

# Pharmacologie générale

## 6. Les grands transmetteurs (2)

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin

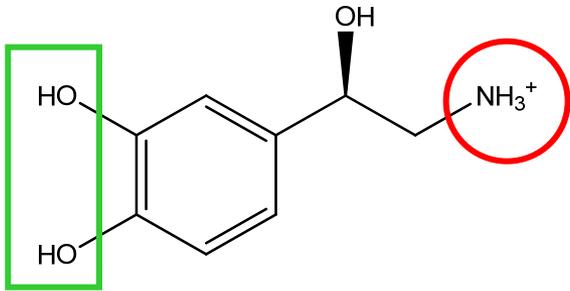


*Des parties de ce cours reprennent des diapositives des enseignements de Pharmacologie générale des professeurs M.P. Mingeot et Ch. Dessy*

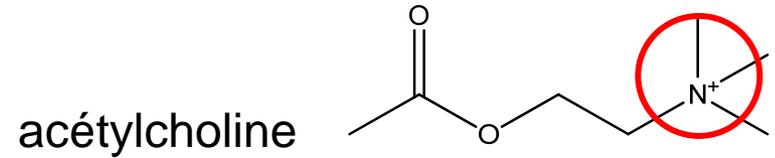
# Les grands transmetteurs

- acétylcholine
- noradrenaline
- dopamine
- sérotonine
- **histamine**
- **GABA**
- **glutamate**
- **NO**
- **peptides**

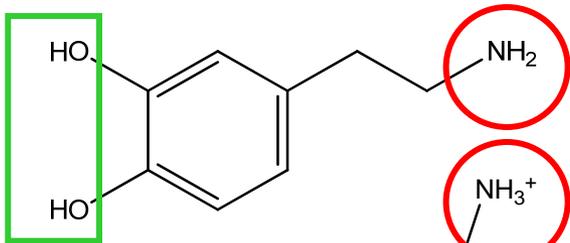
# Les grands transmetteurs: structures



noradrenaline

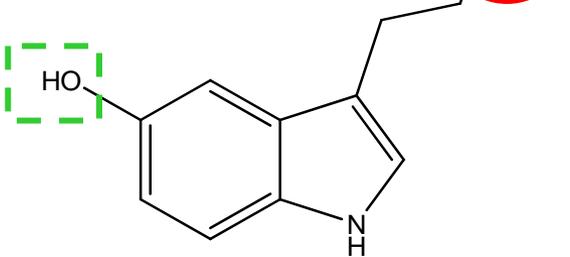
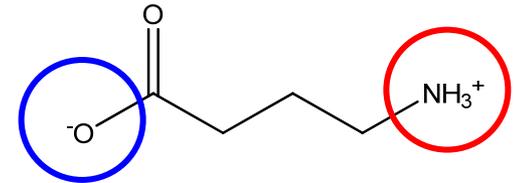


acétylcholine



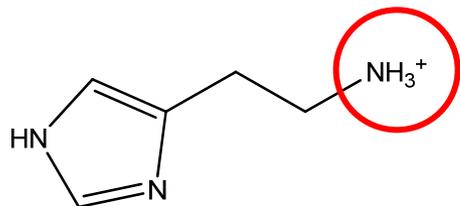
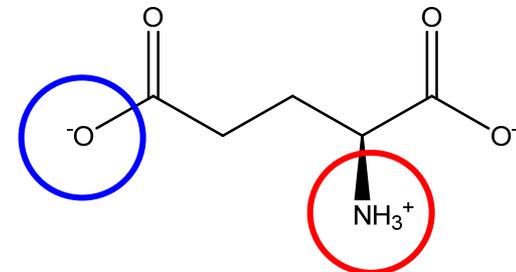
dopamine

acide  $\gamma$ -  
amino-  
butyrique



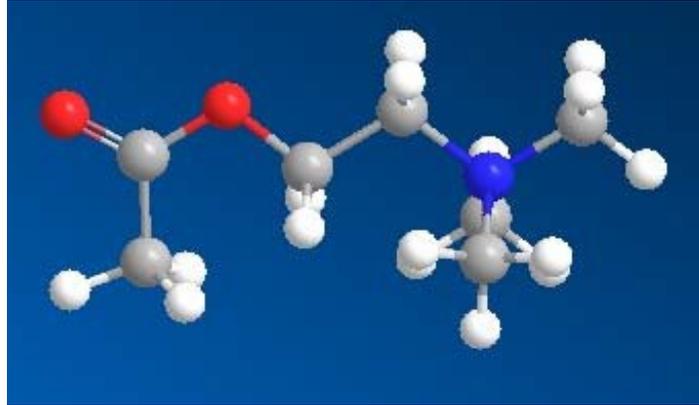
sérotonine

acide  
glutamique



histamine

# Acétylcholine



- 1867: synthèse chimique (Adolf von Baeyer)
- 1905: démonstration d'un effet de contraction du muscle squeletique (John Newport)
- 1914: isolement de l'argot de seigle et démonstration d'une activité parasymphicomimétique (Henry Hallett Dale)
- 1921: démonstration d'une activité de « neurotransmetteur » (premier découvert) susceptible d'être collecté dans un organe et montrant une activité dans un autre organe dénervé (Otto Loewi)
- 1936: démonstration de la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire
- 1936: Prix Nobel de physiologie ou médecine à Otto Loewi et Henry Hallett Dale

# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Atropine = antagoniste des récepteurs muscariniques cholinergiques

- 2. Système gastro-intestinal
- 3. Système uro-génital
- 4. Système respiratoire
- 5. Douleur et inflammation
- 6. Système nerveux
- 7. Système hormonal
- 8. Infections
- 9. Immunité
- 10. Médicaments antitumoraux
- 11. Minéraux, vitamines et toniques
- 12. Usage externe
- 13. Agents de diagnostic
- 14. Médicaments divers
- 15. Atropine

Alphabet grid for speciality search:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | B | C | D | E | F | G | H | I |
| J | K | L | M | N | O | P | Q | R |
| S | T | U | V | W | X | Y | Z |   |

Alphabet grid for active principle search:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | B | C | D | E | F | G | H | I |
| J | K | L | M | N | O | P | Q | R |
| S | T | U | V | W | X | Y | Z |   |

L'atropine à usage ophtalmique est reprise au point 12.2.4.

### Indications

- Troubles majeurs de la conduction auriculo-ventriculaire dans l'attente de mesures plus définitives.
- Antidote en cas d'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases.
- Prémédication en anesthésie.

### Contre-indications principales

- Hypertrophie de la prostate (risque de rétention urinaire).
- Glaucome à angle fermé (risque d'augmentation de la pression intra-oculaire).
- Reflux gastro-œsophagien.
- Sténose du pylore.
- Atonie intestinale.

### Effets indésirables principaux

- Manifestations anticholinergiques (sécheresse de la bouche, nausées, constipation, mydriase et troubles de l'accommodation, rétention urinaire, tachycardie, arythmie, confusion et agitation), même aux doses thérapeutiques.

### Noms de spécialité

#### Stellatropine (Sterop) ▲

[atropine]  
amp. i.m. - i.v. - s.c.

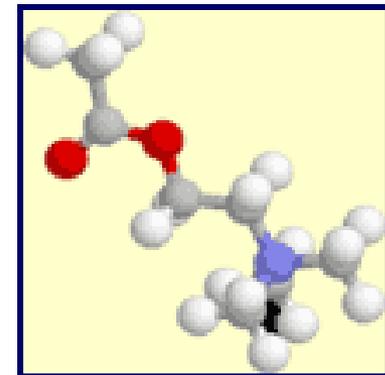
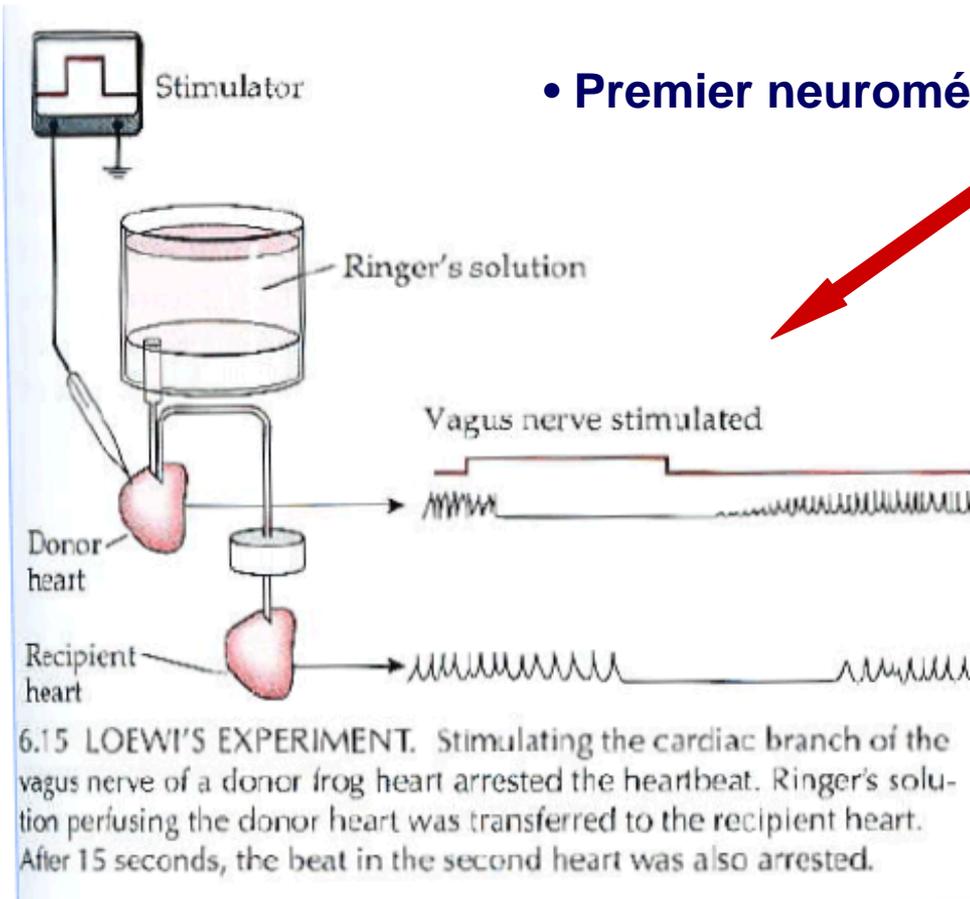
|                      |    |         |
|----------------------|----|---------|
| € 1 x 0,25mg / 1ml   | Rx | € 1,00  |
| € 10 x 0,25mg / 1ml  | Rx | € 9,20  |
| € 100 x 0,25mg / 1ml | Rx | € 30,39 |
| € 1 x 0,5mg / 1ml    | Rx | € 1,25  |
| € 10 x 0,5mg / 1ml   | Rx | € 9,50  |
| € 100 x 0,5mg / 1ml  | Rx | € 30,50 |
| € 1 x 1mg / 1ml      | Rx | € 1,30  |
| € 10 x 1mg / 1ml     | Rx | € 10,50 |
| € 100 x 1mg / 1ml    | Rx | € 35,80 |

(aussi sur demande écrite du patient)


**La transmission cholinergique**  
**Liaison au récepteur → effet**  
**Cibles thérapeutiques**  
  
**SNA**

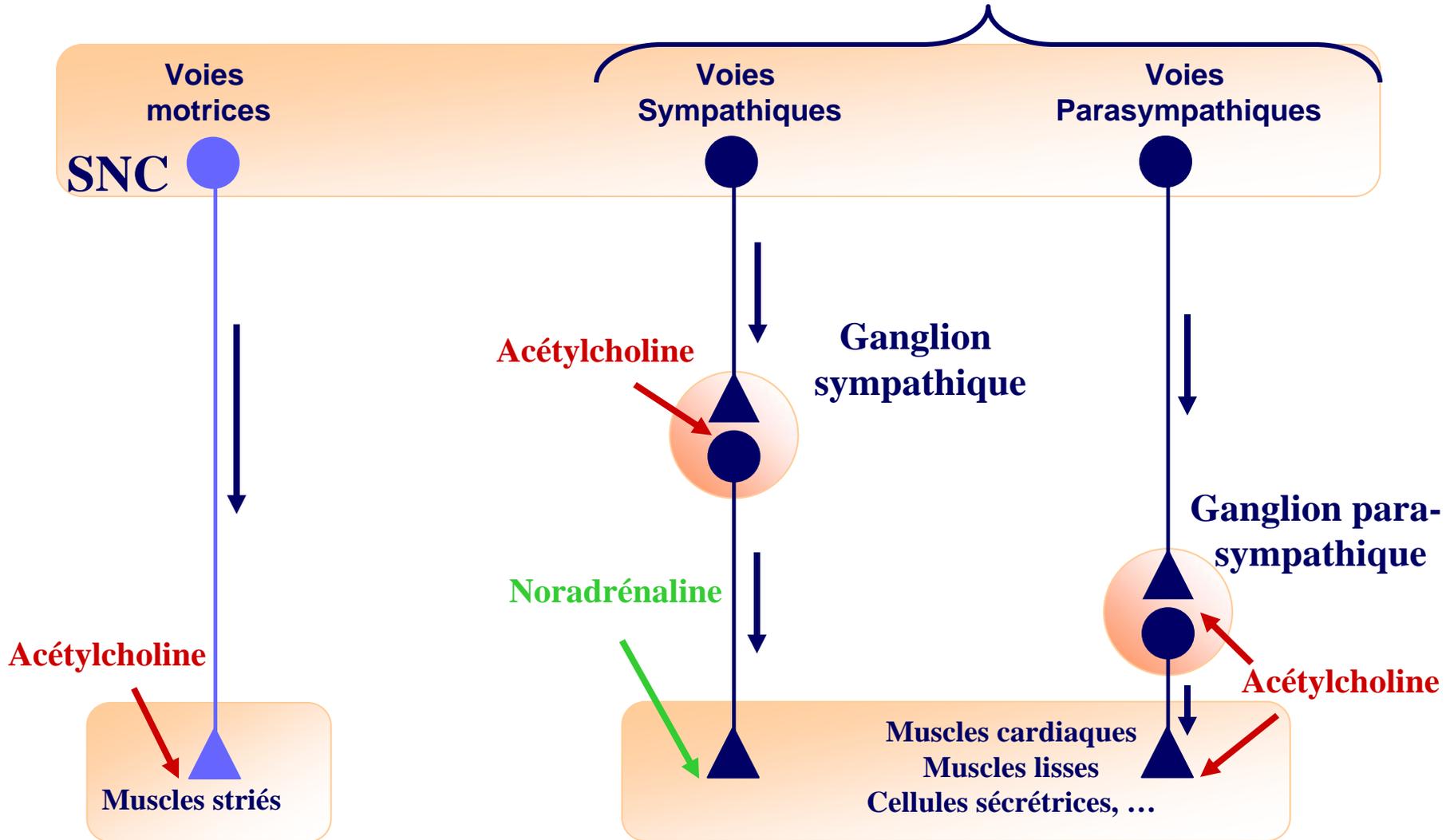
# Loewi's experiment

- Synthétisée par A. Von Baeyer en 1867 (Prix Nobel, 1905)
- Premier neuromédiateur identifié (1926, Otto Loewi)



# Transmission cholinergique en périphérie

## Système nerveux autonome



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

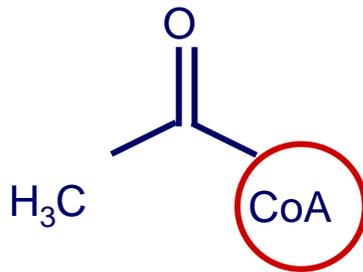
b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

