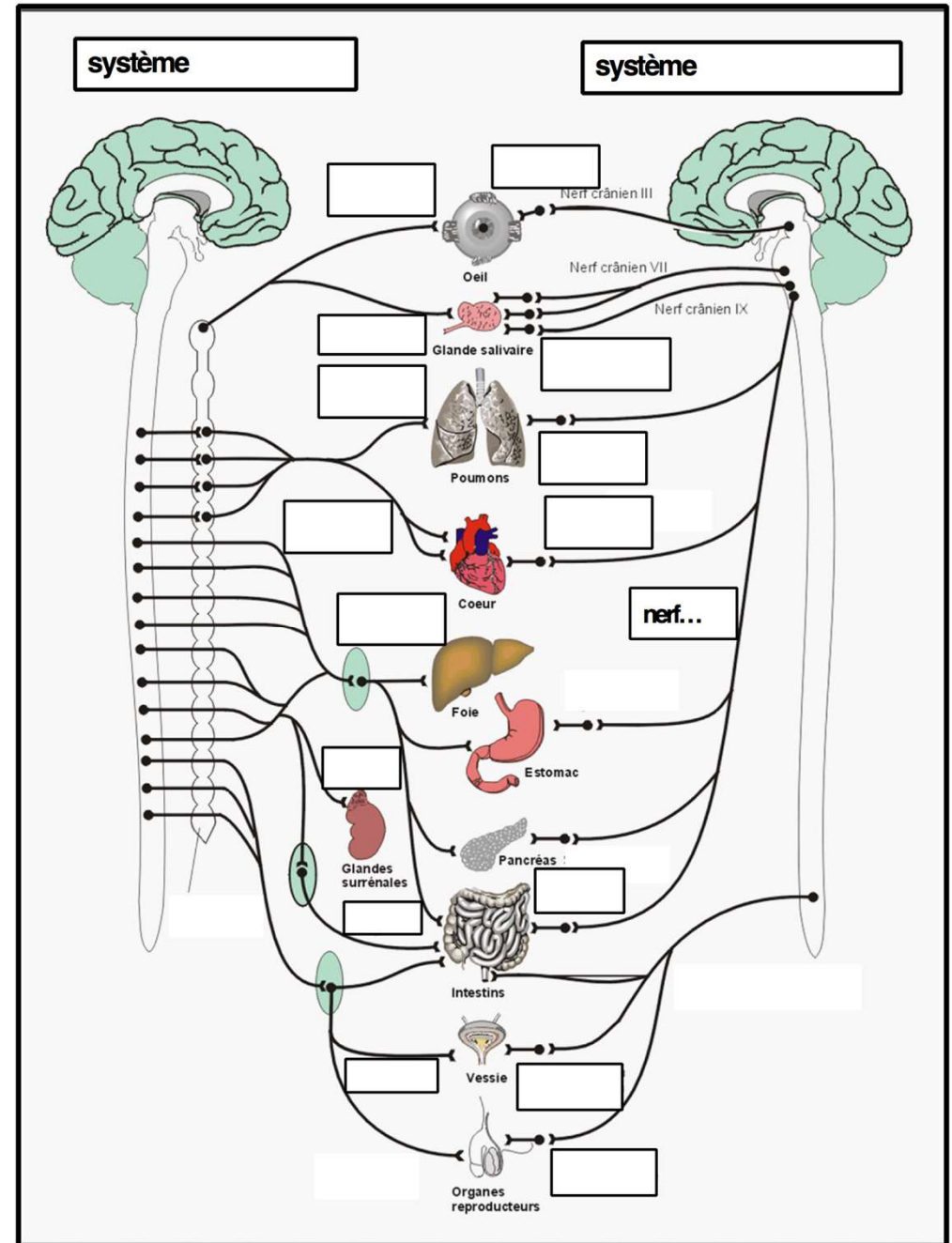
Complétez les légendes et indiquez les types de transmission (médiateur, récepteur) ainsi que les effets physiologiques mis en jeu dans les voies nerveuses représentées.

**Définir :**

- le syndrome muscarinique
- le syndrome extrapyramidal
- le terme de ganglioplégique
- le terme de curarisant

**Donner les principaux effets observés :**

- suite à l'administration de nicotine
- lors d'une intoxication aux organophosphorés



# Noradrénaline/Adrénaline:

## Effets de la stimulation sympathique

|  | <i>localisation cellulaire</i> | <i>récepteur</i>  | <i>effet</i>   |
|--|--------------------------------|---|--|
|  | <b>oeil</b>                    | ML radiaire<br>corps ciliaires                                    | $\alpha_1$ contraction: mydriase<br>$\alpha_2 < \beta_2$ sécrétion d'humeur aqueuse:<br>↓ par $\alpha_2$ , ↑ par $\beta_2$<br>$\alpha, \beta$ salivation |
|  | <b>g. salivaires</b>           |   |  |
|  | <b>poumon</b>                  | ML bronchique   | $\beta_2$ bronchodilatation  |
|  | <b>vaisseaux</b>               | ML vasculaire<br>endothélium/ML vasculaire                        | $\alpha_1$ vasoconstriction<br>$\beta_2$ vasorelaxation  |
|  | <b>coeur</b>                   | nœud sinusal<br>myocyte ventriculaire                             | $\beta_1$ ↑ fréquence cardiaque<br>$\beta_1$ effet inotrope +  |
|  | <b>pancréas</b>                | cellules $\beta$ de Langerhans<br>cellules $\alpha$ de Langerhans | $\alpha_2$ ↓ sécrétion d'insuline<br>$\beta_2$ sécrétion de glucagon   |
|  | <b>foie</b>                    | hépatocyte  | $\beta_2$ glycogénolyse  |
|  | <b>rein</b>                    | cellules juxtaglomérulaires                                       | $\beta_1$ sécrétion de rénine  |
|  | <b>vessie</b>                  | ML trigone, sphincter<br>ML détrusor                              | $\alpha_1$ contraction: rétention urinaire<br>$\beta_2$ relaxation: facilitation du remplissage  |
|  | <b>utérus</b>                  | ML utérin   | $\beta_2$ relaxation   |

## Effets de la stimulation muscarinique périphérique

| <u>effet</u>                                      | <u>localisation cellulaire</u>         | <u>récepteur</u>                 |  |
|---|--|----------------------------------|--|
| contraction: myosis<br>contraction: accommodation | ML circulaire de l'iris<br>ML ciliaire | M <sub>3</sub><br>M <sub>3</sub> |  |
| salivation  |  | M <sub>3</sub>                   |  |
| ↘ fréquence cardiaque<br>effet inotrope -         | nœud sinusal<br>myocyte auriculaire    | M <sub>2</sub><br>M <sub>2</sub> |  |
| bronchoconstriction                               | ML bronchique                          | M <sub>3</sub>                   |  |
| ↗ sécrétion H <sup>+</sup> gastrique              | C. entérochromaffine-like              | M <sub>1</sub>                   |  |
| ↗ motilité intestinale                            | CML intestinale                        | M <sub>3</sub>                   |  |
| vidange urinaire                                  | ML détrusor                            | M <sub>3</sub>                   |  |
| dilatation des artères: érection                  | endothélium des artères<br>caverneuses | M <sub>1</sub>                   |  |