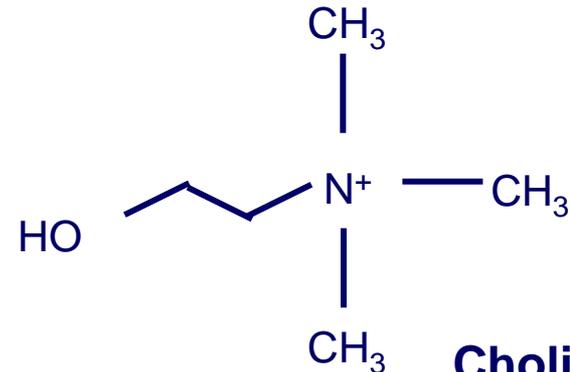
# Synthèse

Métabolisme des  
glucides

**Acétyl Co-enzyme A**



+



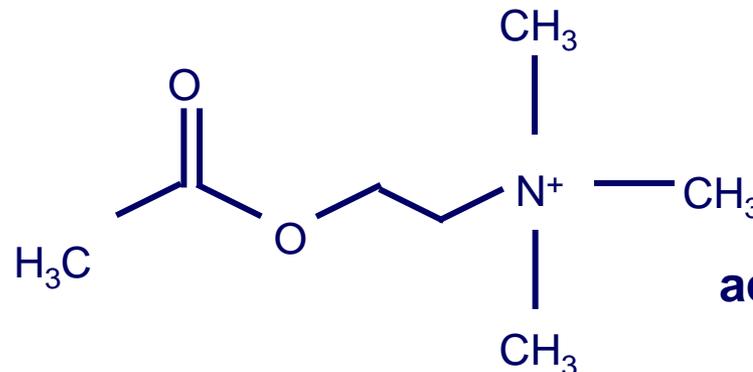
**Choline**

*Origine alimentaire,  
endogène (glycine) ou  
recapture*

**Choline-acétyl-transférase**  
*(terminaison nerveuse)*



+

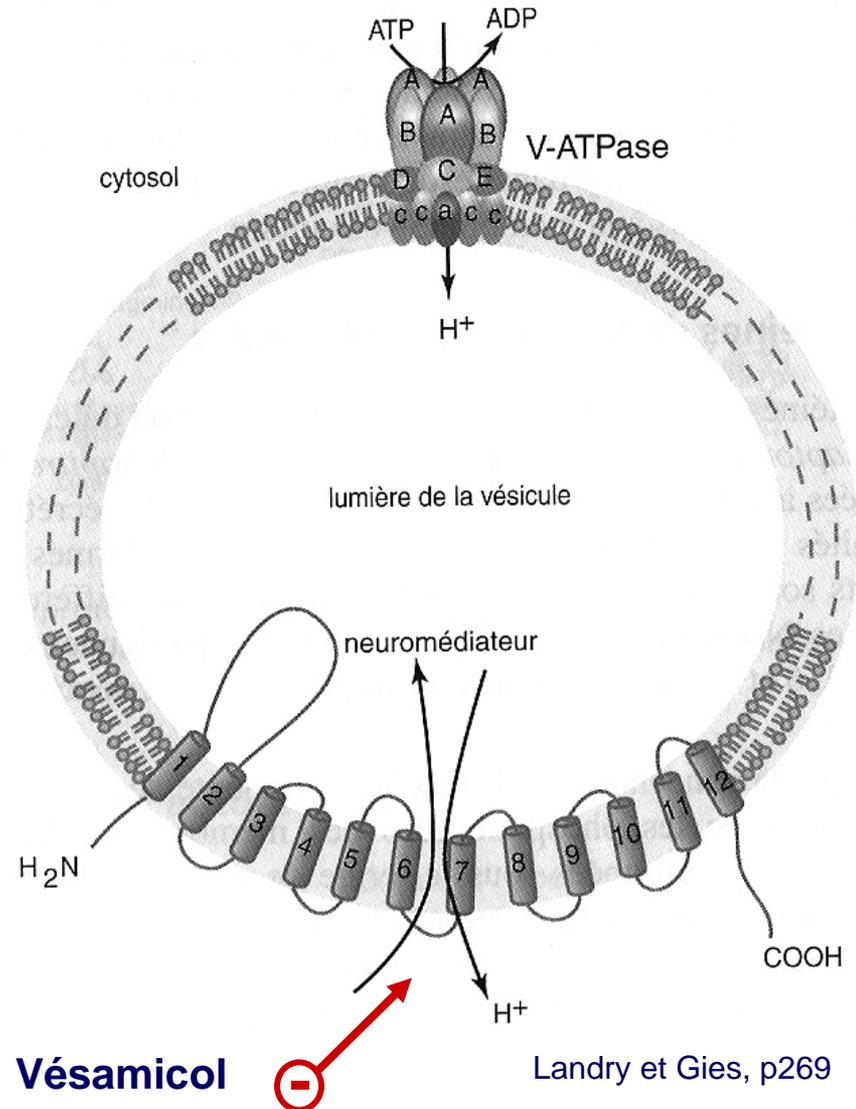


*Stockée dans vésicules  
de sécrétion*

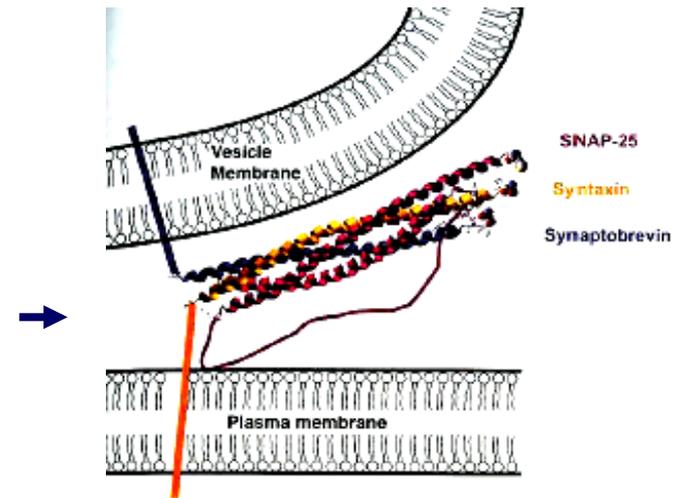
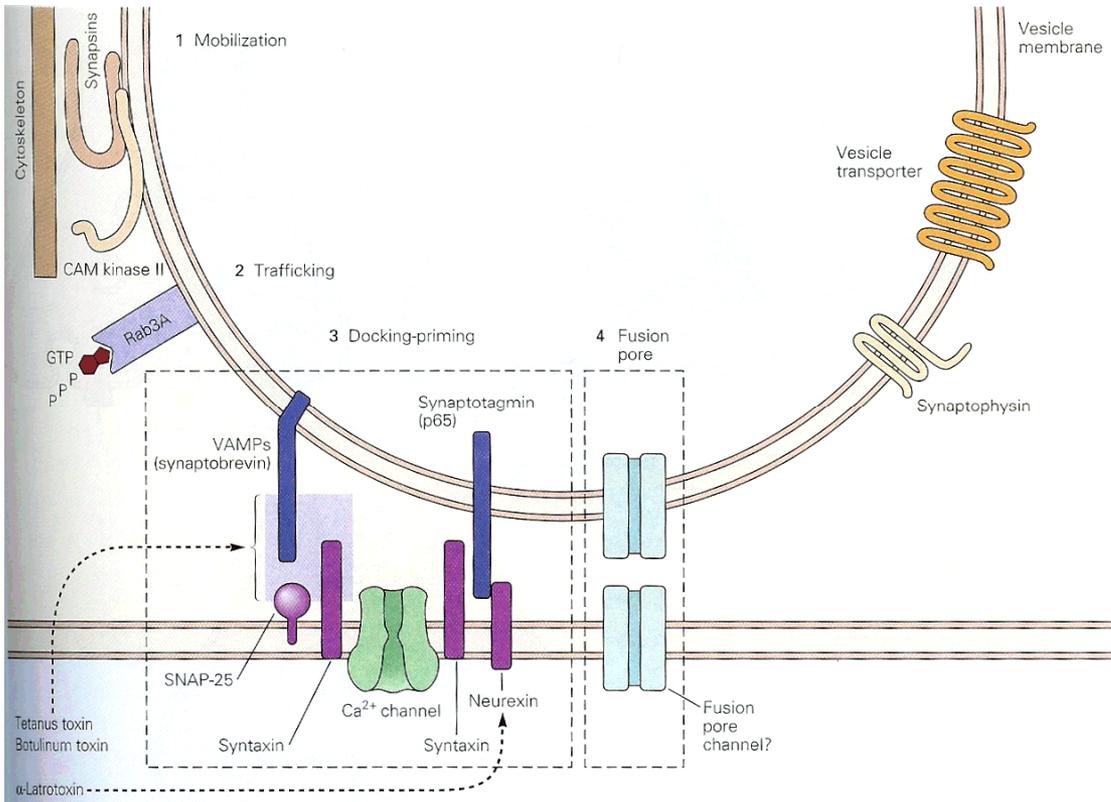
**acétylcholine**

# Stockage

- Le stockage de l'acétylcholine dans la vésicule est assuré par un transporteur sélectif (VachT) (couplé à transport de protons :  $2H^+/1$  Ach).
- 300 000 vésicules/terminaison nerveuse
- 1000 et 50000 molécules d'acétylcholine/vésicule



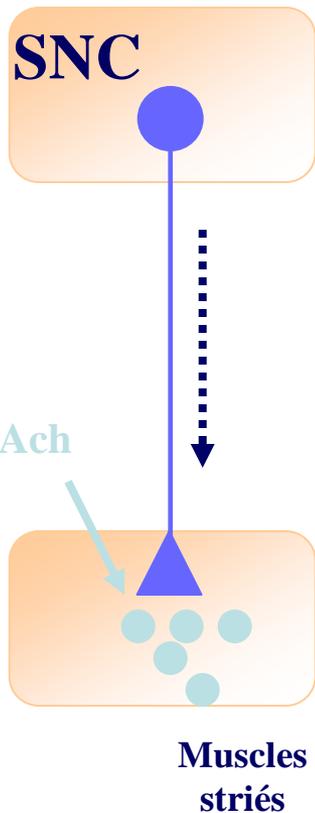
# Libération des stocks : exocytose



La fusion implique l'interaction de protéines transmembranaires vésiculaires et axonales. Suite à l'↑ [Ca<sup>2+</sup>], les synaptogamines peuvent intégrer avec d'autres protéines membranaires (Famille des SNAREs: SNAP 25, VAMP,..

# Exocytose: site d'action de toxines

Voies motrices



Toxine botulique :  
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)

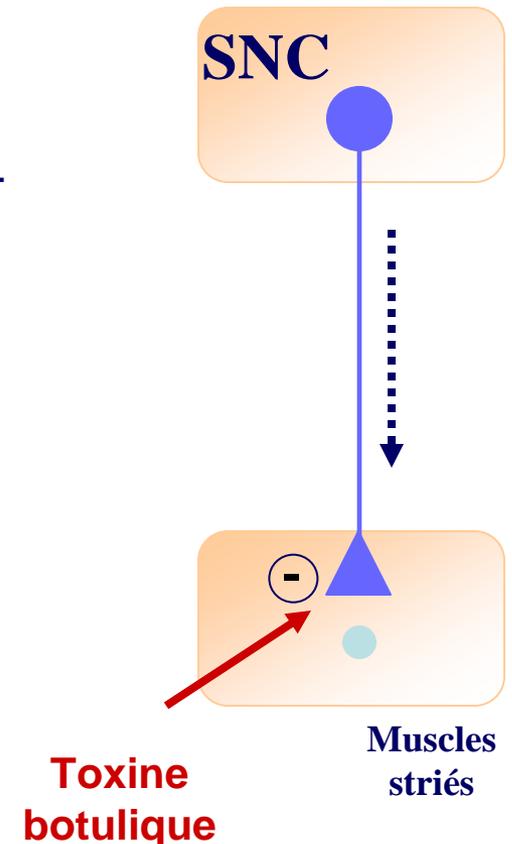
**Botulisme :**

Par clivage de SNAP-25 (syntaxine-1A, synapobrévine)  
↓ Libération d'acétylcholine par les nerfs moteurs

→ **Paralysie flasque, hypotonique**

→ Injections locales de « Botox » :  
chirurgie esthétique, troubles de l'oculomotricité, torticolis spasmodique,...

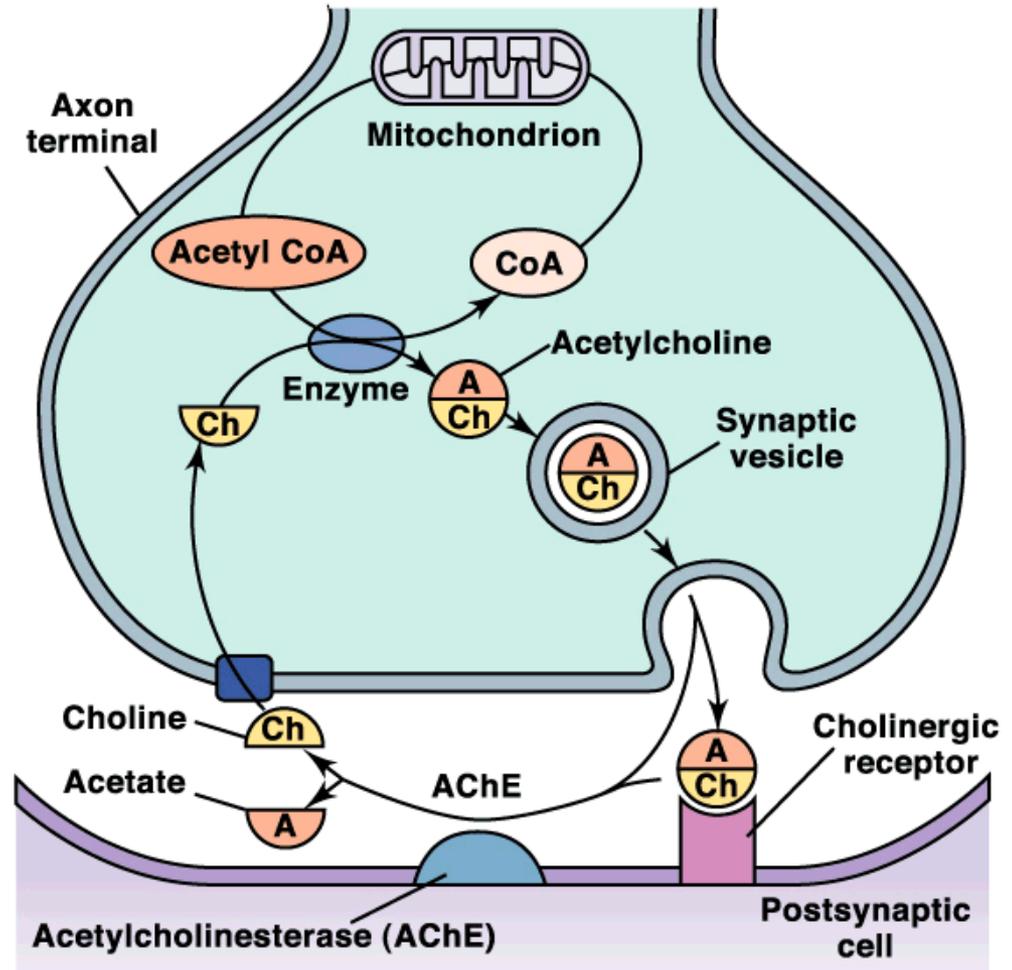
Voies motrices



# Dans la synapse

→ l'acétylcholine est libérée sous forme de paquets virtuels « quanta »

→ sa concentration dans la fente synaptique peut atteindre  **$10^{-4}M - 10^{-3}M$**  !



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

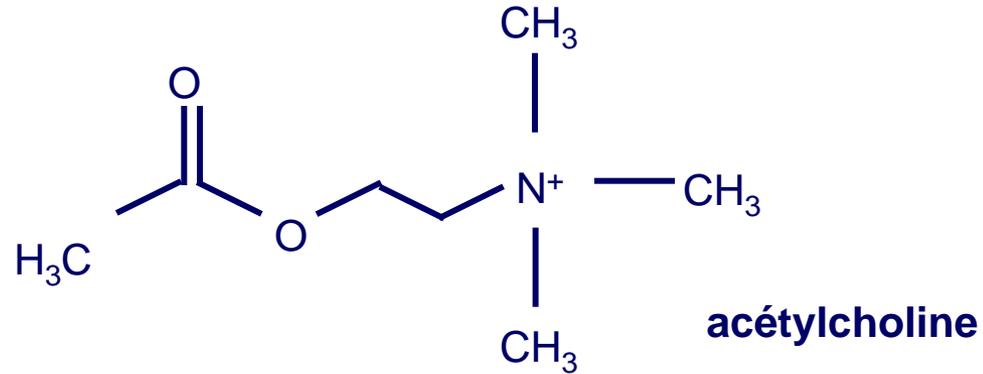
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Métabolisme



*Fente synaptique  
Membrane cellulaire  
externe*

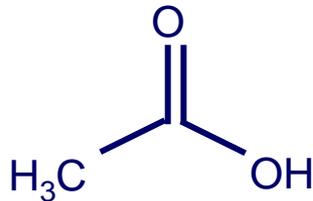
**Acétylcholinestérase**

*Plasmatiques ou tissulaires*

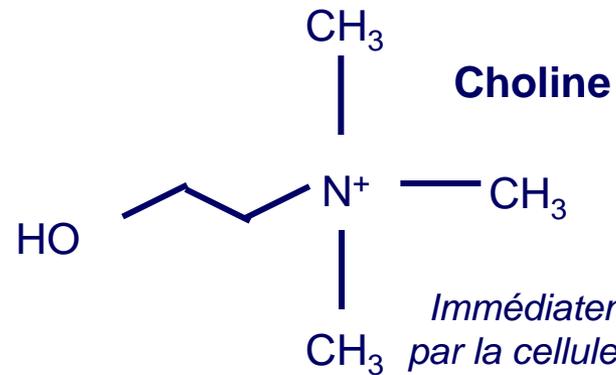
**Cholinestérases**



**Acide acétique**



+





# Applications thérapeutiques

---

↑ le taux d'acétylcholine dans la synapse en ↓ son hydrolyse par les cholinestérases

## Liaison réversible au site actif

→ Inhibition compétitive et réversible

En thérapeutique :

- glaucome
- atonie du tube digestif et de la vessie
- myasthénie
- réversion des antagonistes neuromusculaires (décurarisants)
- Maladie d'Alzheimer

# Autres applications

---

## Liaison irréversible au site actif

→ inhibition non-compétitive et irréversible

### Malathion (insecticide):

Anti-poux - faible passage transdermique - détoxification par des carboxylestérases (+ efficace que chez l'insecte)

### Gaz de combat :

- symptômes muscariniques (myosis , salivation, diarrhée)
- symptômes nicotiniques (crampes, paralysie,...)
- effets centraux (confusion, arrêt respiratoire, convulsions)
- neurotoxicité (par démyélinisation)

**Détoxification** : atropine et pralidoxime

# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

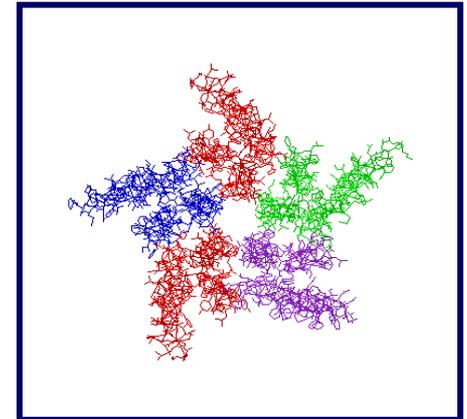
## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Récepteurs cholinergiques

---

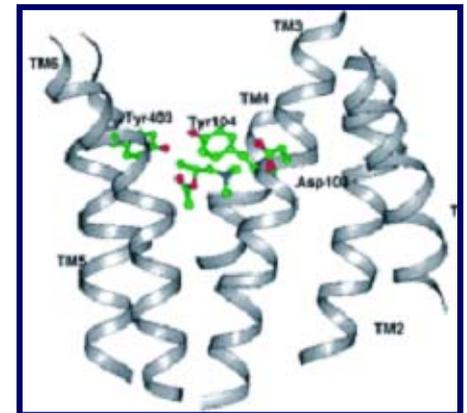
## Nicotiniques :

jonctions neuromusculaires  
ganglions du système autonome  
SNC

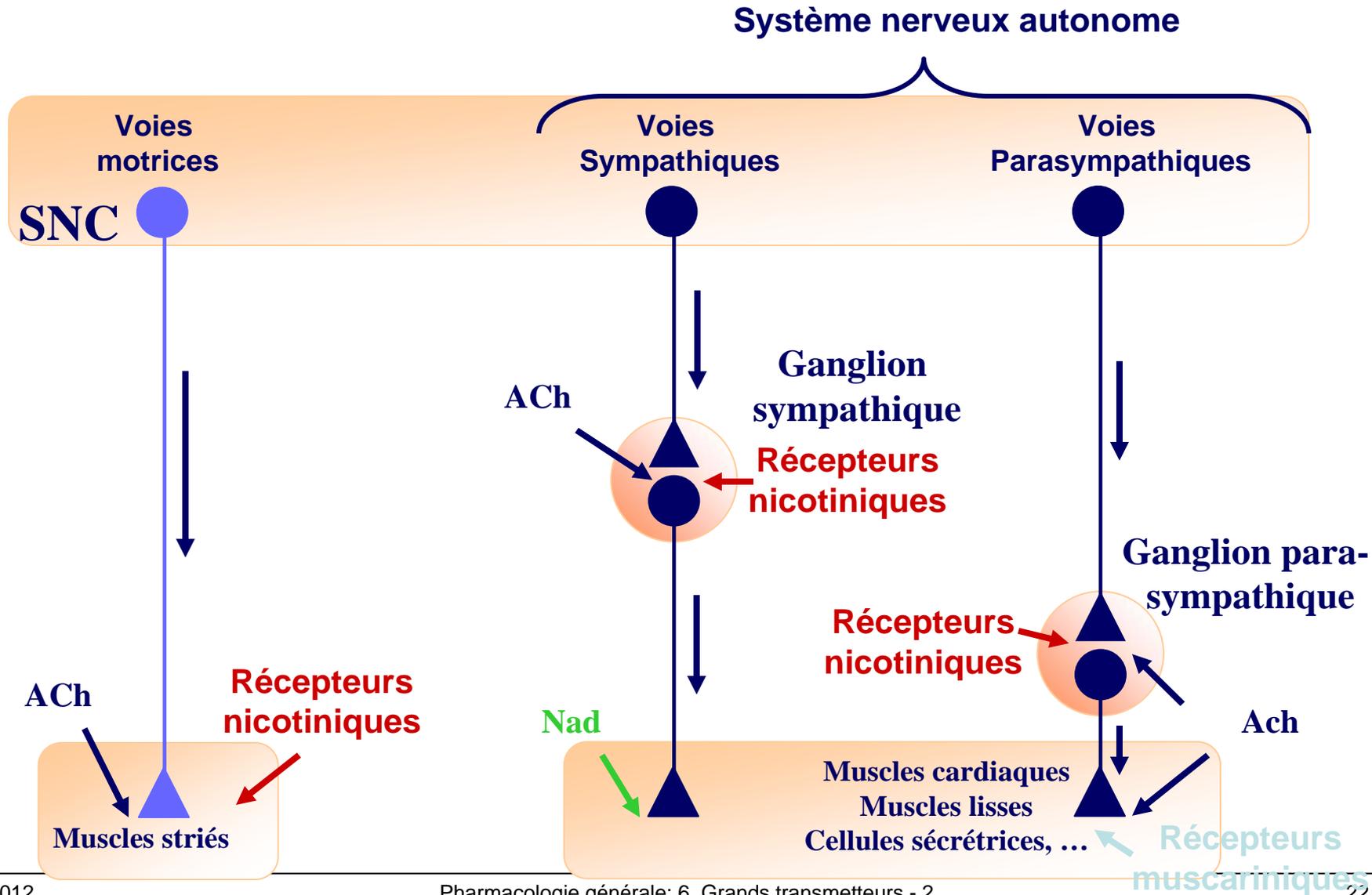


## Muscariniques :

innervation parasympathique  
SNC



# Récepteurs cholinergiques



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

**a. Récepteurs et effets nicotiniques**

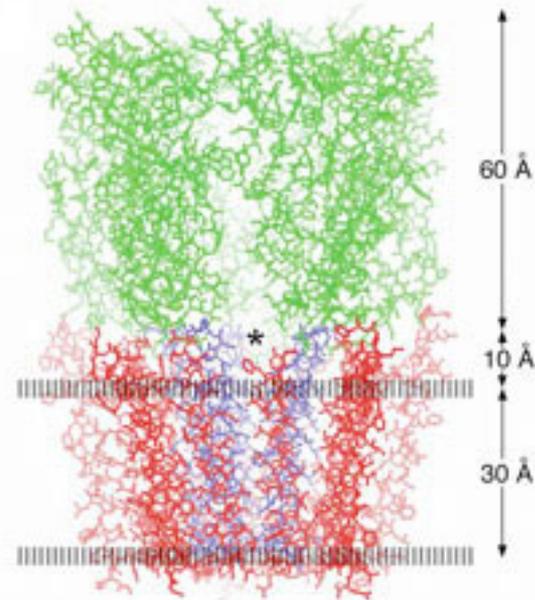
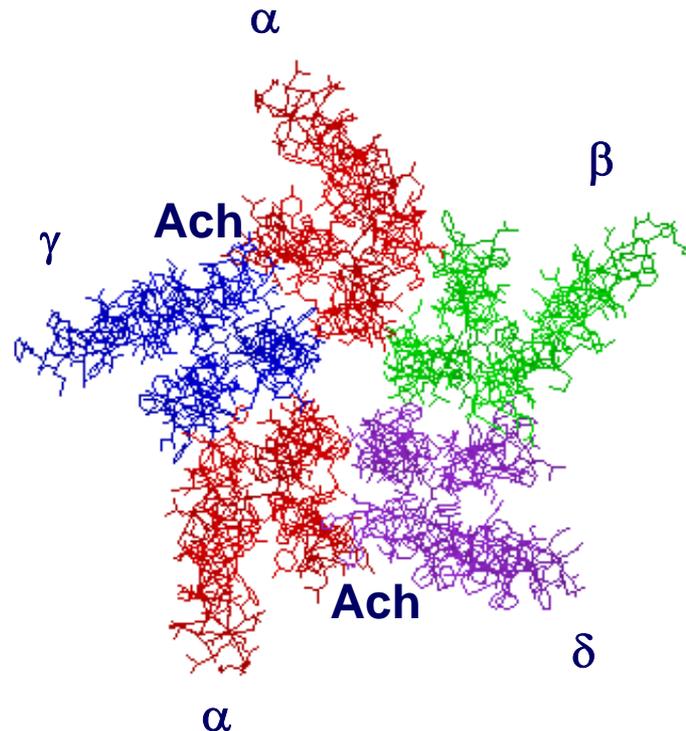
**b. Récepteurs et effets muscariniques**

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Les récepteurs nicotiniques

Récepteurs canaux à perméabilité cationique.