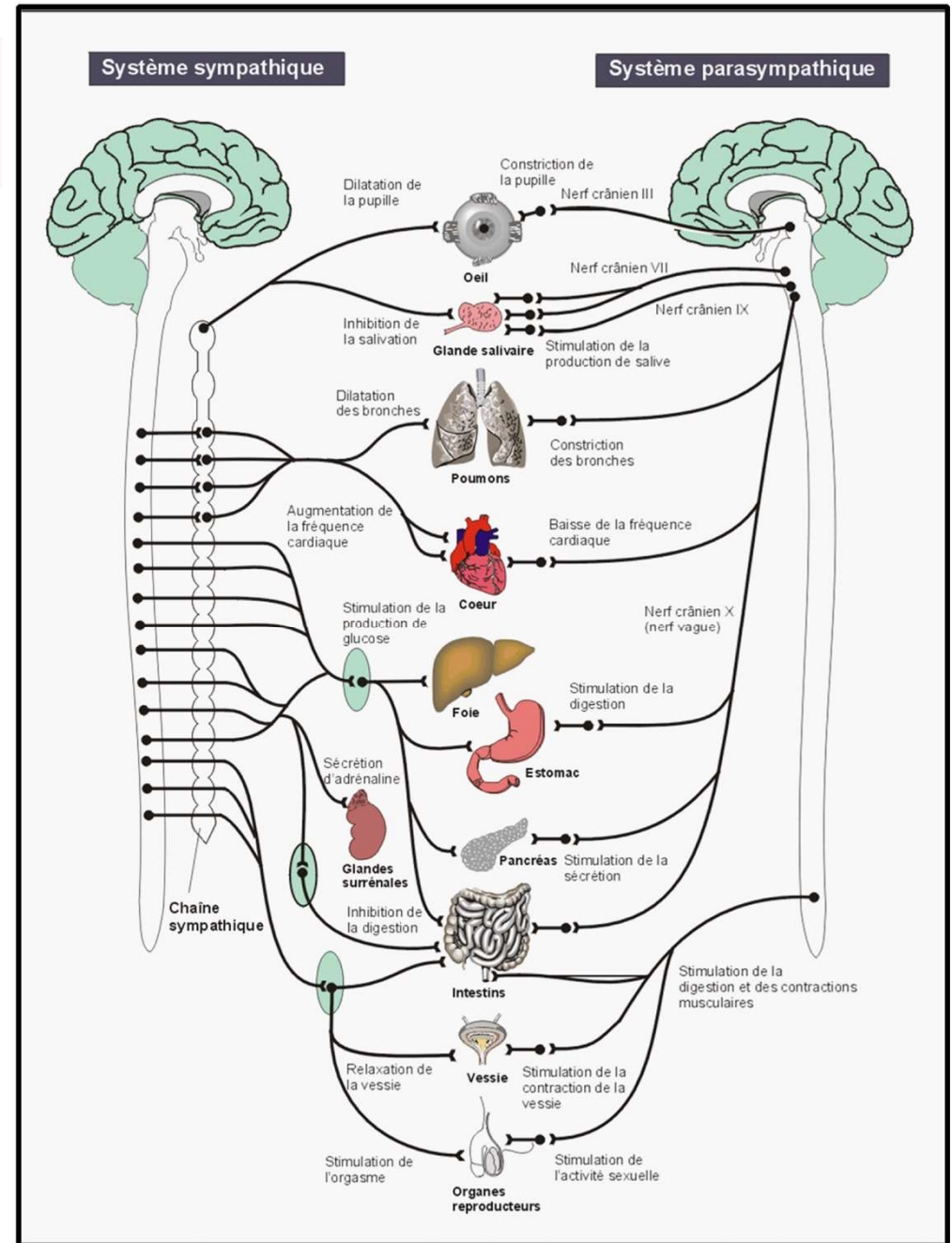
Complétez les légendes et indiquez les types de transmission (médiateur, récepteur) ainsi que les effets physiologiques mis en jeu dans les voies nerveuses représentées.

Définir:

- le syndrome muscarinique
- le syndrome extrapyramidal
- le terme de ganglioplégique
- le terme de curarisant

Donner les principaux effets observés :

- suite à l'administration de nicotine
- lors d'une intoxication aux organophosphorés



**Définir:**

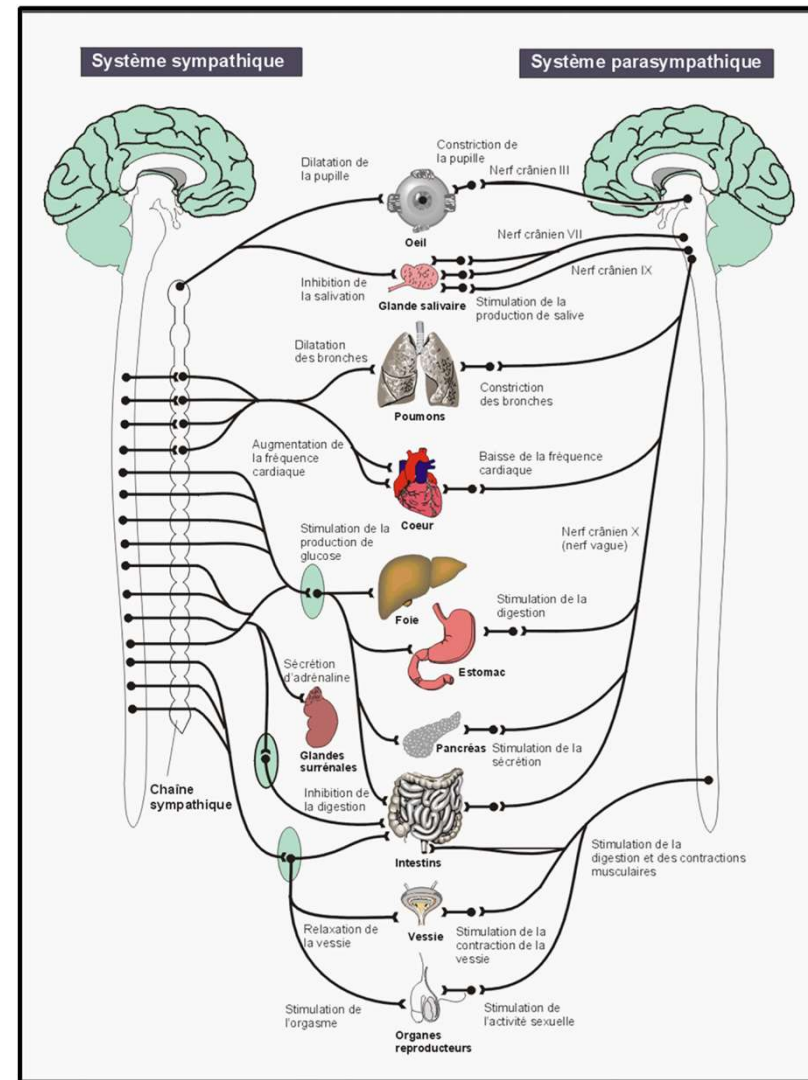
**- le syndrome muscarinique**

Intoxication à la muscarine, agoniste sélectif muscarinique : effets de la **stimulation des R. muscariniques périphériques** (parasymphomimétiques + sudation)

**- le syndrome extrapyramidal**

**- le terme de ganglioplégique**

**- le terme de curarisant**



**Donner les principaux effets observés :**

**- suite à l'administration de nicotine**

**- lors d'une intoxication aux organophosphorés**

**Définir:**

**- le syndrome muscarinique**

Intoxication à la muscarine, agoniste selectif muscarinique : effets de la **stimulation des R. muscariniques périphériques** (parasympathomimétiques + sudation + **vasodilatation généralisée**)

**- le syndrome extrapyramidal**

Tremblements au repos, rigidité musculaire, akinésie. Stimulation exacerbée de R muscariniques du striatum responsables d'une inhibition du contrôle de la motricité (cortex moteur).