Tous les récepteurs nicotiniques sont pentamériques, on retrouve 17 sous-unités différentes ( $\alpha_{1-7, 8, 9-10}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ), plus de 10 combinaisons différentes ont été caractérisées.



Miyazawa, A., Y. Fujiyoshi, and N. Unwin. **2003**. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* **423**:949-955.

# Les récepteurs nicotiniques

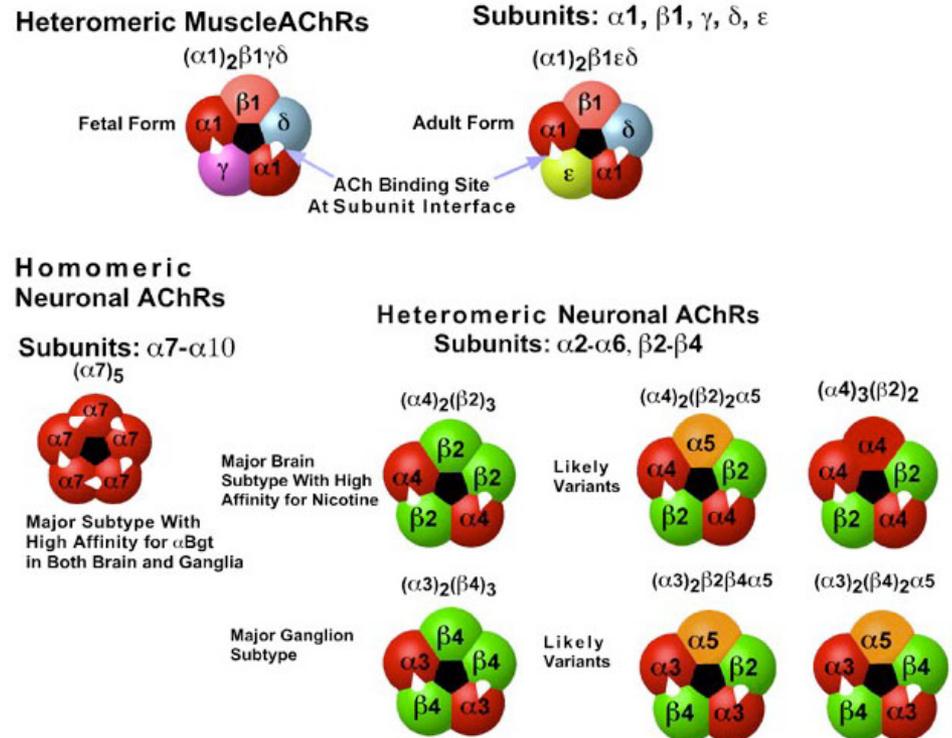
## Récepteurs nicotiniques musculaires:

$\alpha_1$ -  $\alpha_1$ -  $\beta_1$ -  $\gamma$ -  $\delta$  (forme embryonnaire)  
 et  $\alpha_1$ -  $\alpha_1$ -  $\beta_1$ -  $\epsilon$ -  $\delta$  (forme adulte)

$\alpha$  et  $\beta$  possèdent des sites de liaison pour l'Ach (portion N-terminales, 2 sites par récepteur).

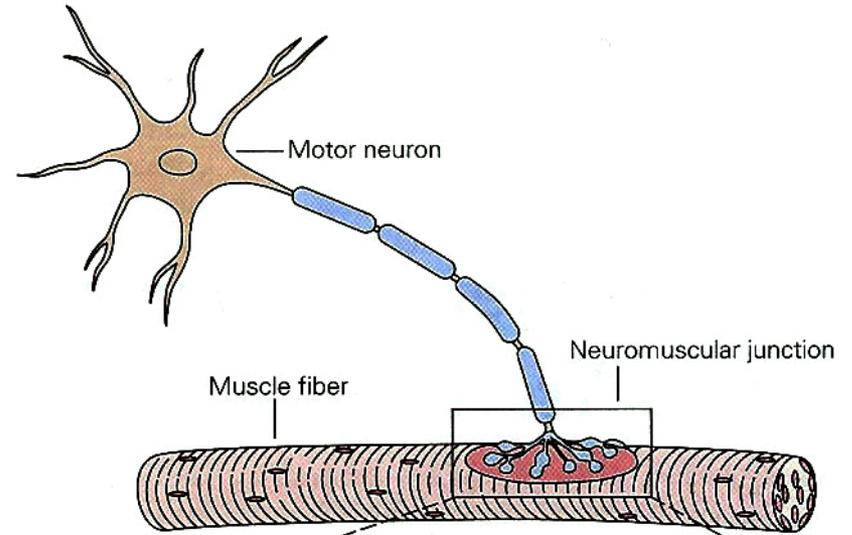
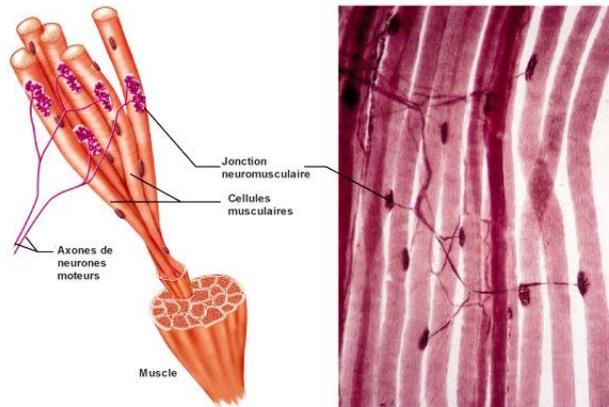
## Récepteurs nicotiniques neuronaux (nAChR):

assemblages homo ( $\alpha_7$ ,  $\alpha_8$ ,  $\alpha_9$ ,  $\alpha_{10}$ ) ou hétéropentamériques :  $\alpha_4$ ,  $\alpha_7$ ,  $\beta_2$  très présentes dans le SNC et  $\alpha_3$ ,  $\beta_4$  dans les ganglions. Grande perméabilité aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ .



<http://www.med.upenn.edu/ins/faculty/lindstro.htm>  
 Jon M. Lindstrom, Dept Neuroscience  
 School of Medicine, University of Pennsylvania

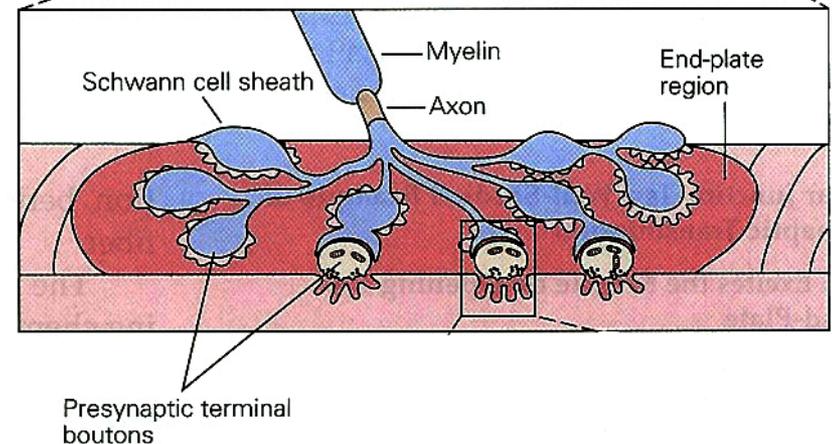
# Jonction neuromusculaire



## Un influx nerveux

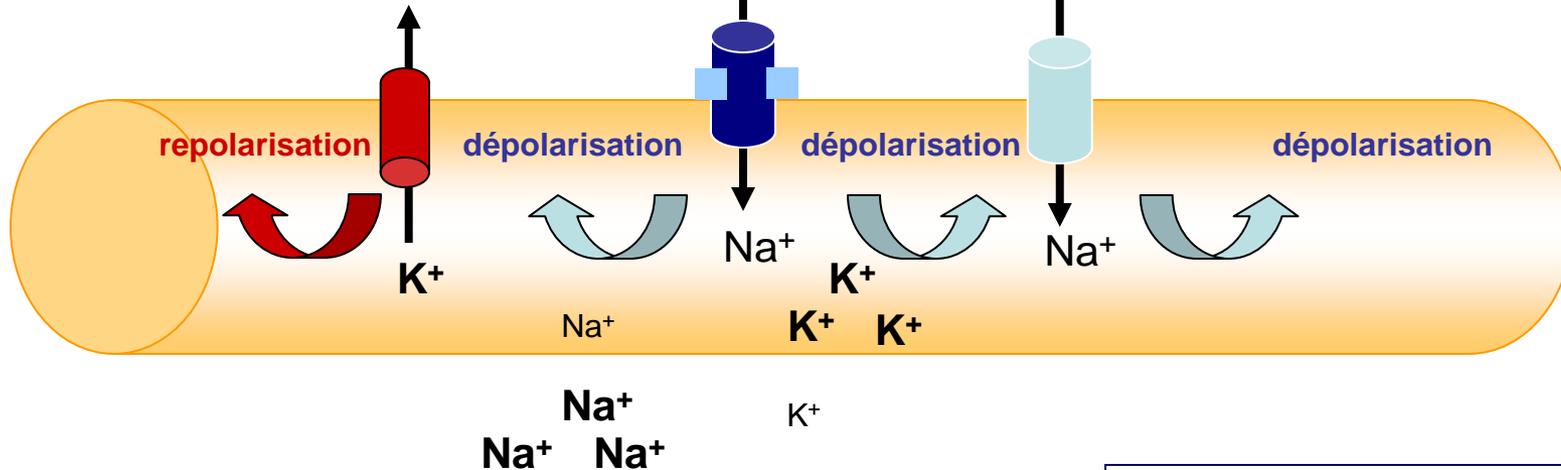
- libération de 300 vésicules
- +/- 3 000 000 molécules d'Ach dont 2/3 vont se lier à des récepteurs musculaires (30 millions /fibre!)
- l'Ach fixée reste pendant +/- 2ms sur son récepteur puis est directement hydrolysée

→ action rapide et brève



# Jonction neuromusculaire

Canal K<sup>+</sup> voltage dpt

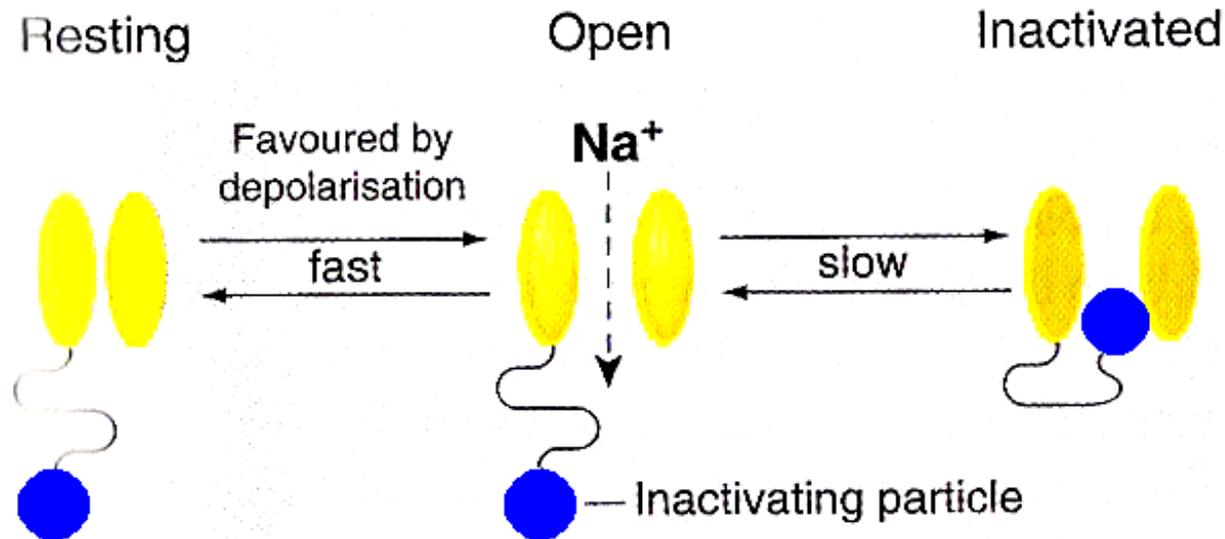


Ach → ouverture du récepteur-canal → entrée de Na<sup>+</sup> → dépolarisation « locale » → ouverture de canaux Na<sup>+</sup> sensibles au voltage → dépolarisation ↑

Si le potentiel seuil est atteint : potentiel d'action  
→ contraction

Ordres de grandeur :  
Potentiel d'équilibre pour Na<sup>+</sup> : + 60 mV  
Potentiel d'équilibre pour K<sup>+</sup> : -90 mV  
Potentiel de repos de la cellule : - 60 mV

# Jonction neuromusculaire



Si les récepteurs restent activés :  $\downarrow$  excitabilité électrique de la cellule postsynaptique (inactivation du canal  $\text{Na}^+$ : block I, désensibilisation du récepteur : block II)

→ Relaxation musculaire

# Modulation de la transmission neuromusculaire

---

Adjuvants à l'anesthésie : paralysie motrice ( peu d'effets autonomes) – induisent une relaxation musculaire qui facilite la chirurgie (intubation, chirurgie thoracique et abdominale, chirurgie coelioscopique, chirurgie orthopédique ...).

**La conscience et la sensation de douleur sont toujours présentes!**



**Agents non-dépolarisants :**

- antagonistes des récepteurs nicotiques → curare

**Agents dépolarisants:**

- agonistes des récepteurs nicotiques → succinylcholine

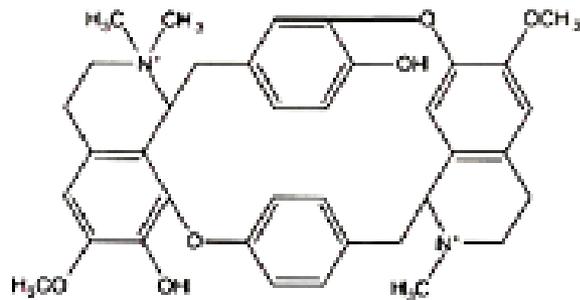
# Le curare

---

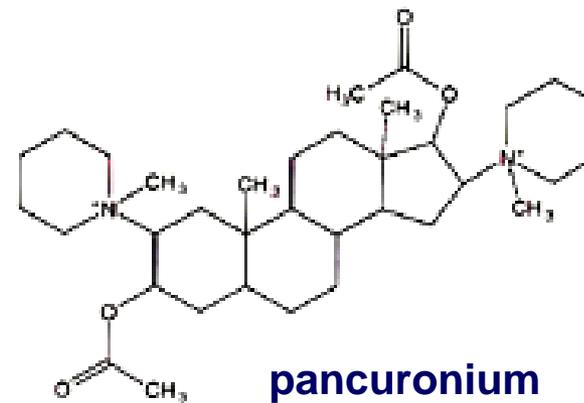
- Le curare est un mélange de neurotoxines (alcaloïdes : ex: tubocurarine) synthétisées par différentes plantes d'Amérique du Sud.
- Certaines tribus aborigènes en enduisent les fléchettes de leurs sarbacanes. Le curare provoque une paralysie totale. La proie intoxiquée demeure consciente, mais sent la paralysie la gagner progressivement. La paralysie des muscles respiratoires entraîne la mort.
- Très faible résorption GI → outils de chasse !



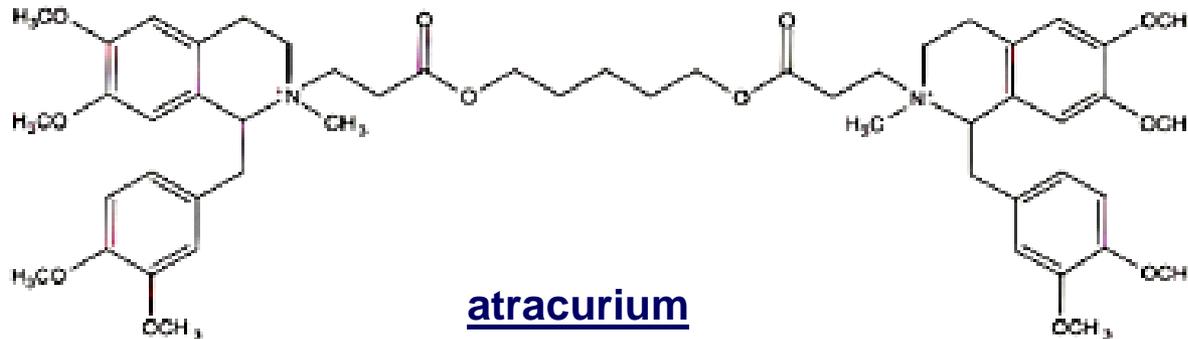
# Antagonistes des récepteurs nicotiques musculaires



**D-tubocurarine**



**pancuronium**



**atracurium**

# Modulation de la transmission neuromusculaire

---

Adjuvants à l'anesthésie : paralysie motrice ( peu d'effets autonomes) – induisent une relaxation musculaire qui facilite la chirurgie (intubation, chirurgie thoracique et abdominale, chirurgie coelioscopique, chirurgie orthopédique ...).