**- le terme de ganglioplégique**

Blocage de transmission ganglionnaire, notamment **par antagonisme des R. nicotiniques neuronaux périphériques**.

**- le terme de curarisant**

Blocage de la jonction neuromusculaire (R. nicotinique musculaire) : **curare dépolarisant** (agoniste) ou **non-dépolarisant** (antagoniste compétitif).

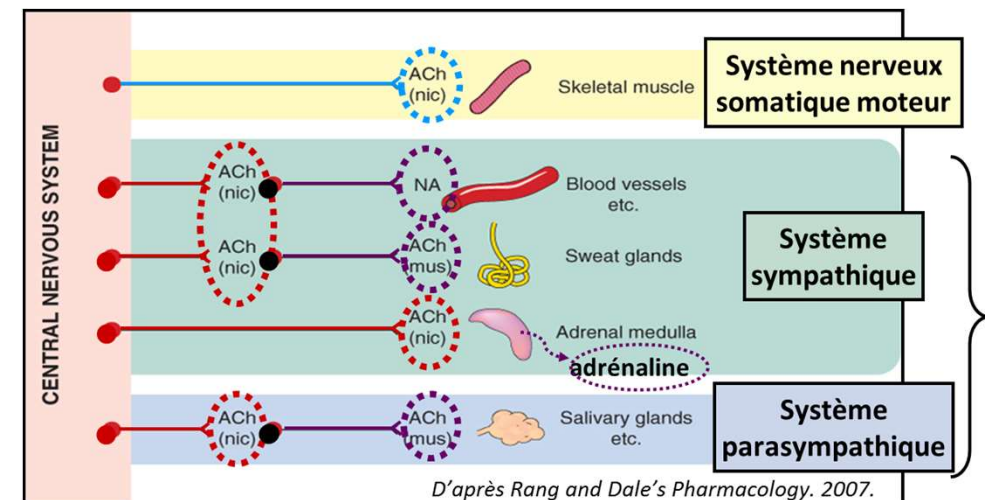
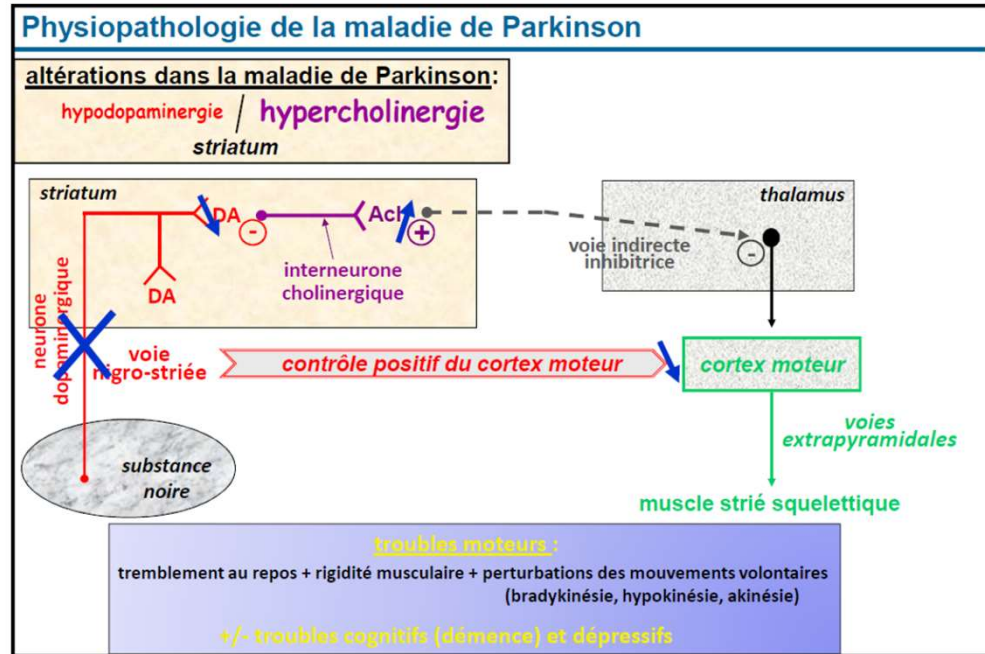
**Donner les principaux effets observés :**

**- suite à l'administration de nicotine**

Effets ganglionnaires complexes biphasiques (stimulants et/ou ganglioplégiques) + effets centraux

**- lors d'une intoxication aux organophosphorés**

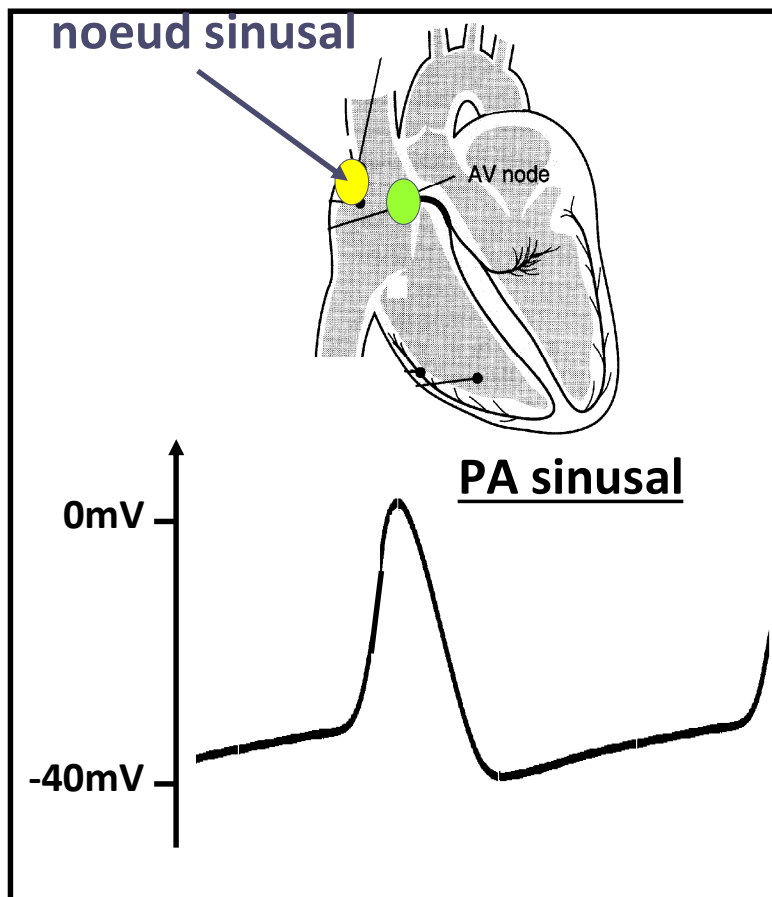
Effets muscariniques puis nicotiniques, périphériques +/- centraux ; irréversibles pour ces toxiques.



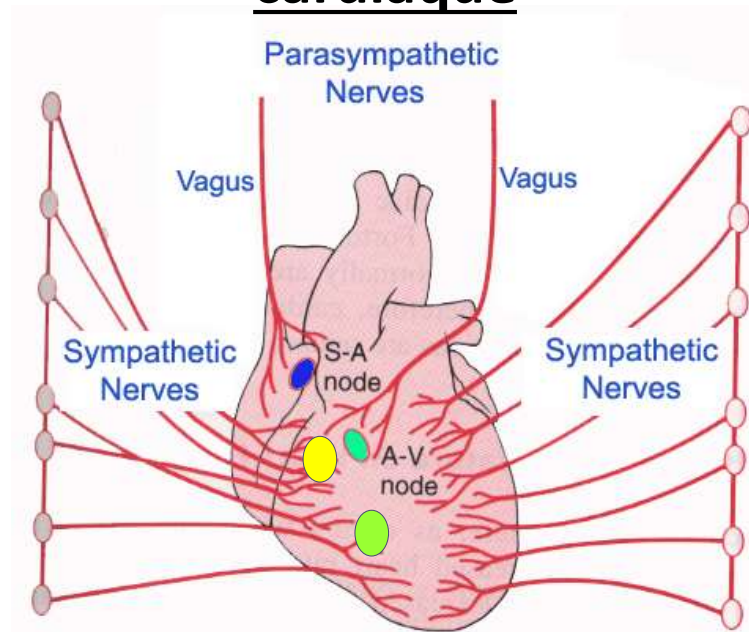
nic: R. nicotiniques; mus: R. muscariniques



# Régulation de l'automatisme cardiaque par le SNA (1)



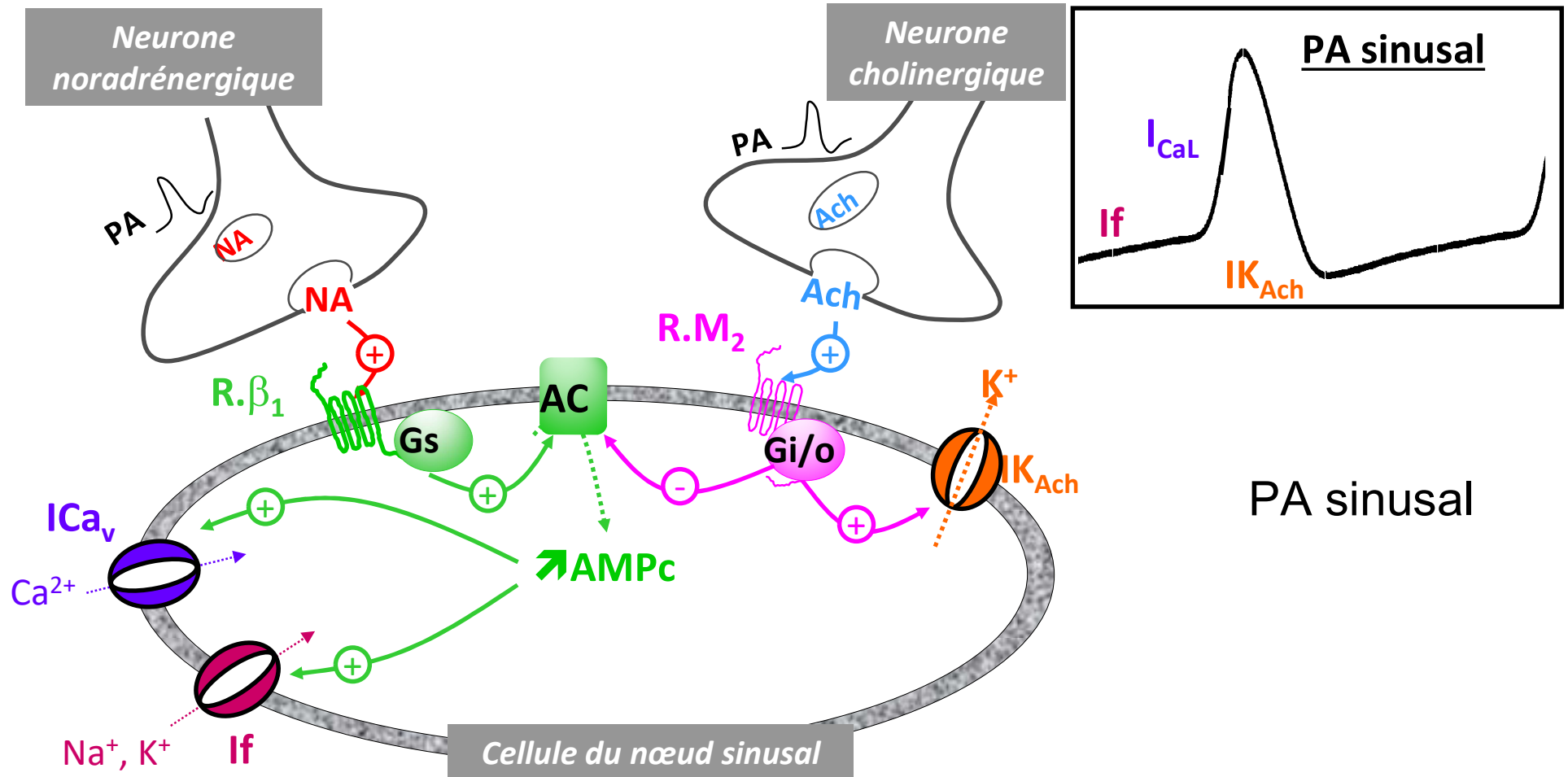
## Double innervation sympathique et parasympathique cardiaque



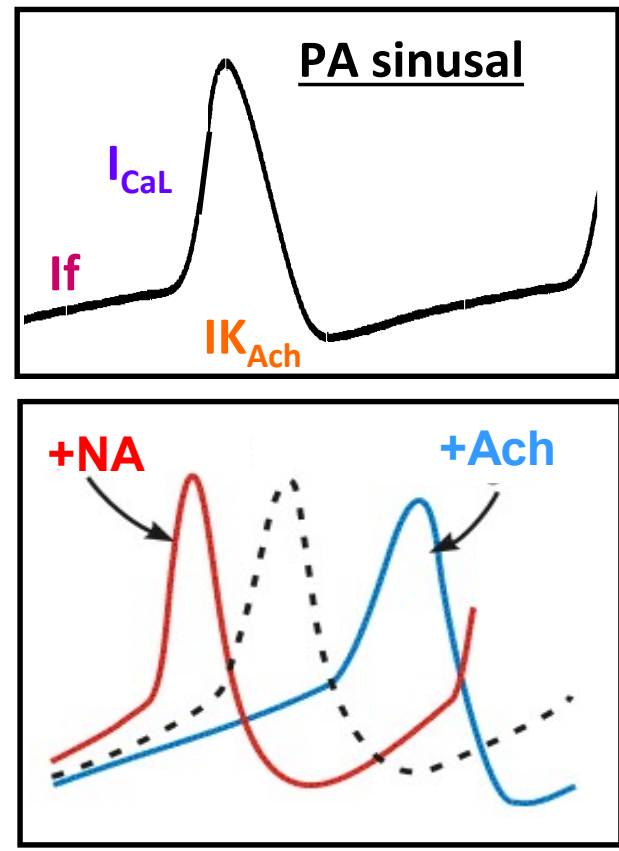
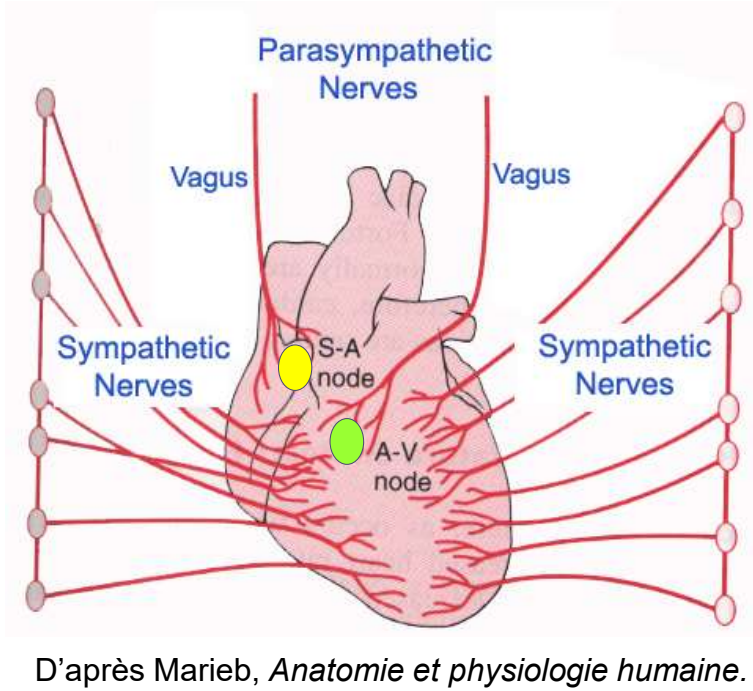
D'après Marieb, *Anatomie et physiologie humaine*.