Agents non-dépolarisants :

- antagonistes des récepteurs nicotiniques → curare



Agents dépolarisants:

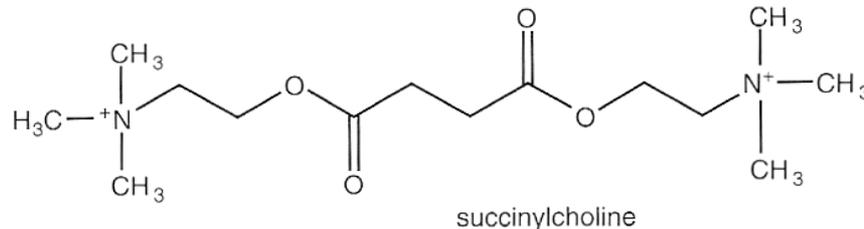
- agonistes des récepteurs nicotiniques → succinylcholine

# Agonistes des récepteurs nicotiques musculaires

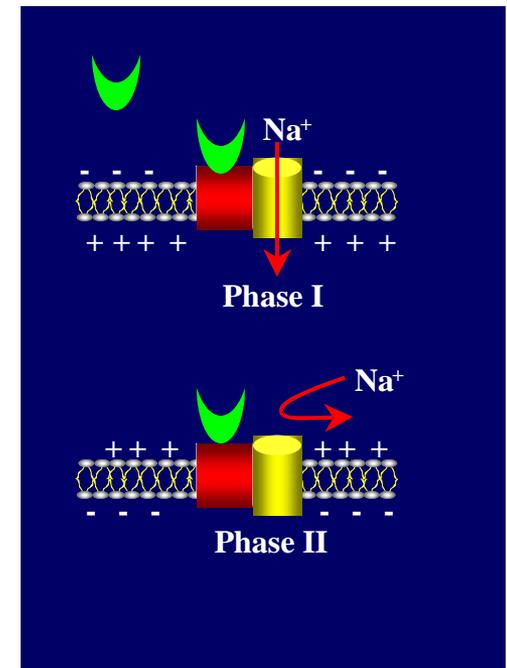
Liaison au récepteur post-synaptique nicotique :

- dépolarisation de la fibre musculaire
- contraction musculaire transitoire
- diminution de l'excitabilité de la fibre musculaire
- effet non réversé (aggravé) par les anticholinestérasés

*Hydrolysée par des  
estérasés  
plasmatiques*



*Délai d'action ultra-court (médecine d'urgence)  
Action brève  
Faible variabilité interindividuelle*



# Agonistes des récepteurs nicotiques neuronaux

---

**Stimulants ganglionnaires et gangliolégiques: nicotine et lobéline**

**Stimule le récepteur à faible dose.**

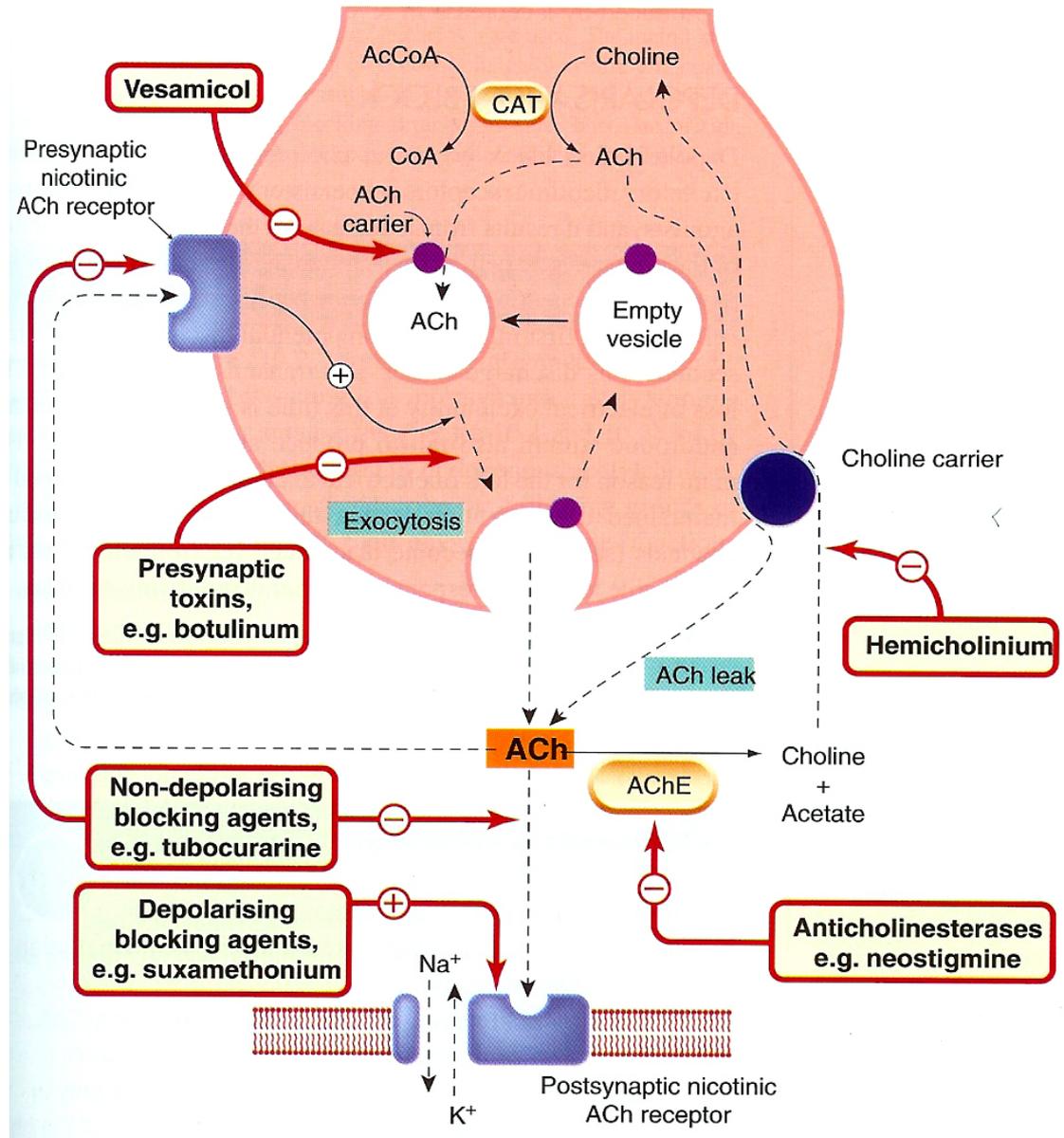
Combinaison d'effet para et orthosympathique  
Stimulant central (attention, mémorisation, anxiolytique, stimule la respiration, induit des vomissements, ...des convulsions).

**Désensibilise le récepteur si stimulation prolongée.**

Dépression respiratoire



# Modulation pharmacologique de la transmission cholinergique nicotinique



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

**b. Récepteurs et effets muscariniques**

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Les récepteurs muscariniques

Récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G

→ Site de liaison de l'Ach localisé au cœur des hélices transmembranaires.

5 récepteurs différents (M1-M5) issus de gènes distincts:

**M1, M3, M5:**

Couplés à Gq/11 → activation de la phospholipase C.

**M2 et M4:**

Couplés à Gi → inactivation de l'adénylate cyclase.

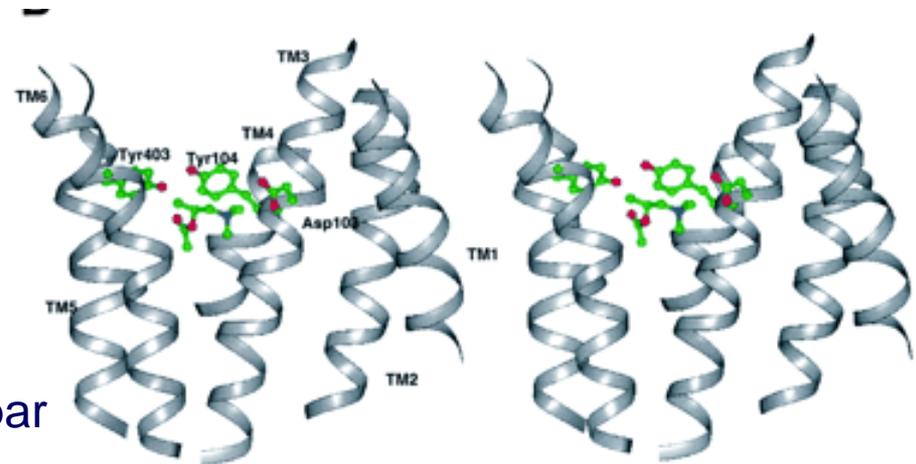
## Localisation:

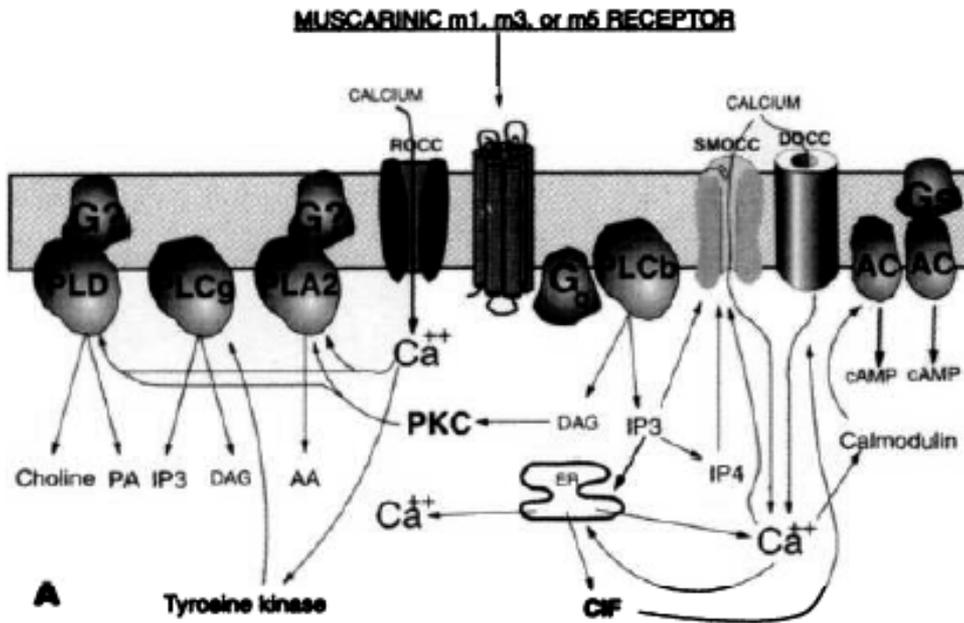
Dans le SNC: **M1-M5**

En périphérie:

**M1:** ganglions sympathiques et para sympathiques

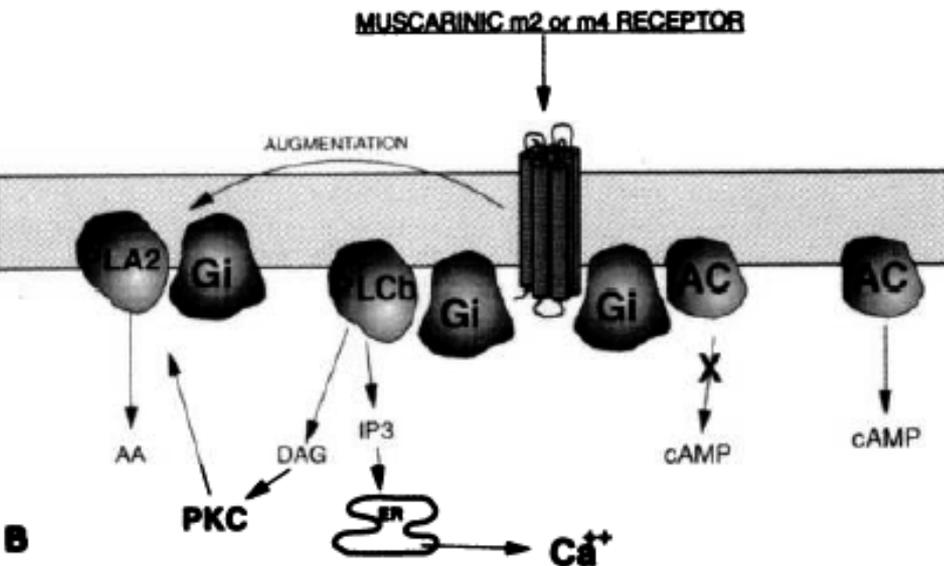
**M1, M2 et M3** sur les organes innervés par des fibres parasympathiques.





A

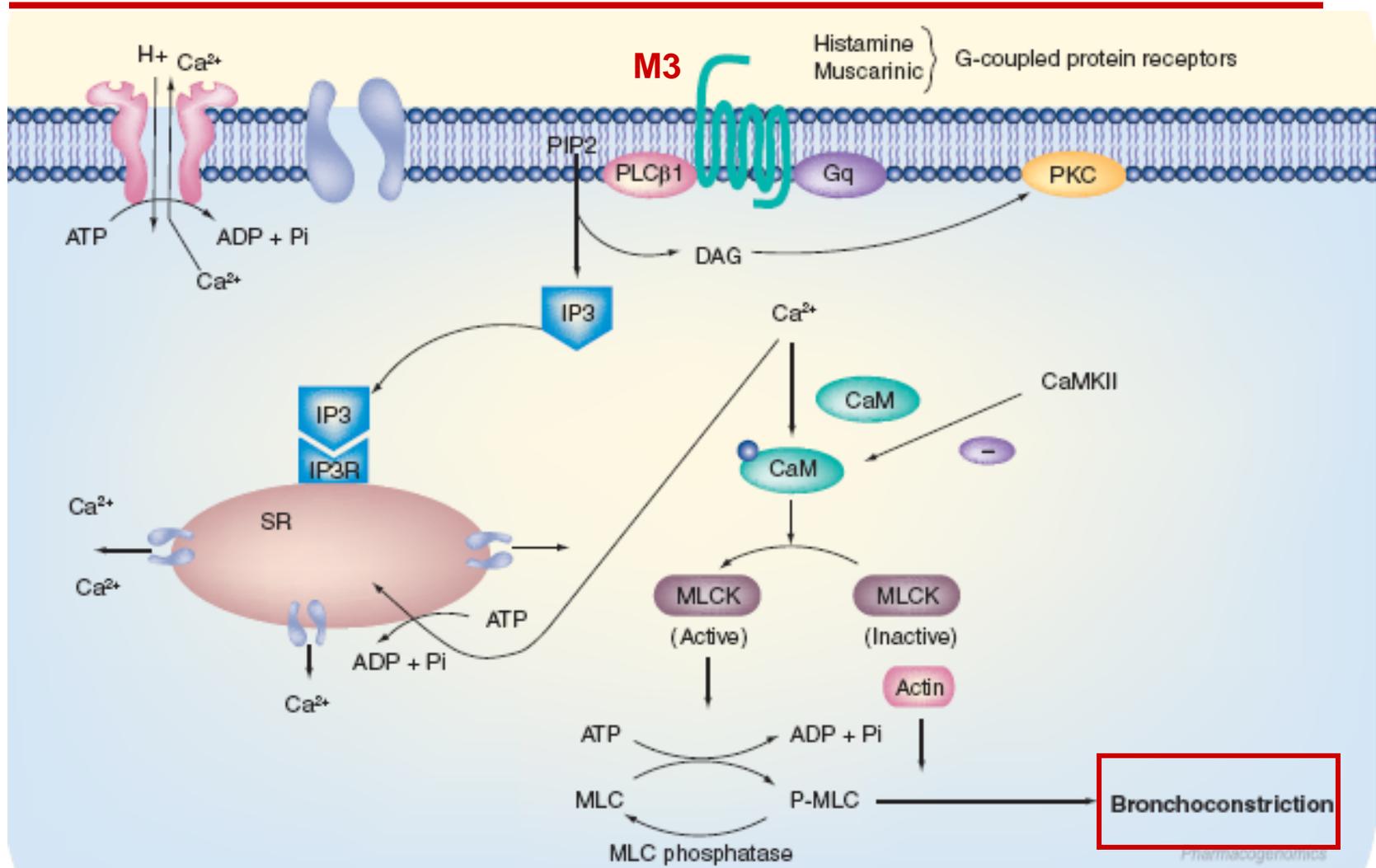
Tyrosine kinase



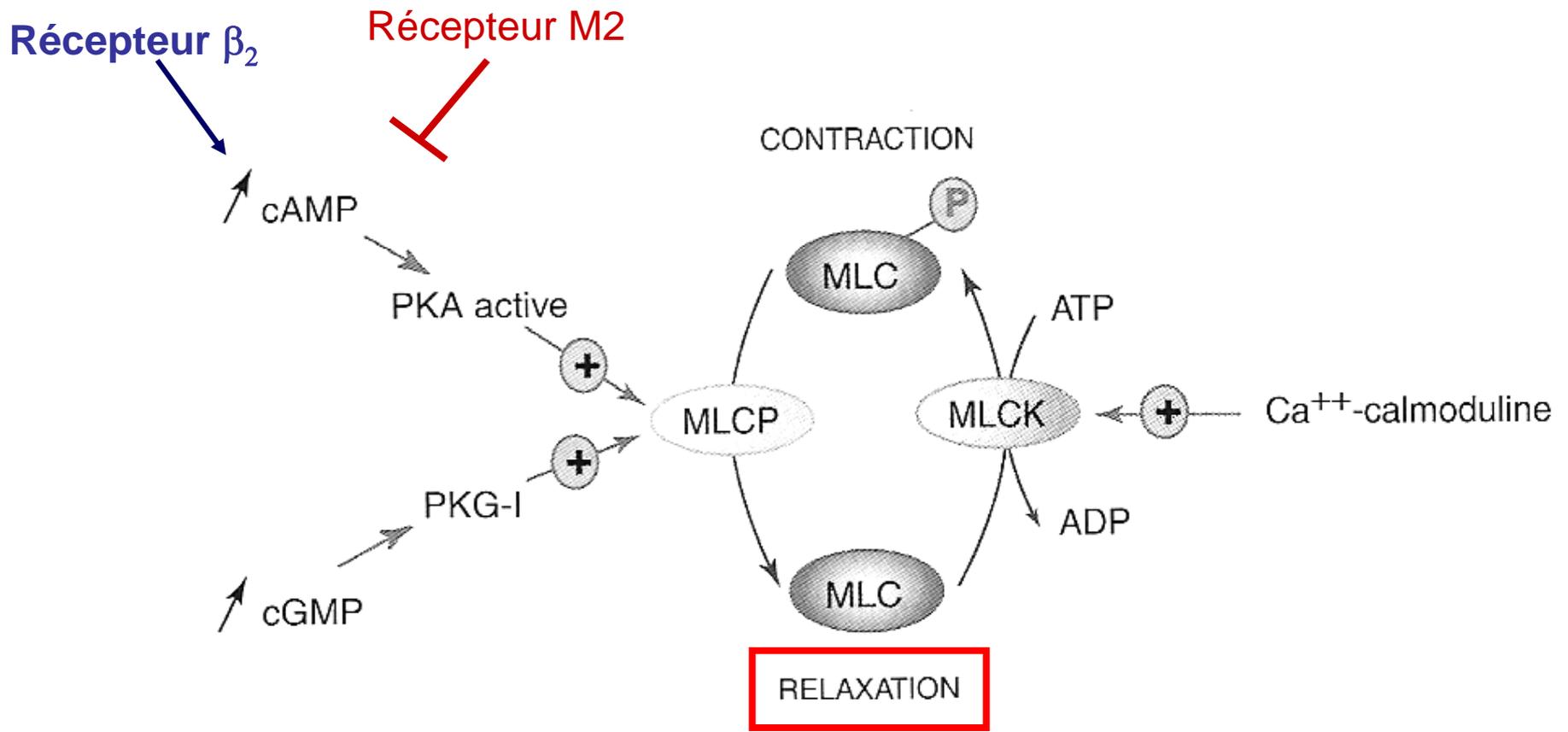
B

**Les récepteurs muscariniques et les voies de signalisation**

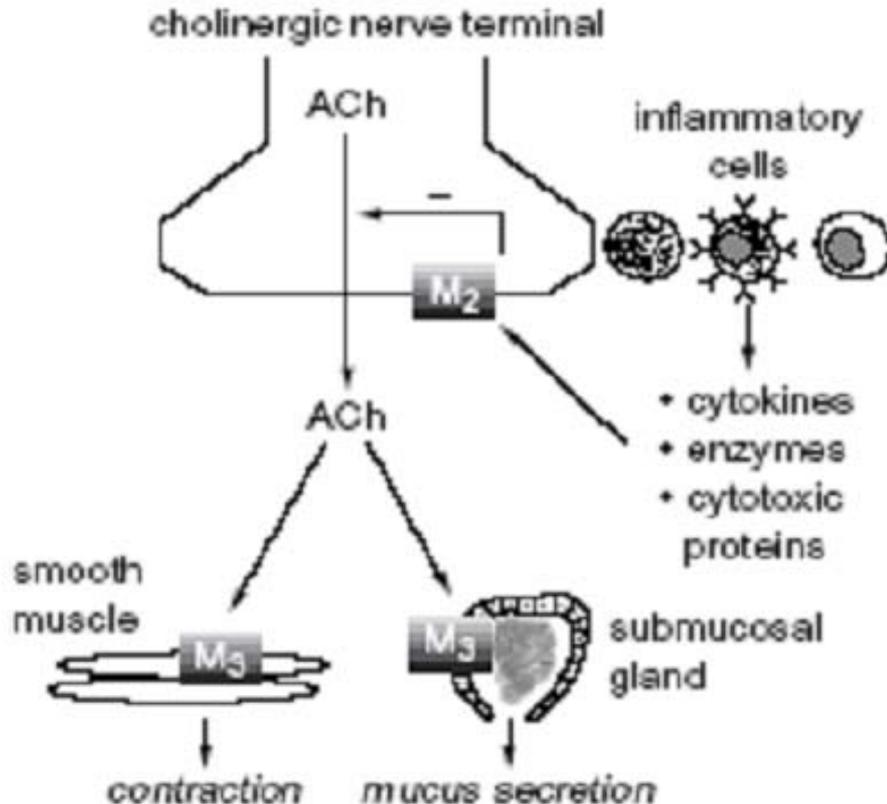
# Récepteur muscarinique et cellules musculaires lisses des voies respiratoires



# Intéraction récepteurs muscariniques/adrénergiques au niveau pulmonaire



# Les récepteurs muscariniques bronchiques



Haddad and Roussel, TiPS, 19, 1998, 322-327

## Récepteurs postsynaptiques:

### Cellules musculaires lisses :

- M2  $\rightarrow$  Gi  $\rightarrow$   $\downarrow$  cAMP / module négativement la bronchodilatation induite par les récepteurs  $\beta$ 2
- M3  $\rightarrow$  PLC  $\rightarrow$  IP3  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>/calmoduline  $\rightarrow$  MLCK activée  $\rightarrow$  Bronchoconstriction

### Glandes à mucus :

- M3  $\rightarrow$  PLC  $\rightarrow$  IP3  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>/calmoduline  $\rightarrow$  sécrétion mucus
- M1  $\rightarrow$  régulation sécrétion eau/électrolytes

### Vaisseaux:

- M3: vasodilatation

## •Récepteurs présynaptiques:

# Les récepteurs muscariniques en périphérie

---

Sur les muscles lisses (bronchiques, intestinaux, vasculaires):

→ contraction

- effet muscarinique médié par M2 et/ou M3
- M2 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active → MLCP non active → état non relaxé des muscles
- M3 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-calmoduline → MLCK activée

→ Vaisseaux : vasoconstriction



Mais une vasodilatation peut également intervenir suite à une stimulation de récepteurs muscariniques endothéliaux (NO /cGMP)

# Les récepteurs muscariniques en périphérie

---

Glandes sécrétrices (salivaires, ..):

→ sécrétion

- effet muscarinique médié par M3
- M3 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-calmoduline → sécrétion

Sécrétion acide de l'estomac :

→ sécrétion

- effet muscarinique médié par M1
- M1 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-calmoduline → sécrétion d'histamine → activation de la pompe à protons Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase.