Quels sont les effets des substances suivantes sur le rythme sinusal ?  
1) la dobutamine ; 2) l'atropine

# Régulation de l'automatisme cardiaque par le SNA (2)



# Régulation de l'automatisme cardiaque par le SNA (3)

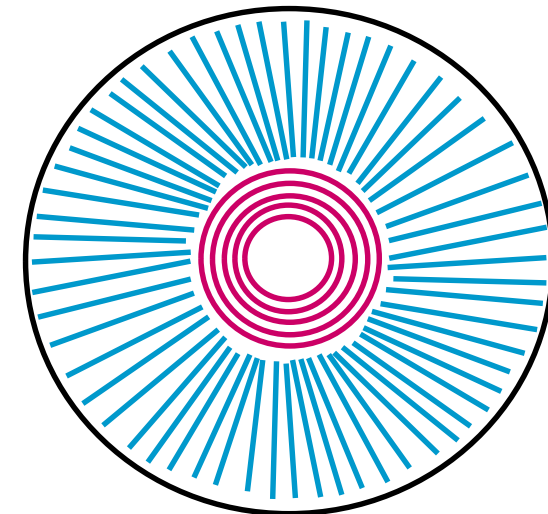
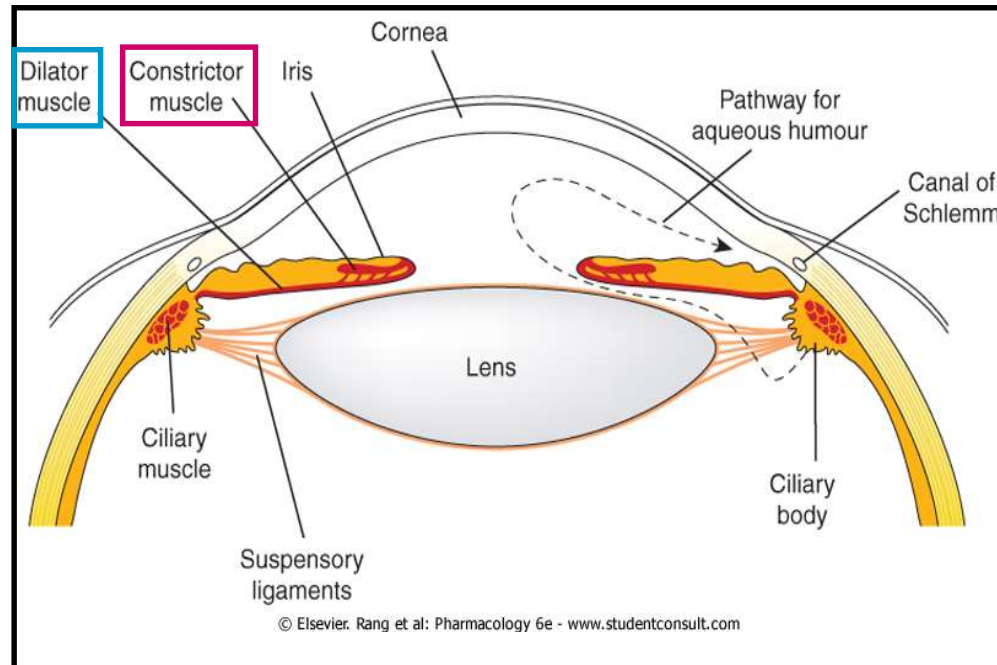


tonus parasympathique bradycardisant > tonus sympathique tachycardisant

Quels sont les effets des substances suivantes sur le rythme sinusal ?  
1) la dobutamine ; 2) l'atropine

# Régulation des fonctions oculaires par le SNA (1)

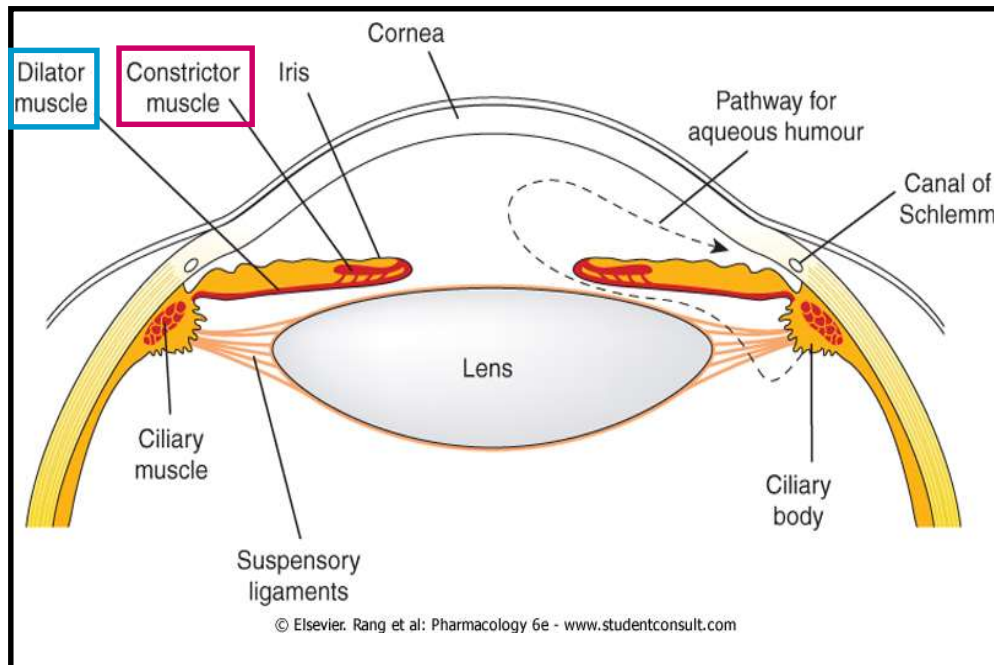
muscle circulaire  
ou muscle constricteur



muscle radiaire  
ou muscle dilatateur

**Moyens pharmacologiques pour induire une mydriase ?**

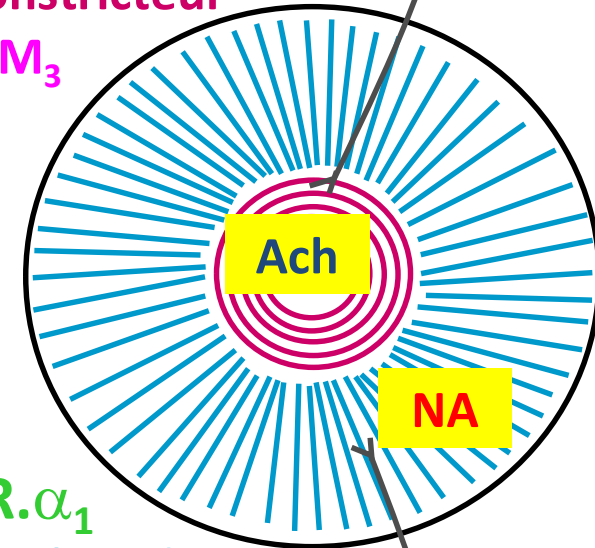
# Régulation des fonctions oculaires par le SNA (1)