# Les récepteurs muscariniques en périphérie

---

Cardiaque :

→ **chronotrope négatif**

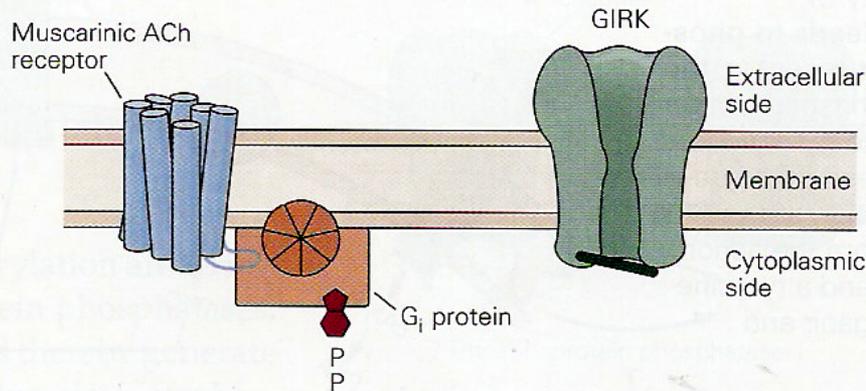
- effet muscarinique médié par M2
- M2 → Gi → canaux KACh → diminution de la pente de dépolarisation diastolique → diminution du rythme

→ **inotrope négatif**

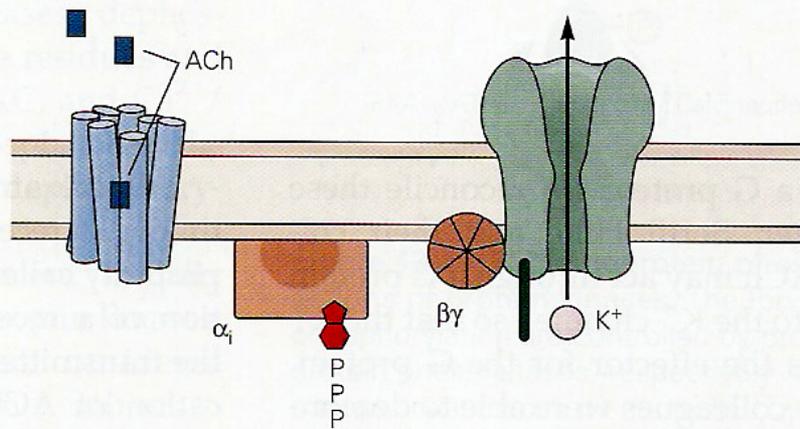
- effet muscarinique médié par M2
- M2 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active → canaux calciques non activés → ↓ Ca<sup>2+</sup> → diminution de la force contractile

# Récepteurs muscariniques et canaux potassiques GIRK

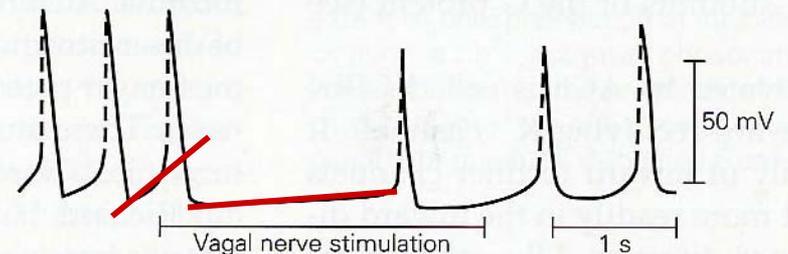
A Model of G protein activation of a K<sup>+</sup> channel



- Liaison de la sous-unité  $\beta\gamma$  à un domaine cytoplasmique du canal K<sup>+</sup>
- Pas de second messenger!
- Hyperpolarisation



B ACh hyperpolarizes cardiac muscle cells



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

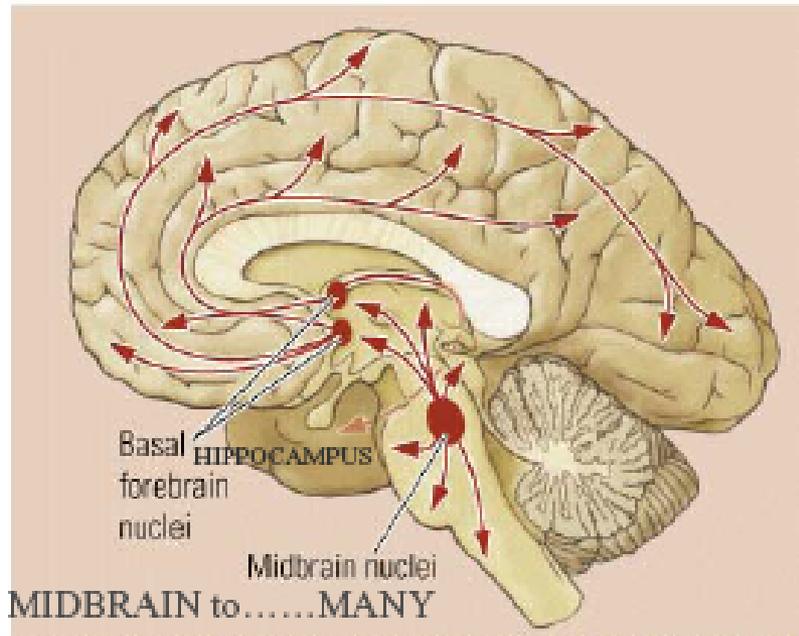
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

b. Récepteurs et effets muscariniques

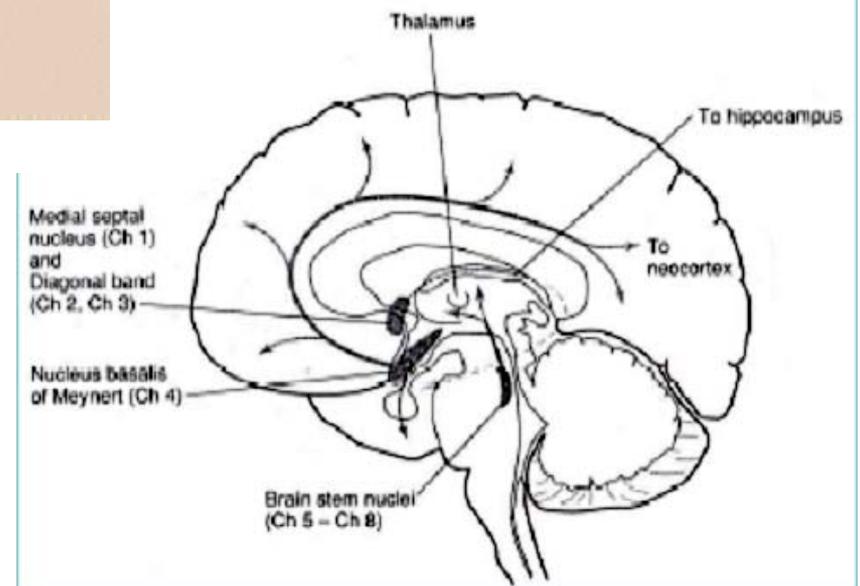
## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Les voies cholinergiques centrales



On distingue Ch1 et Ch2 localisés dans la région septale médiane et qui fournissent l'essentiel des afférences Ach à la formation hippocampique. Ch3 projette sur les bulbes olfactifs.

Ch4 (= noyau basal magnocellulaire pour l'animal et **noyau de Meynert** pour l'homme) est réparti de façon très diffuse au pied du pallidum et projette sur l'ensemble du néocortex.



Ch5 et Ch6, localisés respectivement dans les noyaux pédonculopontins et dans les noyaux tegmentaux latérodorsaux, constituent l'origine du système activateur de Moruzzi et Mangoun (→ sommeil). Ils projettent sur les noyaux du thalamus, hypothalamus latéral, colliculi supérieurs, région septale, corps mamillaires (du circuit de Papez), le noyau interpédonculaire, le noyau raphé médian (B8) et le cortex préfrontal médian.



# Les voies cholinergiques

---

- **L'acétylcholine est un neurotransmetteur largement répandu dans le SNC. Les neurones cholinergiques de l'encéphales se concentrent dans un nombre restreint de régions mais nombreuses projections.**
- **les principales voies cholinergiques principales sont :**
  - **Le noyau magnocellulaire qui projette vers le cerveau antérieur (cortex) CH4 → cfr. maladie d'Alzheimer**
  - **Le noyau septo-hippocampe (mémoire)**
  - **interneurones (corpus striatum cfr. maladies de Huntington et de parkinson)**

**L'acétylcholine intervient dans de nombreuses fonctions cérébrales comme la motricité, la mémoire, l'attention, l'anxiété, ..**

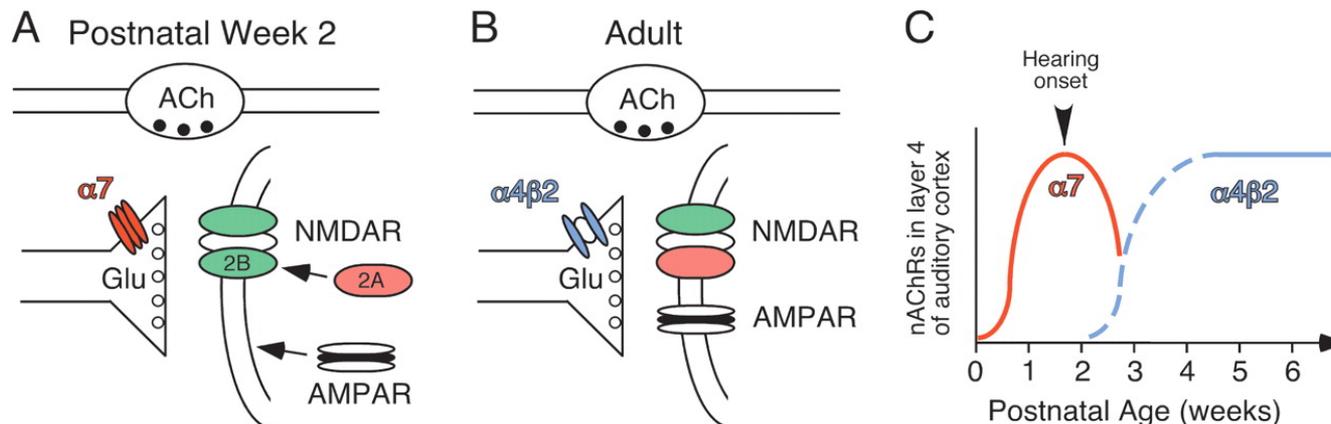
# Les récepteurs cholinergiques du SNC

## Muscariniques :

M1-M2-M4 → modulation de l'excitabilité neuronale, plasticité synaptique, régulation de la libération d'Ach  
Neuromodulateur

## Nicotiniques :

Majoritairement: hétéropentamériques  $\alpha 4\beta 2$  (site d'action de la nicotine dans le SNC) ou homopentamériques  $\alpha 7$   
Si présynaptiques (souvent): facilite la libération de nombreux neurotransmetteurs.  
Si postsynaptiques: transmission ++ rapide



# Récepteurs nicotiques centraux et dysfonctions

---

Des altérations du nombre ou de la fonction de certains récepteurs nicotiques participent ou pourraient participer à différentes pathologies du SNC:

- Maladie de Parkinson (réduction apparente du nombre de nAChRs)
- Schizophrénie (réduction apparente du nombre de nAChRs ( $\alpha_7$ ))
- Maladie d'Alzheimer (réduction apparente du nombre de nAChRs ( $\alpha_4\beta_2$ ))
  
- Dépendance à la nicotine
  
- Certaines formes d'épilepsie (mutations sur  $\alpha_4$  et/ou  $\beta_2$  ?,  $\uparrow$  sensibilité à l'Ach?)
- Syndrome de Gilles de la Tourette
- Syndrome d'hyperactivité et déficit d'attention
- ...

# Noradrénaline (Epinephrine)



- 1895: extracts of the adrenal gland were first obtained by Polish physiologist Napoleon Cybulski (he called them nadnerczyna, but those extracts contained other catecholamines)
- 1900: The Japanese chemist Jokichi Takamine and his assistant Keizo Uenaka, independently, discovered adrenaline in 1900
- 1901: Takamine successfully isolated and purified the hormone from the adrenal glands of sheep and oxen.
- 1904: first synthesis in the laboratory by Friedrich Stolz and Henry Drysdale Dakin, independently.

Répertoire Commenté des Médicaments - Windows Internet Explorer

http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWell=/index/ggr/merk/MP\_V.cfm

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Google cbip Rechercher Mes favoris

Répertoire Commenté des Médicaments

CBIP BCFI

PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Che

### Table des matières

- Introduction
- 1. Système cardio-vasculaire
  - 1.4. Antihypertenseurs
    - 1.4.1. Bêta-bloquants
    - 1.4.2. Antagonistes du calcium
    - 1.4.3. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
    - 1.4.4. Sartans
    - 1.4.5. Inhibiteurs de la rénine
    - 1.4.6. Vasodilatateurs
    - 1.4.7. Alpha-bloquants
    - 1.4.8. Antihypertenseurs centraux
    - 1.4.9. Associations
  - 2. Système gastro-intestinal
  - 3. Système uro-génital
  - 4. Système respiratoire
  - 5. Douleur et inflammation
  - 6. Système nerveux
  - 7. Système hormonal
  - 8. Infections
  - 9. Immunité
  - 10. Médicaments antitumoraux
  - 11. Minéraux, vitamines et toniques
  - 12. Usage externe
  - 13. Agents de diagnostic
  - 14. Médicaments divers

### Répertoire Commenté des Médicaments

## Antihypertenseurs

Sont utilisés dans le traitement de l'hyperten

- des diurétiques (voir 1.5.)
- des  $\beta$ -bloquants
- des antagonistes du calcium
- des inhibiteurs de l'enzyme de convers
- des sartans (antagonistes des récepteu
- des inhibiteurs de la rénine
- des vasodilatateurs
- des  $\alpha$ -bloquants
- des antihypertenseurs centraux.

Les associations fixes sont reprises à la fin d

Beaucoup de ces médicaments ont également dans les chapitres correspondants.

### Positionnement

- Voir aussi Folia d'avril 2004 et d'août 2
- L'hypertension artérielle est un des pri vasculaires et rénales. La prise en cha selon les critères européens SCORE ou l'hypertension artérielle sera traitée de d'interventions contre les autres facteu faut également tenir compte de l'existe
- Avant d'instaurer un traitement, il est i légère à modérée, des mesures répété mesure ambulatoire de 24 heures peut

# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

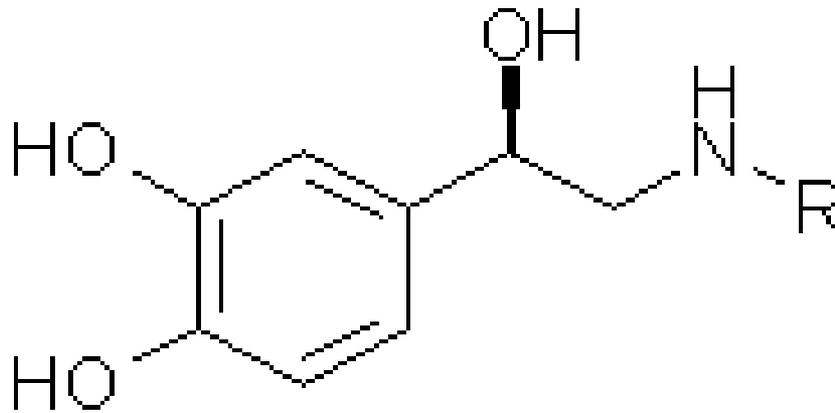
## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

## Noradrénaline/adrénaline: Structure

---



R = H      No R adrénaline  
R = CH<sub>3</sub>      **Adrénaline**

### **Noradrénaline/Norépinéphrine**

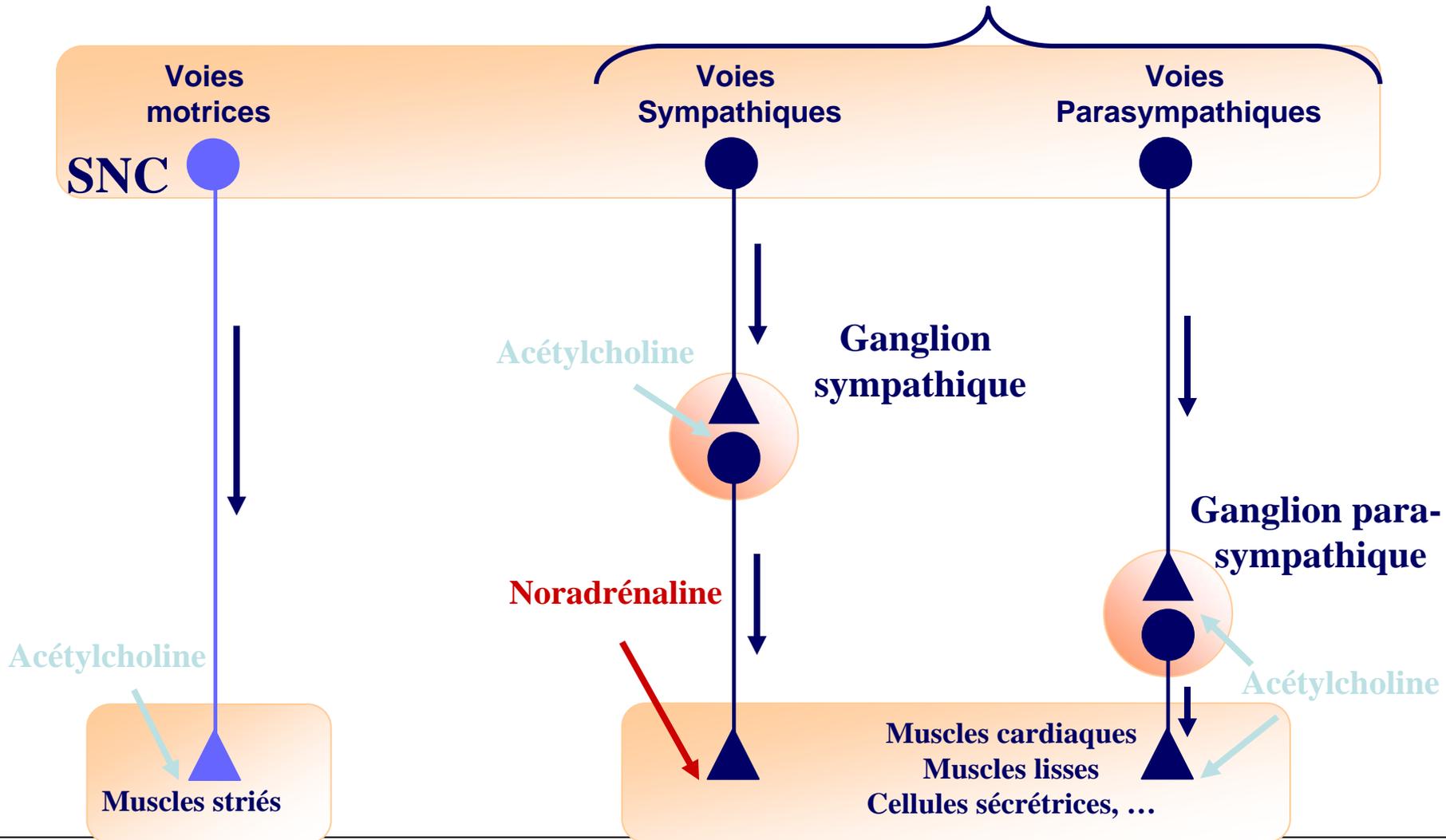
- Neuromédiateur du SNC
- Neuromédiateur postganglionnaire sympathique
- Précurseur métabolique de l'adrénaline