muscle circulaire  
ou muscle constricteur

R.M<sub>3</sub>

Neurone  
cholinergique



R.α<sub>1</sub>  
muscle radiaire  
ou muscle dilatateur

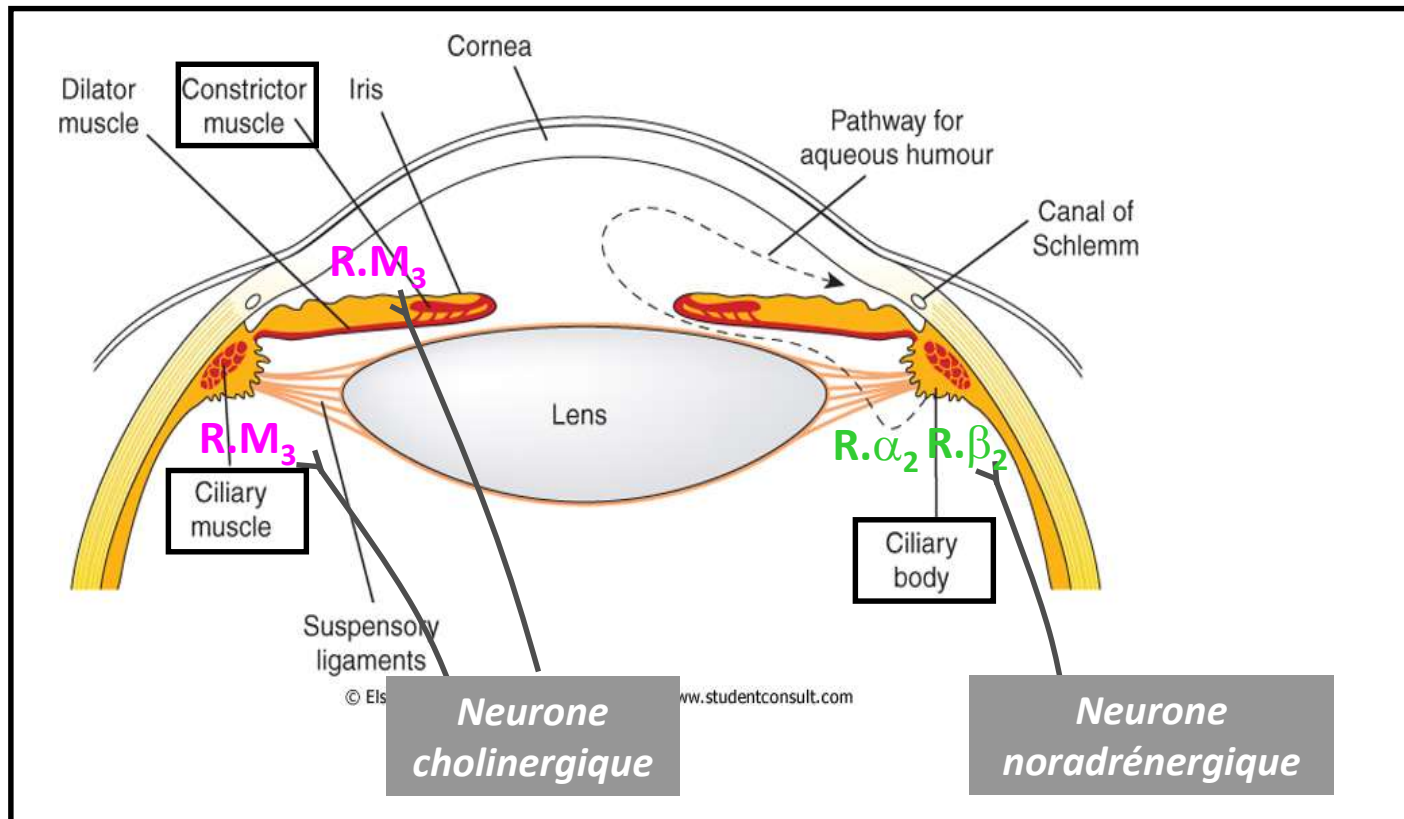
Neurone  
noradrénergique

**Moyens pharmacologiques pour induire une mydriase ?**

- agoniste des R. α<sub>1</sub>-adrénergiques (ex: phényléphrine)
- antagoniste des R. M<sub>3</sub> (ou muscariniques non sélectifs; ex: atropine)

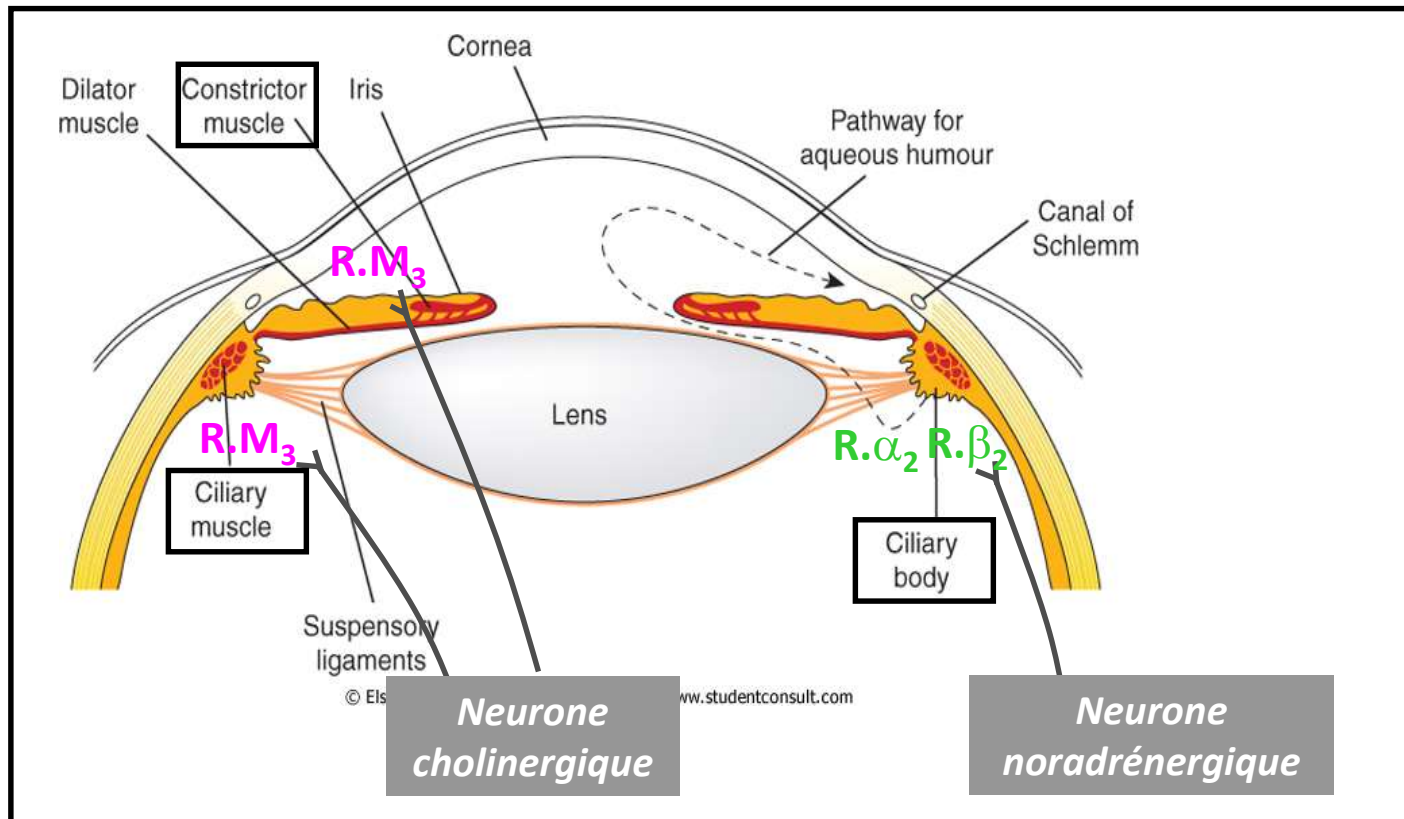


## Régulation des fonctions oculaires par le SNA (2)



Moyens pharmacologiques pour traiter le glaucome chronique à angle ouvert ?