### **Adrénaline/Epinéphrine**

- Neuromédiateur du SNC
- Hormone médullosurrénale

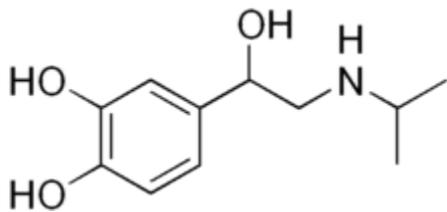
# Transmission noradrénergique en périphérie

## Système nerveux autonome

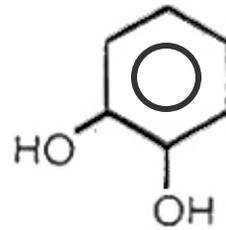


# Catécholamines

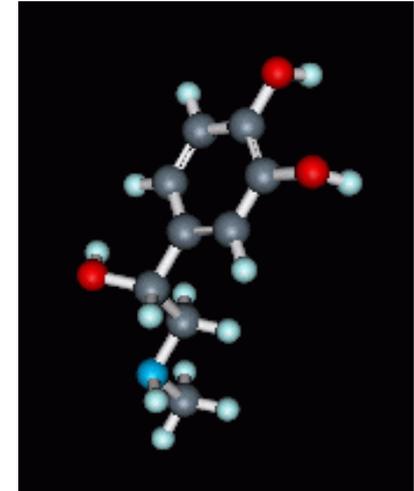
Molécules caractérisées par la présence d'un noyau catéchol  
(1 noyau benzène + 2 substitués OH)



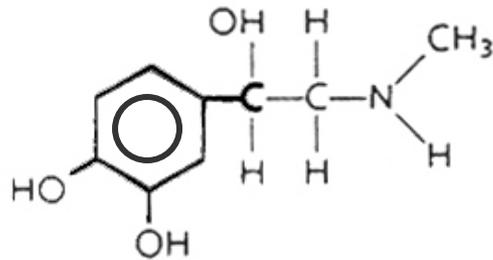
Isoprénaline/isoproterenol  
(catecholamine non-naturelle)



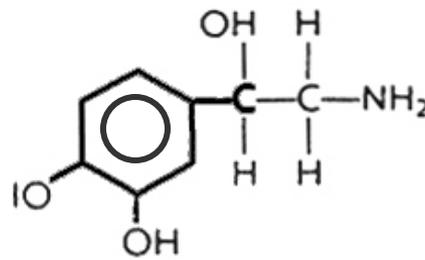
Catéchol



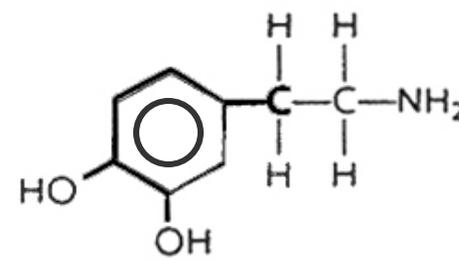
La structure de ces NT est très similaire car ils sont synthétisés par une voie de synthèse commune



Adrénaline



Noradrénaline



Dopamine

# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

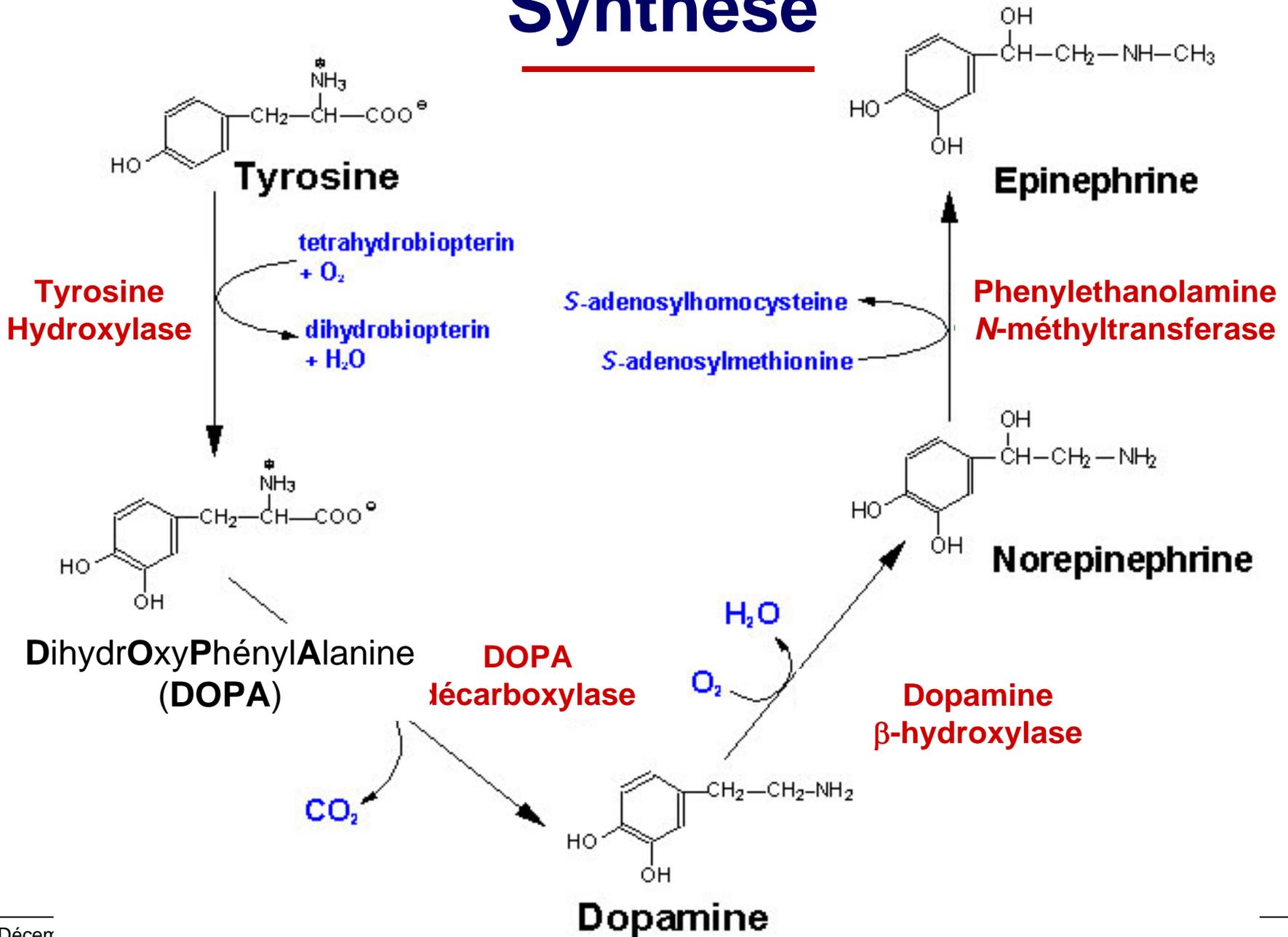
- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

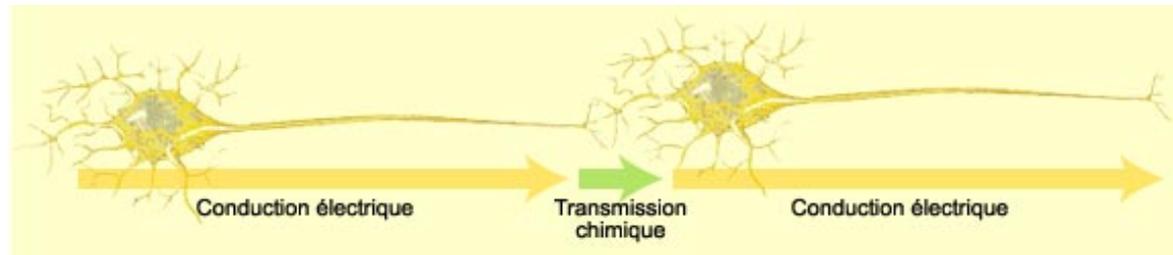
## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

# Synthèse



# Synthèse

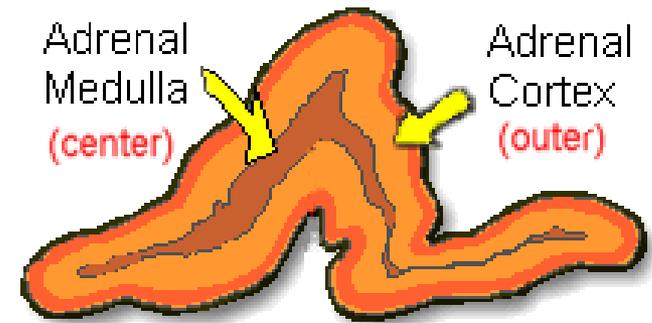
Précurseur : L-tyrosine



- Transportée du milieu extracellulaire par un transporteur actif
- Synthétisée par hydroxylation de la phénylalanine

Lieu :

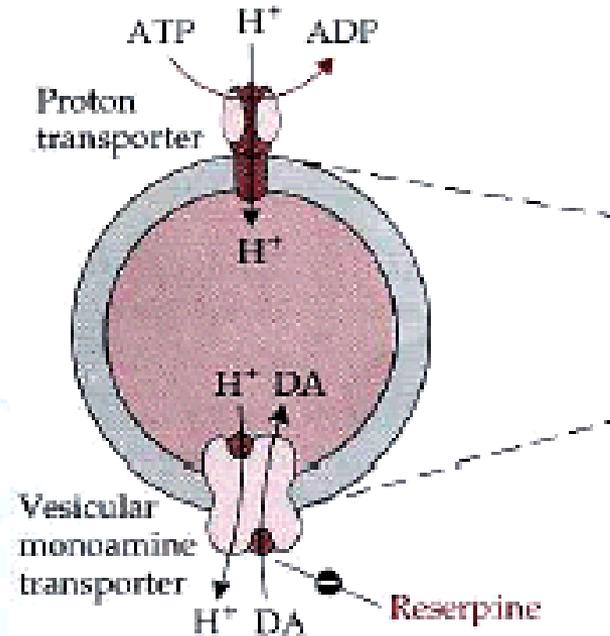
- Neurones adrénérgiques et noradrénérgiques → neuromédiateur
  - Cellules chromaffines des médullosurrénales → hormone
- Nad/Ad : 1/4



# Transport vésiculaire



**Stockage :**



**↳ Réserpine :**

- inhibe le transport vésiculaire des mono-amines en se liant au VMAT
- la Nad s'accumule dans le cytoplasme où elle est dégradée
- → diminution des transmissions adrénériques

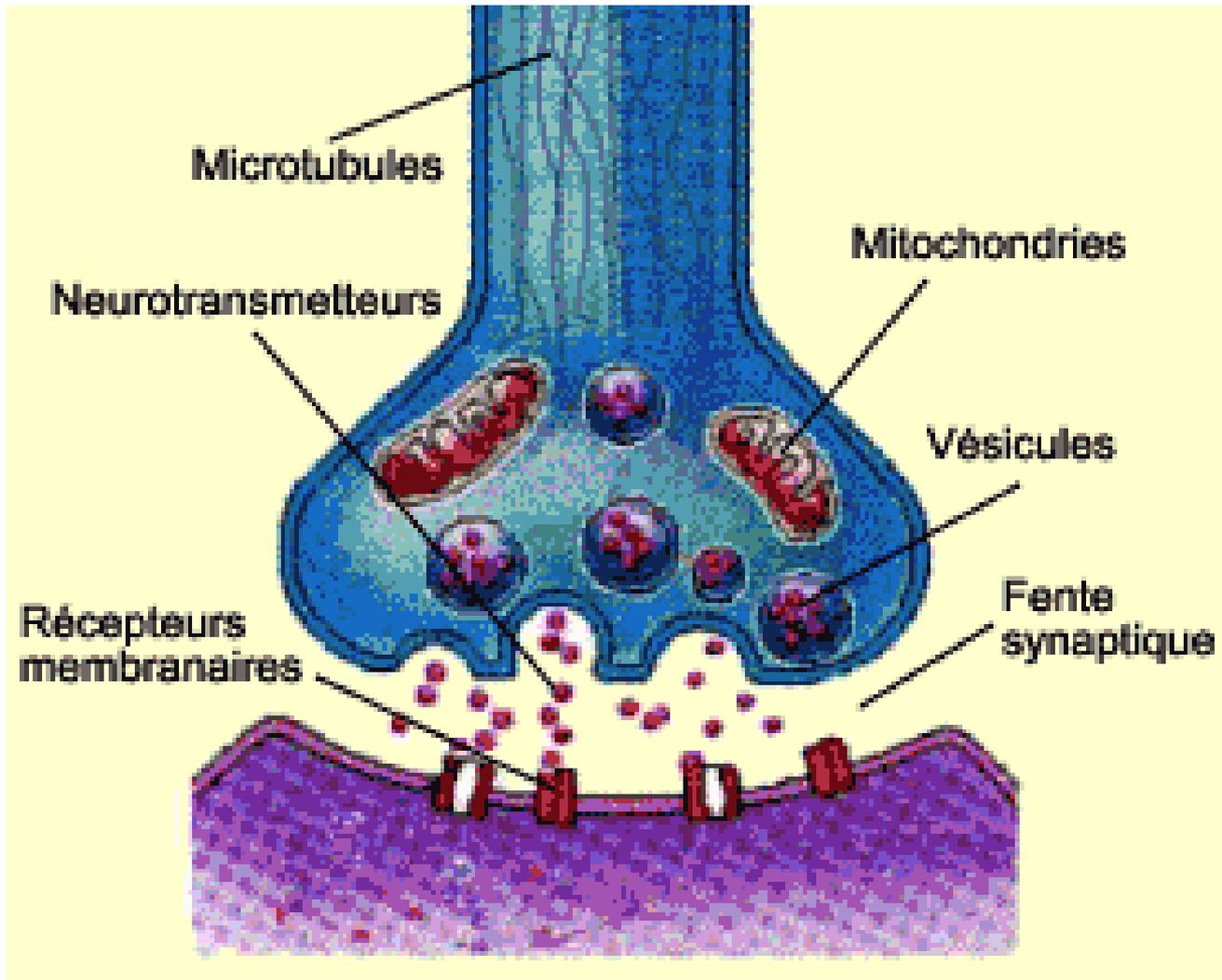


entraîne aussi une déplétion en 5-HT et dopamine

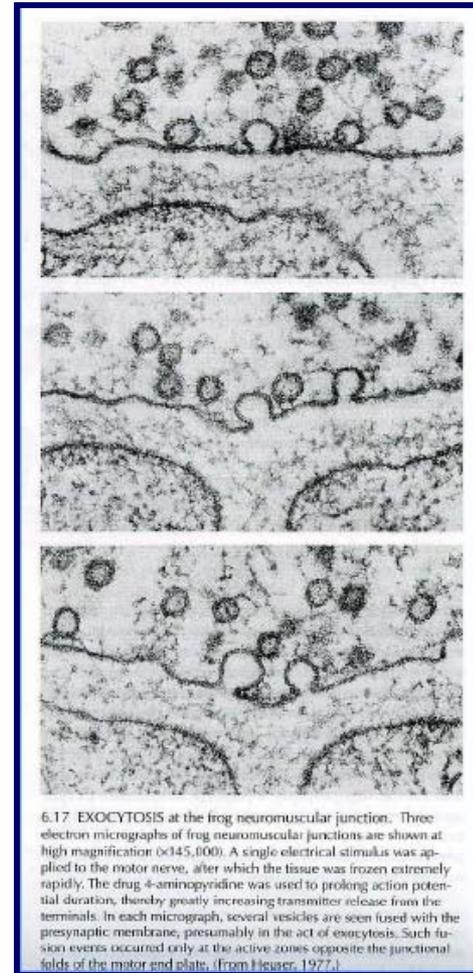
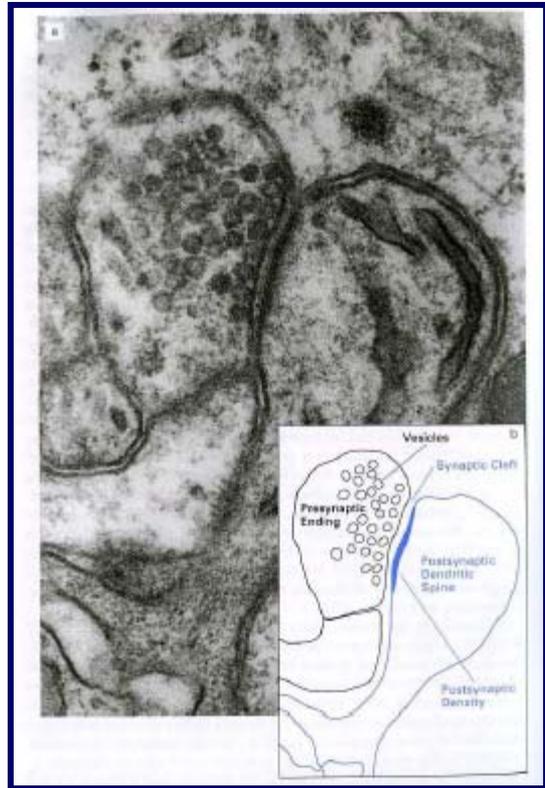
→ abandon

# Exocytose

---



# Libération des stocks : exocytose

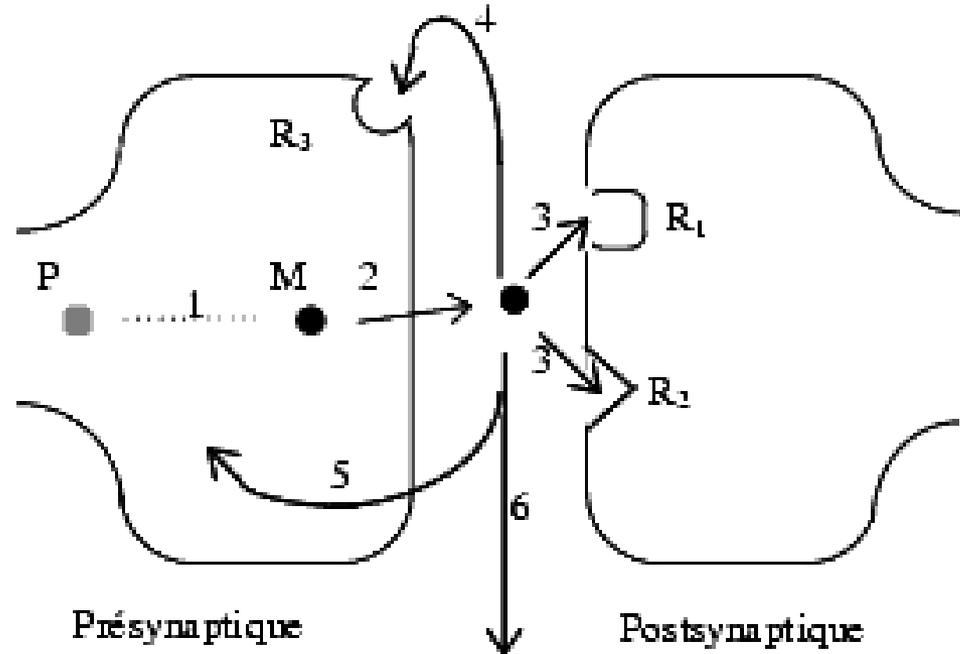


Potentiel basse fréquence

→ ↑  $[Ca^{2+}]$

→ fusion membrane vésiculaire/  
membrane axonale

# Devenir du médiateur



M = Médiateur

P = Précurseur

1 = Synthèse et stockage du médiateur

2 = Libération

3 = Effets sur les récepteurs postsynaptiques  $R_1$  et  $R_2$

4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques  $R_3$  qui généralement modulent la libération du médiateur lui-même

5 = Recapture du médiateur

6 = Diffusion ou catabolisme

# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

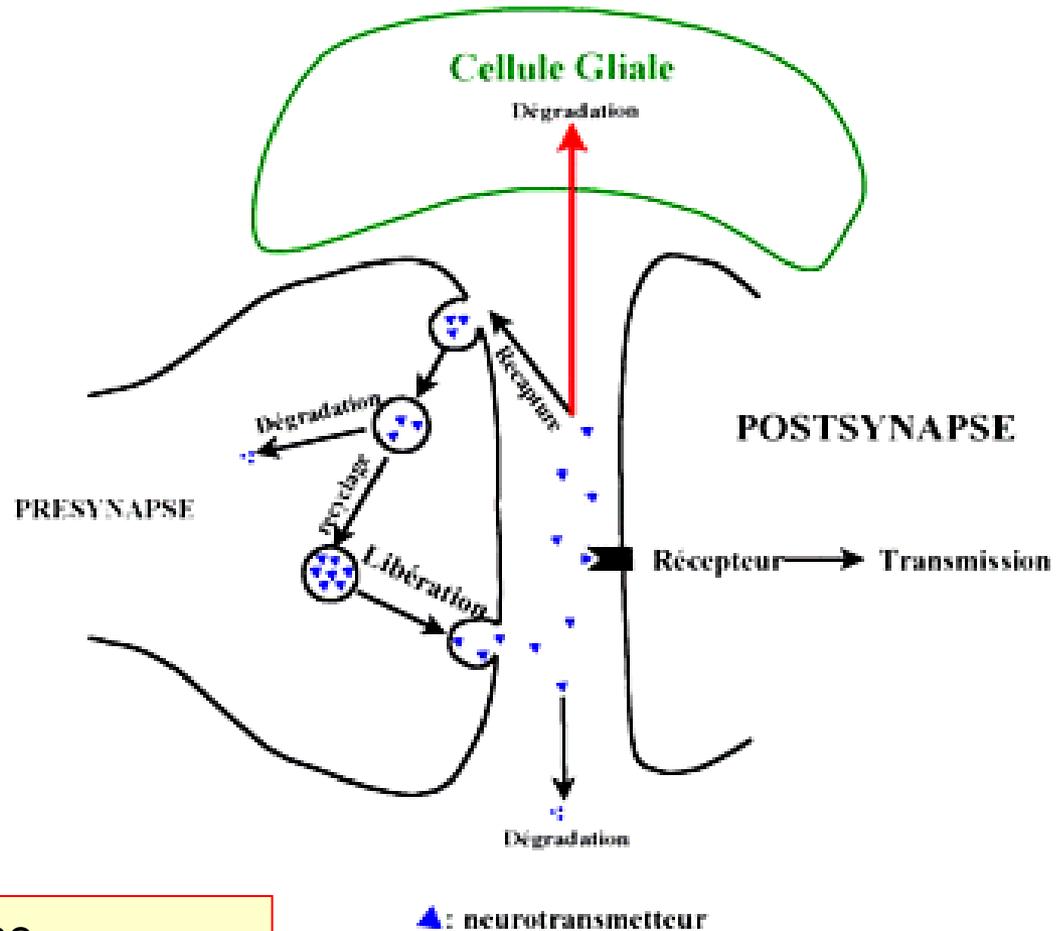
## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

# Terminaison de l'effet

3 mécanismes:

- inactivation par **recapture** par les neurones et les cellules gliales (60 à 80%)
- recyclage
- inactivation par **dégradation enzymatique** :
  - MAO (mitochondries)
  - COMT (fente synaptique et cytosol)



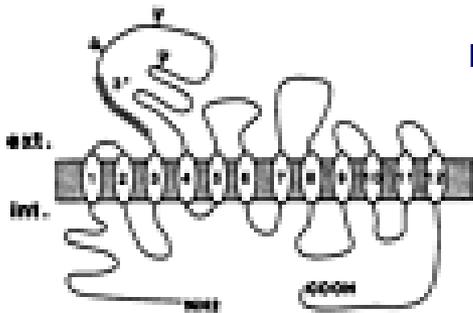
MAO = mono-amine oxydase  
COMT = cathechol-O-methyl transférase

# Recapture

Ad/Nad sont rapidement recaptées :

- par les cellules nerveuses (uptake-1/NET)
- par des cellules non-neuronaux (uptake-2)

## • Reuptake 1: transporteurs à 12 hélices transmembranaires : NET

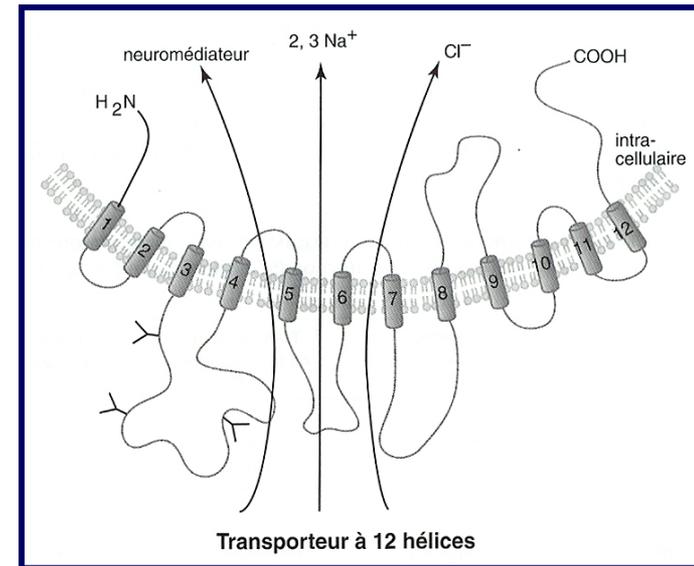
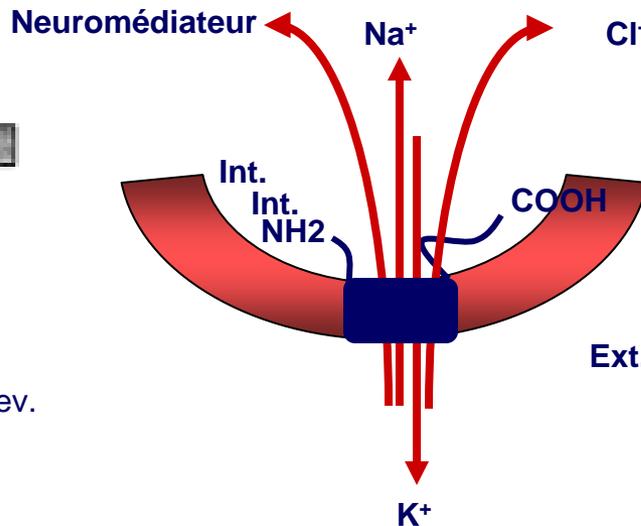


Theoretical model

Masson et al. Pharmacol Rev.  
1999;51(3):439-64.

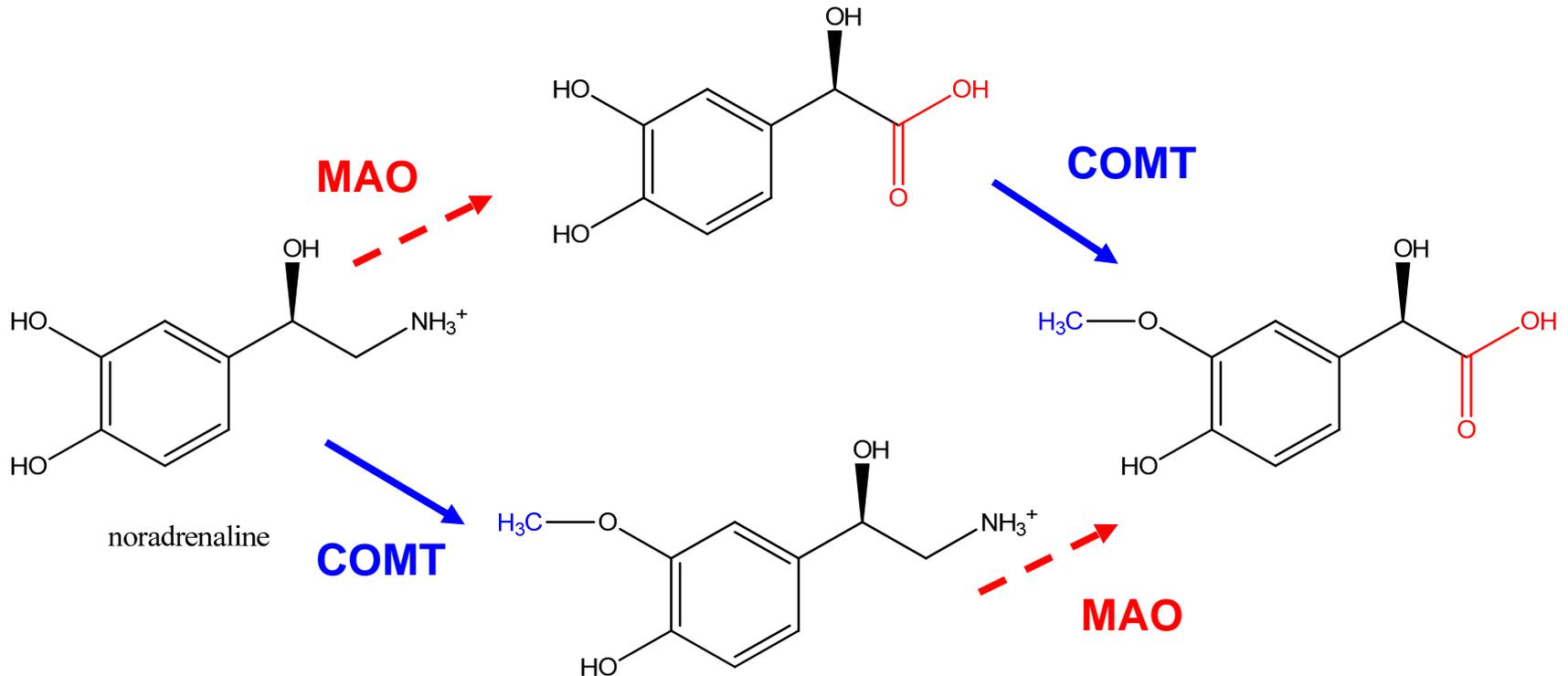


→ Cible thérapeutique



Transporteur à 12 hélices

# Dégradation métabolique



Les MAO et COMT dégradent les catécholamines (noradrénaline, dopamine et adrénaline). Ces deux enzymes agissent successivement soit d'abord MAO soit d'abord COMT. L'action de la MAO sur la noradrénaline produit l'acide dihydroxymandélique, celle de la COMT produit la normétanéphrine (métanéphrine pour l'adrénaline). Le métabolite final est l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique (VMA)

# Dégradation

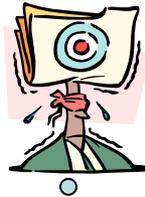
---

- MAO : *monoamine oxydase*

Surface membranaire des mitochondries

Deux formes (deux gènes différents) : MAO A et MAO B

Terminaisons nerveuses noradrénergiques, foie, épithélium intestinal



→ Cible thérapeutique

- COMT : *catechol-O-methyl transferase*

Tissu nerveux et non nerveux

Substrat: catécholamine ou produits déaminés (action MAO)

Inhibiteur développé pour leur intérêt dans la maladie de Parkinson

(administré en association avec la lévodopa et un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, pour limiter la dégradation de la lévodopa et de la dopamine).



# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

# Régulation

La noradrénaline elle-même et d'autres neurotransmetteurs modulent sa libération par les terminaisons noradrénergiques en stimulant des récepteurs présynaptiques. Certains de ces récepteurs vont stimuler la libération, d'autres au contraire vont l'inhiber.

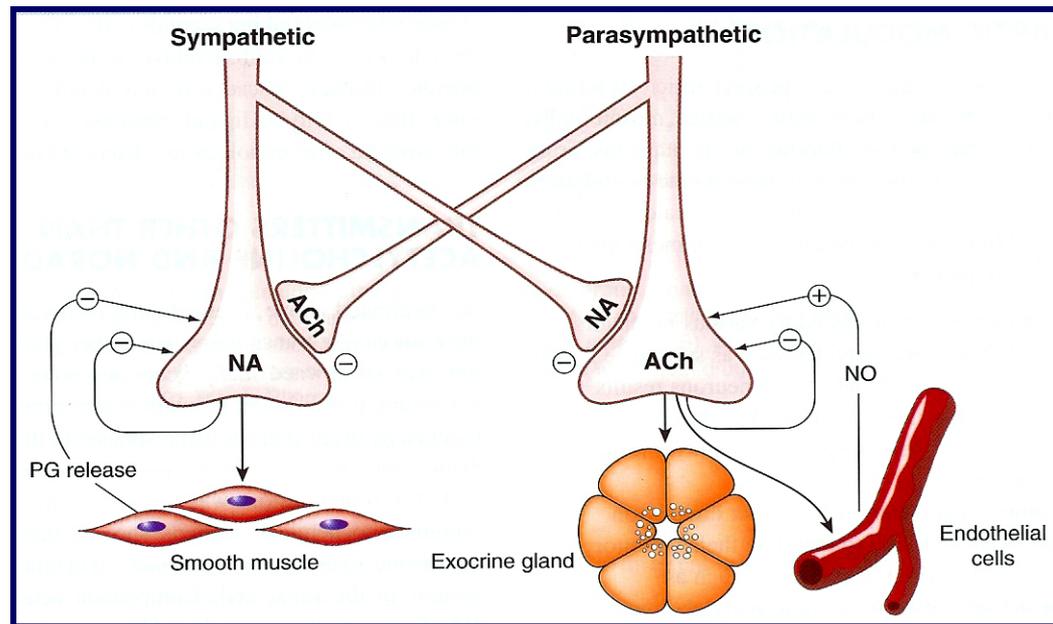
## Récepteurs pré-synaptiques:

↑ la libération de Noradrénaline :

- *angiotensine II*
- beta 2-adrénergiques

↓ la libération de Noradrénaline :

- M2 (muscarinique)
- A2 (adénosine)
- ***alpha-2 adrénergiques***
- récepteurs du neuropeptide Y
- prostaglandines E 2, du GABA, etc...



Rang et al. figure 9.4

# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

# Récepteurs adrénergiques

## Premières mises en évidence :

- Dale, 1905

L'effet vasopresseur de l'adrénaline est transformé en effet dépresseur par ergotoxine

- Ahlquist, 1948

### Effets alpha:

l-adrénaline > dl-adrénaline > noradrénaline >  $\alpha$ -méthyl-noradrénaline >  $\alpha$ -méthyl-adrénaline > isoprénaline

### Effets beta:

Isoprénaline > l-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-adrénaline > dl-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-noradrénaline > noradrénaline

- Lands, 1967

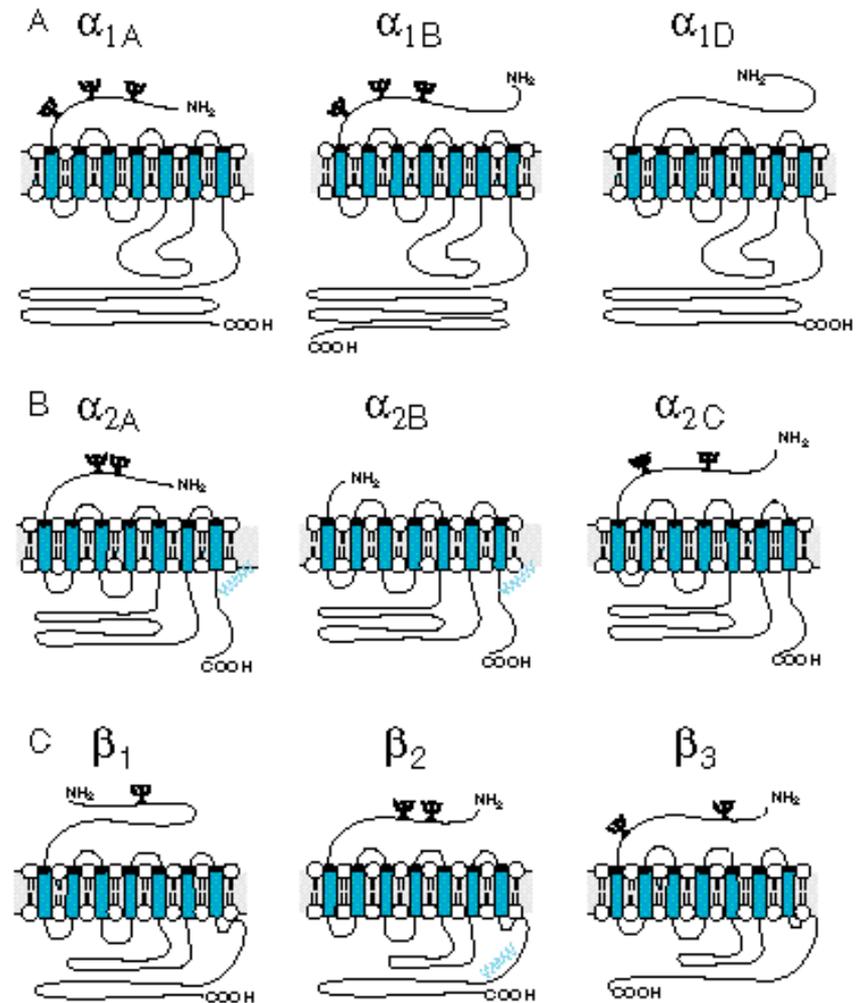
$\beta_1$  : cœur

$\beta_2$  : bronches

- Starcke, 1972

$\alpha_1$  : postsynaptique

$\alpha_2$  : présynaptique



## Récepteurs adrénergiques

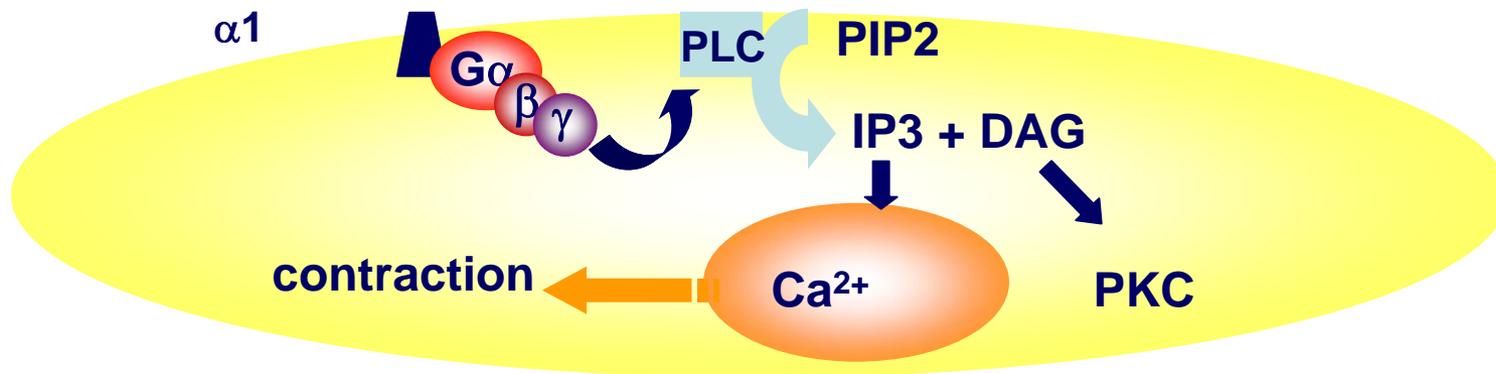
| <u>Récepteurs</u>         | $\alpha 1$                | $\alpha 2$   | $\beta 1$                 | $\beta 2$                |
|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|--------------------------|
| Localisation              | Post                      | Pré  | Post                      | Post                     |
| Agoniste                  | <u>Methoxamine</u>        | <u>Clonidine</u>   | Isoprénaline              | Salbutamol               |
| Antagoniste               | Prazosine                 | Yohimbine  | Practolol                 | Butoxamine               |
| Protéine G                | Gp                        | Gi   | Gs                        | Gs                       |
| Effecteur                 | PLC                       | A.C.   | A.C.                      | A.C.                     |
| 2 <sup>nd</sup> messenger | Ca <sup>2+</sup>          | AMPC   | AMPC                      | AMPC                     |
| Tissu                     | m. lisses ,<br>artérioles | SN / m. lisses,<br>endoth. intestin                                | Cœur                      | m. lisses,<br>bronches   |
| Effet                     | Excitateur<br>Contraction | inhib. centr.<br>libér.NA; lib.<br>NO entothél.<br>contr. m. lisse | Excitateur<br>Contraction | Inhibiteur<br>Relaxation |

# Récepteurs $\alpha_1$

En périphérie :

- sont majoritairement post-synaptiques → voir SNA
- surtout sur les cellules musculaires lisses → **contrôle du tonus vasculaire**
- quelques autorécepteurs → modulation de la libération de Nad
- régulation différente en fonction du sous-type

Récepteurs  $\alpha_1$  → Gq → PLC $\beta$  activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup>-  
Calmoduline → MLCK activée → contraction des muscles lisses .