## Régulation des fonctions oculaires par le SNA (2)



### Moyens pharmacologiques pour traiter le glaucome chronique à angle ouvert ?

- agoniste des R. α<sub>2</sub>-adrénergiques (ex: **apraclonidine**, **brimonidine**)
- antagoniste des R. β<sub>2</sub>-adrénergiques (ou antagoniste non sélectif β<sub>1/2</sub> : ex: **timolol**)
- agoniste des R. M<sub>3</sub> (ou muscarinique non sélectif; ex: **pilocarpine**)

# Décongestionnants ORL (1)

**Point information de l'AFSSAPS (maintenant ANSM) (15/12/2011):**

**Objet: Décongestionnants de la sphère ORL, renfermant un vasoconstricteur, administrés par voie orale ou nasale : information importante sur la sécurité d'emploi et l'usage - Point d'information**

Depuis le 1er janvier 2011, 15 cas graves d'effets indésirables cardiovasculaires (à type d'hypertension artérielle, crise d'angor) ou neurologiques (à type de convulsion, troubles du comportement et accident vasculaire), survenus chez des patients ayant pris une spécialité renfermant un vasoconstricteur (voie orale ou nasale), ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Dans 25% des cas, les recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit de ces spécialités n'étaient pas respectées (durée de traitement supérieure à 5 jours, non respect des contre-indications).

Ces cas récents conduisent l'Afssaps à rappeler le bon usage des médicaments renfermant un vasoconstricteur (VC) utilisés pour leurs propriétés décongestionnantes de la sphère ORL.

**Rappel de quelques contre-indications de ces médicaments :**

- hypertension artérielle sévère
- antécédent ou facteur de risque d'AVC
- insuffisance coronarienne
- antécédents de convulsions

**Substances actives vasoconstrictrices des décongestionnants ORL commercialisées:**

**oxymétazoline, pseudoéphédrine, naphazoline, phényléphrine, tuaminoheptane, éphédrine**

- 1. Quelles sont les cibles pharmacologiques et les modes d'action de ces médicaments?**
- 2. Commentez les effets indésirables observés et les contre-indications mentionnées.**



# Décongestionnants ORL (2)

**Cas de la pseudoéphédrine:**  
Associations de médicaments contre-indiquées (liste non exhaustive):

**Ephedrine**  
**Méthylphénidate**

Substrats exogènes non  
sélectifs des transporteurs  
NET et VMAT

**Phényléphrine**  
**Naphazoline**  
**Oxymétazoline**

Agoniste  $\alpha$ -adrénergique

**Ergotamine**  
**Dihydroergotamine**

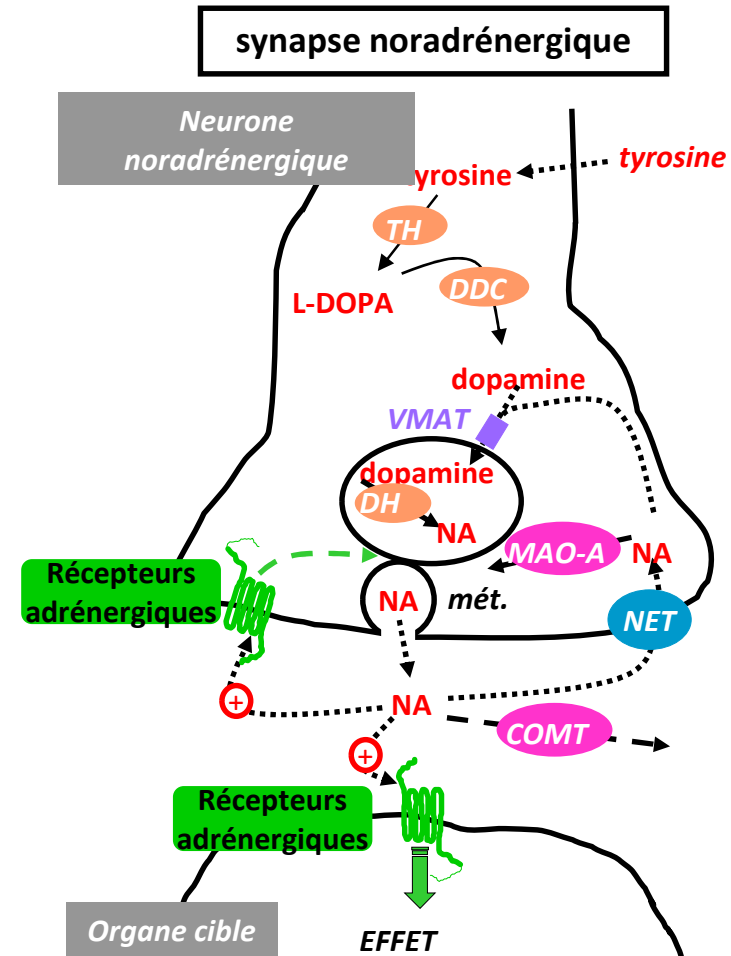
Alcaloïde de l'ergot de  
seigle vasoconstricteurs

**Iproniazide**

Inhibiteur non sélectif de la  
MAO

**Toloxatone**  
**Befluxatone**  
**Moclobémide**

Inhibiteur sélectif  
de la MAO-A



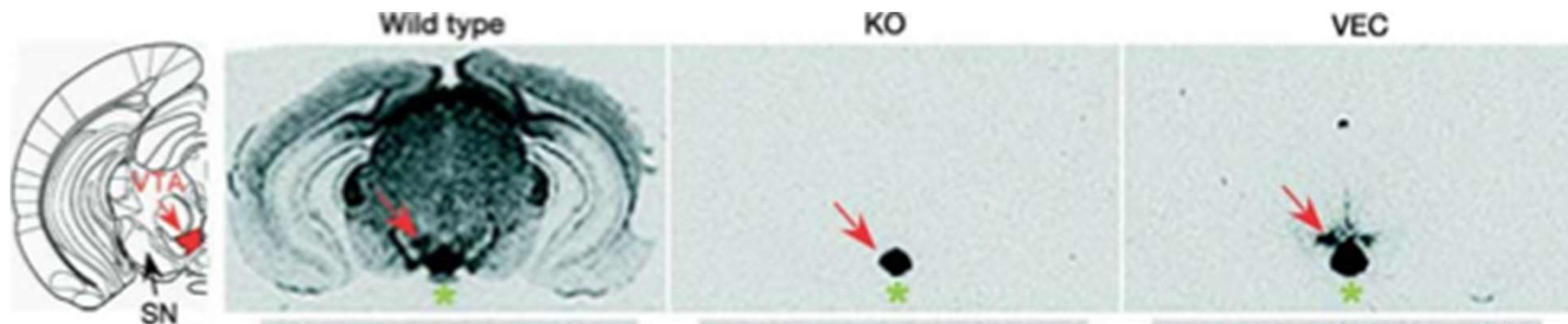
# Effets Centraux de l'Acétycholine

## Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors

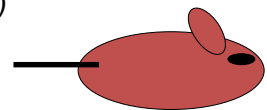
U. Maskos<sup>1</sup>, B. E. Molles<sup>1</sup>, S. Pons<sup>1</sup>, M. Besson<sup>1,2</sup>, B. P. Guiard<sup>2</sup>, J.-P. Guilloux<sup>2</sup>, A. Evrard<sup>1</sup>, P. Cazala<sup>3</sup>, A. Cormier<sup>1</sup>, M. Mameli-Engvall<sup>1</sup>, N. Dufour<sup>4†</sup>, I. Cloëz-Tayarani<sup>1</sup>, A.-P. Bemelmans<sup>4†</sup>, J. Mallet<sup>4</sup>, A. M. Gardier<sup>2</sup>, V. David<sup>3</sup>, P. Faure<sup>1</sup>, S. Granon<sup>1</sup> & J.-P. Changeux<sup>1</sup>

Approche « génétique », permettant de démontrer l'importance d'un gène

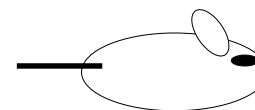
Production d'une souris génétiquement modifiée : expression différentielle de la sous unité  $\beta 2$  du R. nicotinique dans le cerveau (SNC)



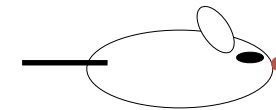
Autoradiographie de tranches de cerveau indiquant la liaison d'un ligand radioactif de la sous-unité  $\beta 2$  du nAChR. (L'étoile verte indique une liaison non spécifique)



« sauvage »



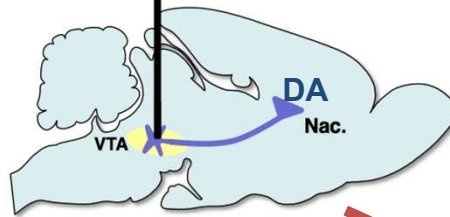
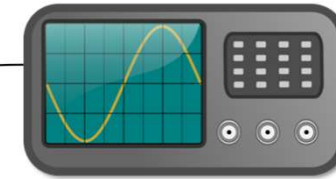
délétion  
généralisée



**VEC** : expression restreinte à dans  
l'aire ventro-tegmentale (« **VTA** »)

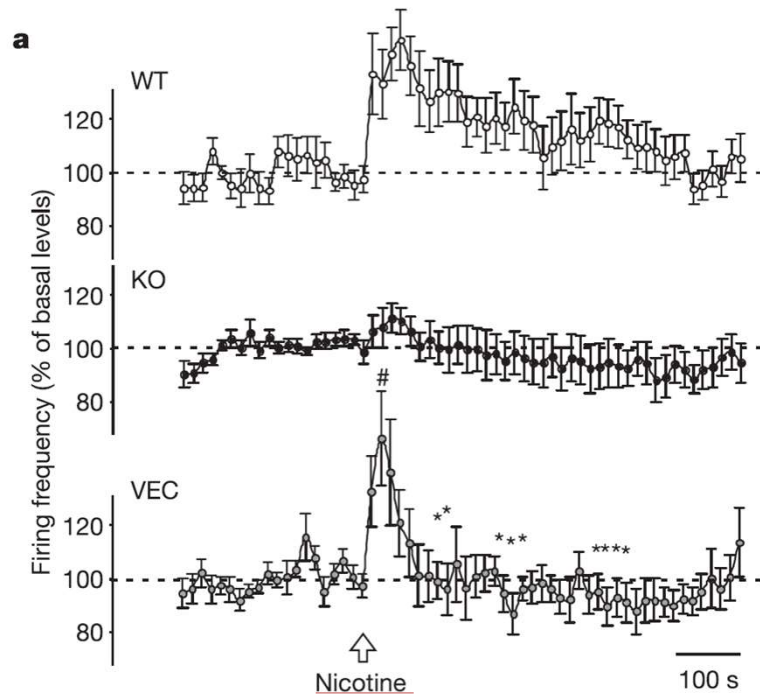
# Effets Centraux de l'Acétycholine

*electrophysiologie*

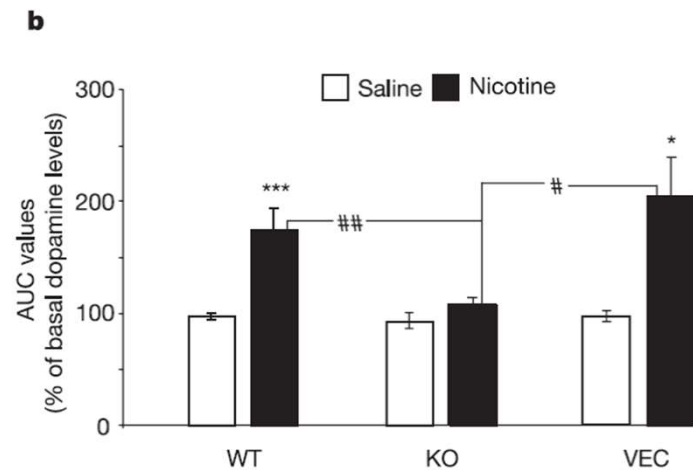


*microdosage de la DA*

Effet d'une injection de nicotine (30 µg/kg, i.v.) sur la fréquence des potentiels d'action des neurones dopaminergiques de la VTA.

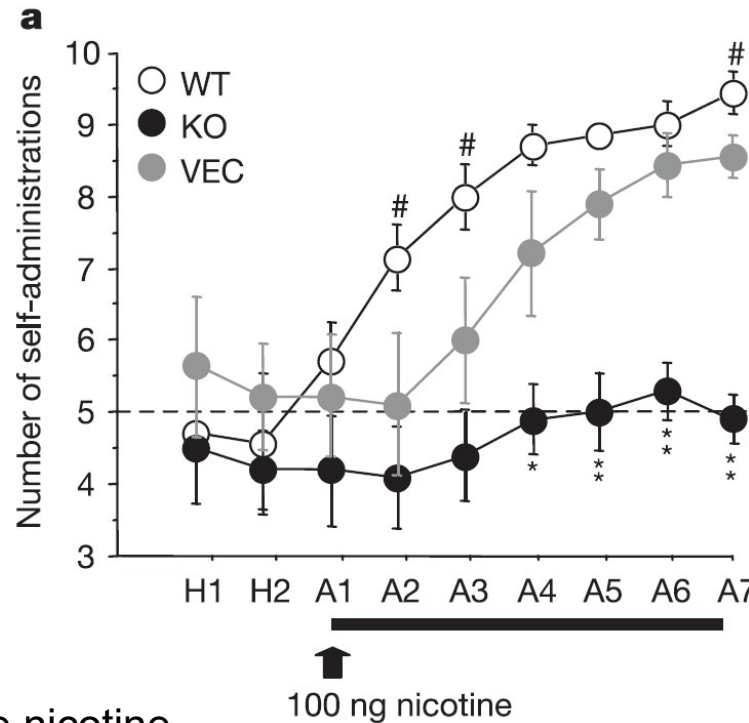


Effet d'une injection de nicotine (30 µg/kg, i.v.) sur la quantité de dopamine libérée dans le noyau accubens.



# Effets Centraux de l'Acétycholine

*Mise en évidence du phénomène de « recherche de récompense » par auto-administration de nicotine par les souris.*



H : jour d'habituation

A : jour d'auto-administration de nicotine

↑  
100 ng nicotine

**Conclusion : Varénicline CHAMPIX® :**

**(Cf cours V. Leblais)**

**- agoniste partiel nAChR sélectif  $\alpha 4\beta 2$**

**- aide au sevrage tabagique**