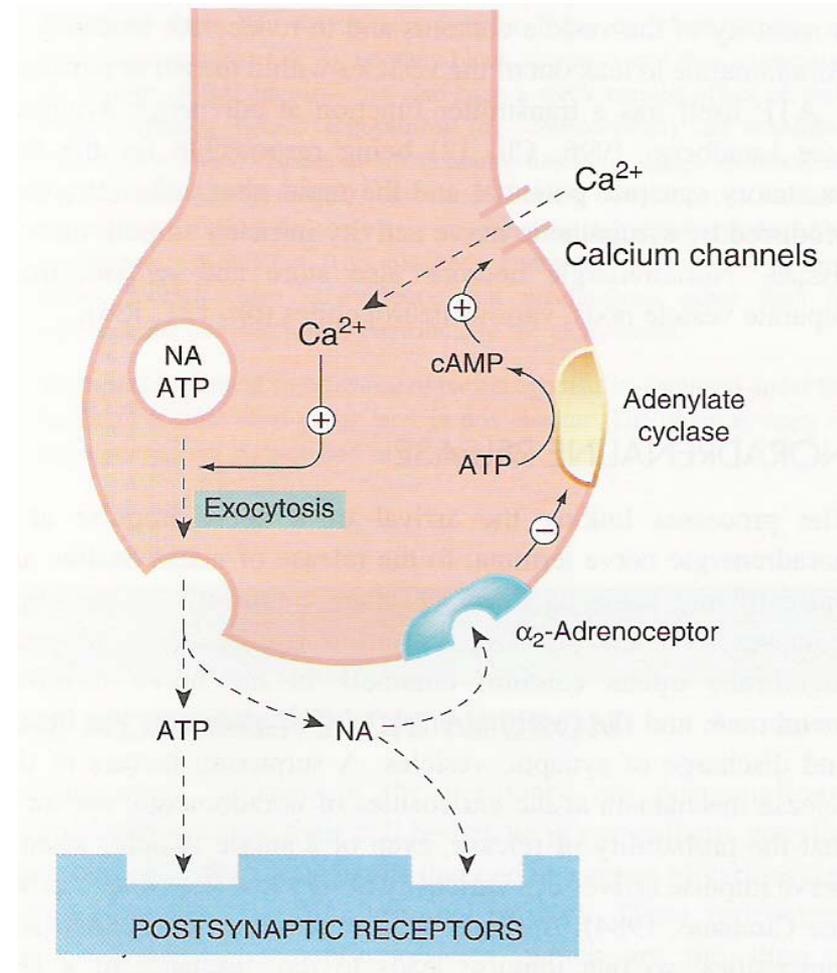
Cible thérapeutique : antagonistes alpha → antihypertenseur (Prazosine) hypertrophie de la prostate (alfuzosine, ...) 74

# Récepteurs $\alpha_2$

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow$   
PKA inactive  $\rightarrow \uparrow$  conductance potassique  
 $\rightarrow$  hyperpolarisation  $\rightarrow \downarrow$  potentiel d'action

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow$   
PKA inactive  $\rightarrow$  canaux calciques peu  
phosphorylés  $\rightarrow \downarrow$  influx  $Ca^{2+} \rightarrow \downarrow$   
exocytose

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_{i\beta\gamma} \rightarrow \beta\gamma$ -canaux  $CaV2$   
 $\rightarrow \downarrow$  influx  $Ca^{2+} \rightarrow \downarrow$  exocytose

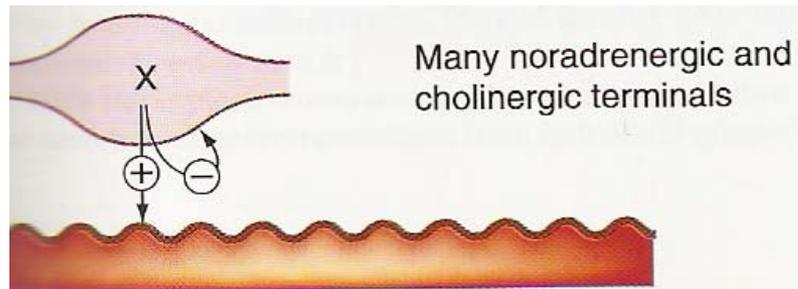


# Récepteurs présynaptiques

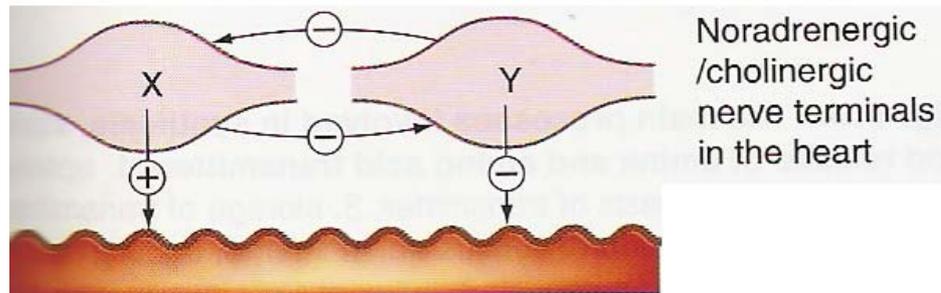
Récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques : auto ou hétérorécepteurs : diminution de la libération de noradrénaline ou d'autres neuromédiateurs

- sur terminaisons nerveuses glutamatergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, catécholaminergiques (centrales) et noradrénergiques (périphériques), ...

## Auto-récepteurs



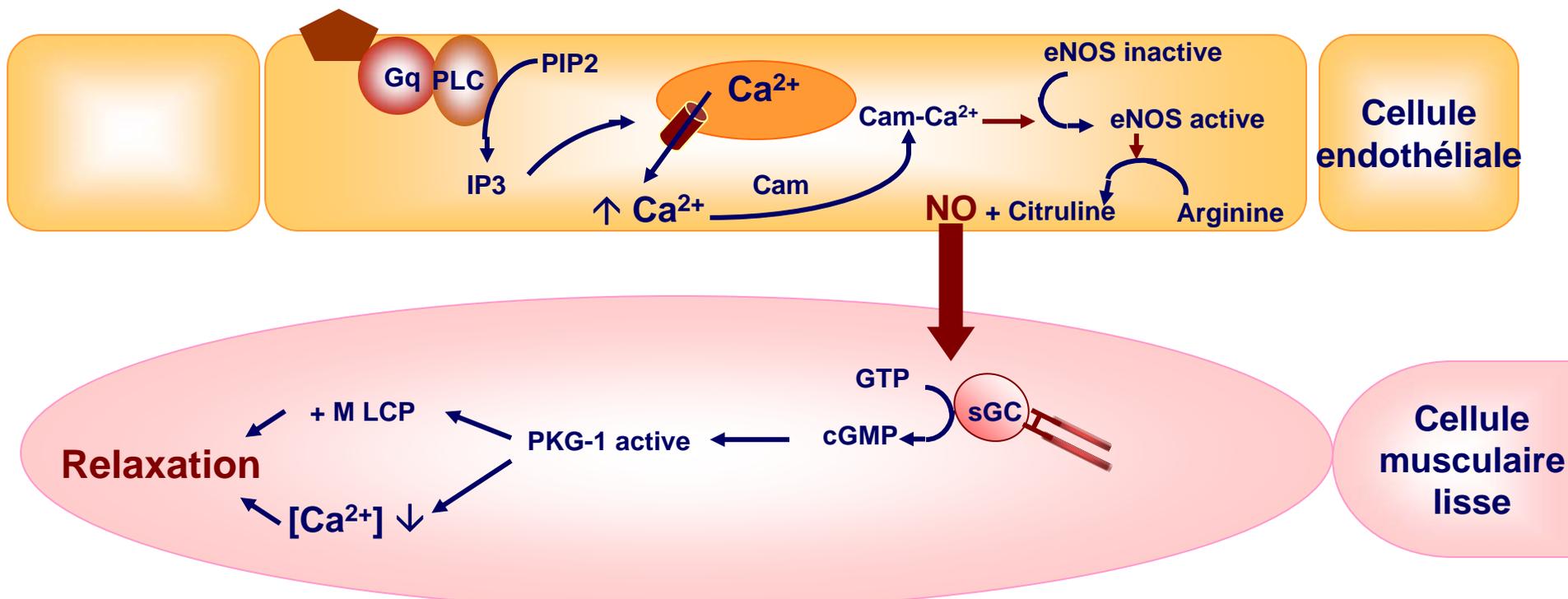
## Hétéro-récepteurs



# Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

Récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques :

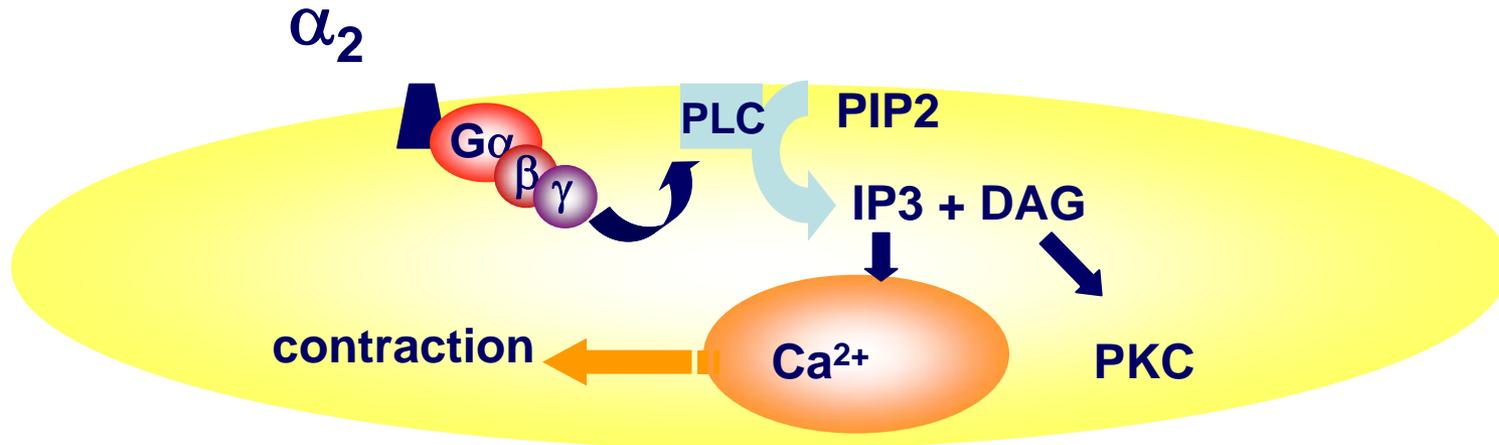
sur les endothéliales  $\rightarrow$  libération de NO  $\rightarrow$  relaxation vasculaire



# Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

Récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques :

- **sur les muscles lisses vasculaires** → contraction musculaire (idem  $\alpha_1$ ). Cf : hypertension artérielle initiale suite à l'injection de clonidine.)



## Intégration des récepteurs $\alpha_2$

| Localisation                                     | effet direct<br>(pharmacologique) | effet thérapeutique                                |
|--|-----------------------------------|--|
| présynaptiques<br>SNA                            | ↘ la libération de NA             | hypotension<br>d'origine centrale<br>(lente)       |
| postsynaptiques<br>endothéliaux                  | production de NO                  | vasodilatation<br>périphérique<br>(lente)          |
| postsynaptiques<br>musculaires<br>(muscle lisse) | contraction                       | hypertension<br>d'origine périphérique<br>(rapide) |

→ La clonidine ( $\alpha_2$  agoniste) exerce un premier effet hypertenseur (surtout après injection rapide) suivi d'un effet hypotenseur prolongé

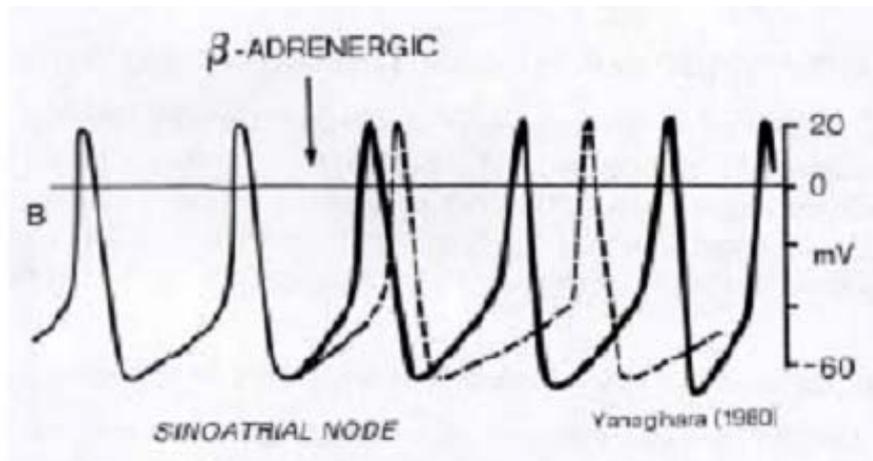
# Les récepteurs $\beta$ -adrénergiques

Essentiellement post-synaptiques

Dans le cœur :

$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow PKA \text{ activée} \rightarrow \uparrow Ca^{2+} \rightarrow \uparrow \text{force contractile cardiaque} : \text{effet inotrope} +$

$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow \text{canaux HCN activés} \rightarrow \uparrow \text{pente de dépolarisation diastolique} \rightarrow \uparrow \text{rythme cardiaque} : \text{effet chronotrope} +$



# Vocabulaire

---

Chronotrope + : ↗ vitesse de dépolarisation du noeud sinusal

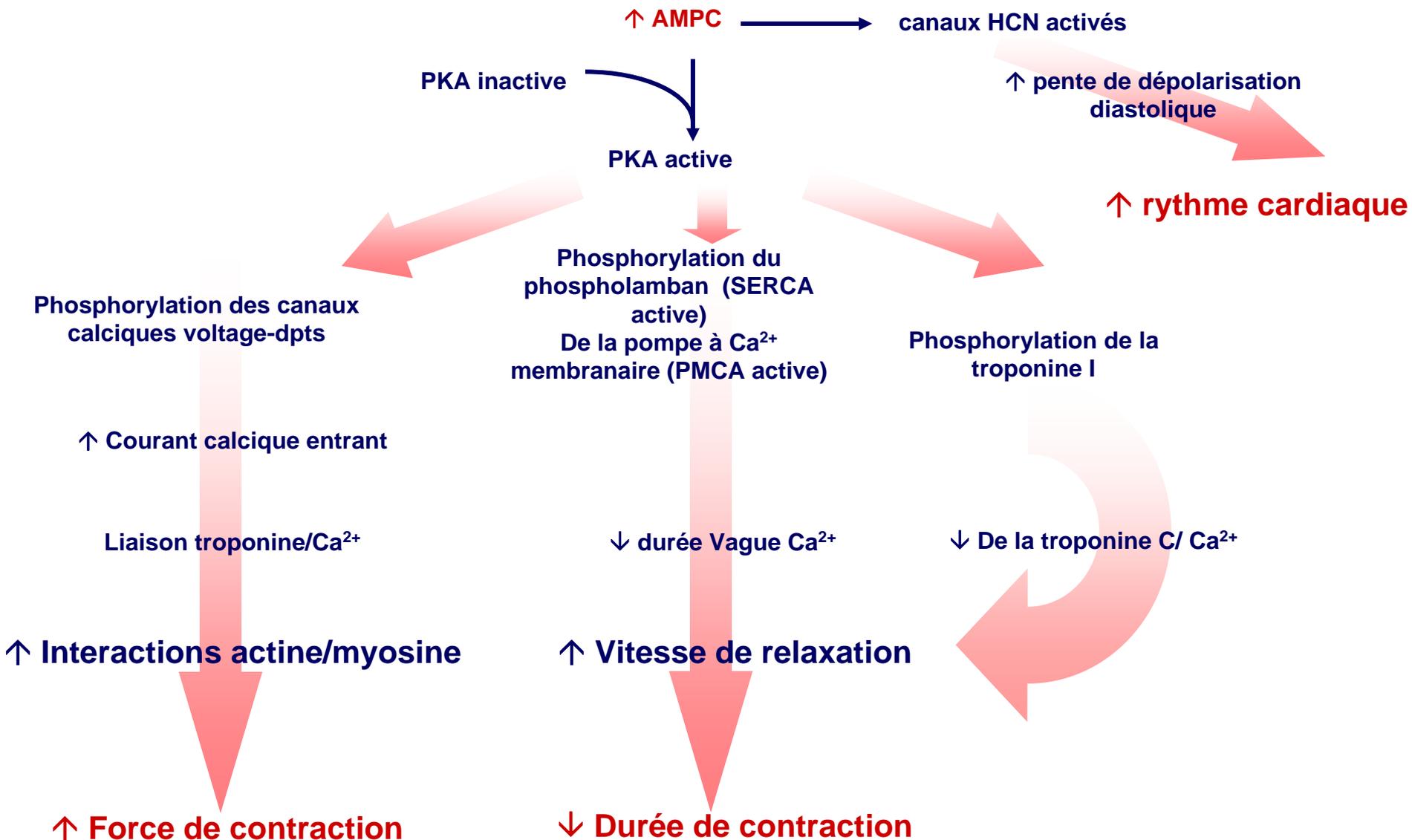
Dromotrope + : ↗ vitesse de conduction de l'influx  
(dépolarisation des fibres du NAV)

Bathmotrope + : ↗ excitabilité ventriculaire

Inotrope + : ↗ force de contraction

Lusitrope + : ↗ vitesse de relaxation

# Les récepteurs $\beta$ 1-adrénergiques/ coeur



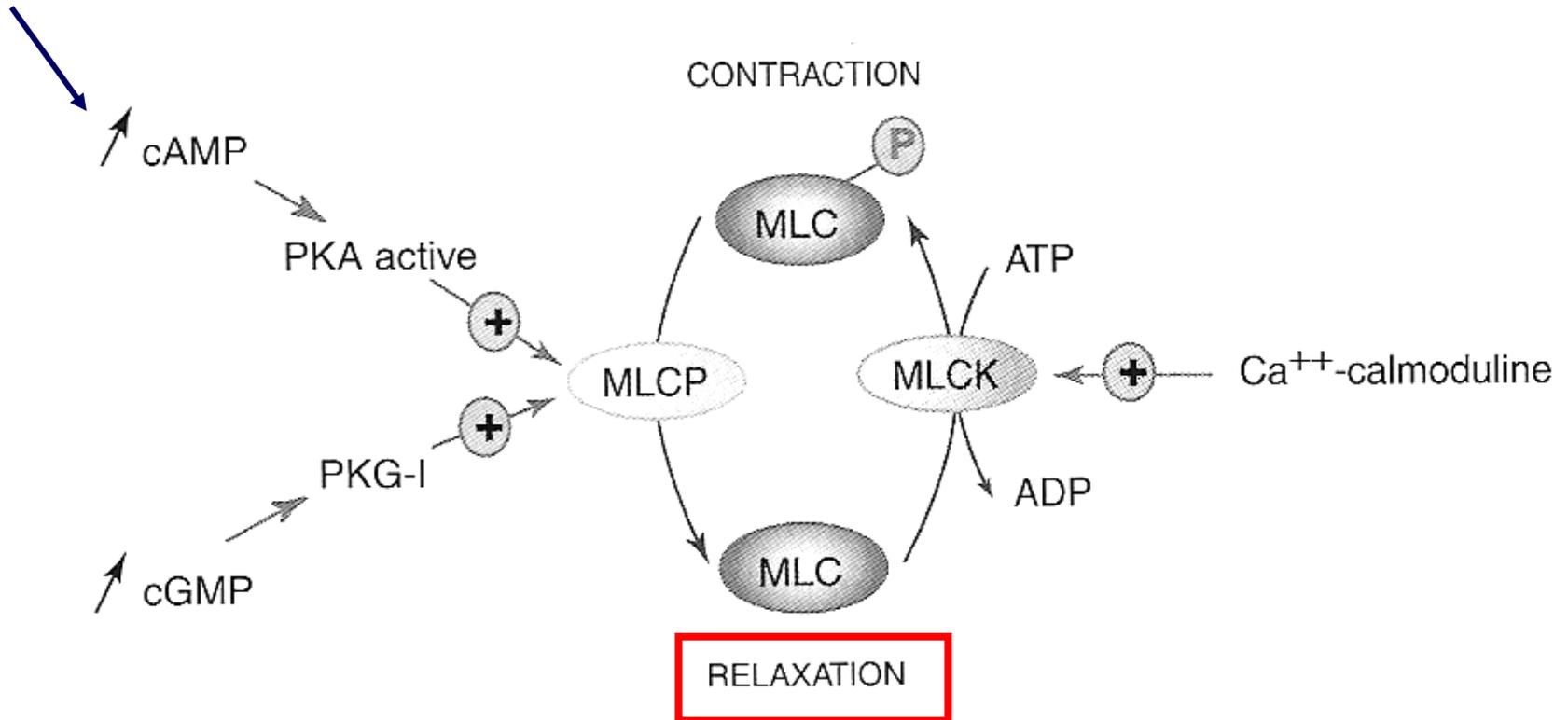


# Le récepteur $\beta_2$ -adrénergique/muscle lisse

Dans les muscles lisses (bronches):

$\beta_2 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow PKA \text{ activée} \rightarrow MLCP \text{ activée} \rightarrow$   
**relaxation des muscles lisses**

Récepteur  $\beta_2$



# Le récepteur $\beta_2$ -adrénergique

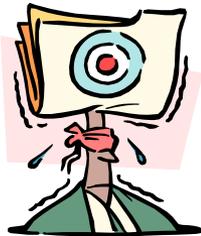
---

**Localisation du récepteur  $\beta_2$  sur les muscles lisses**

**des voies respiratoires  
de l'utérus**

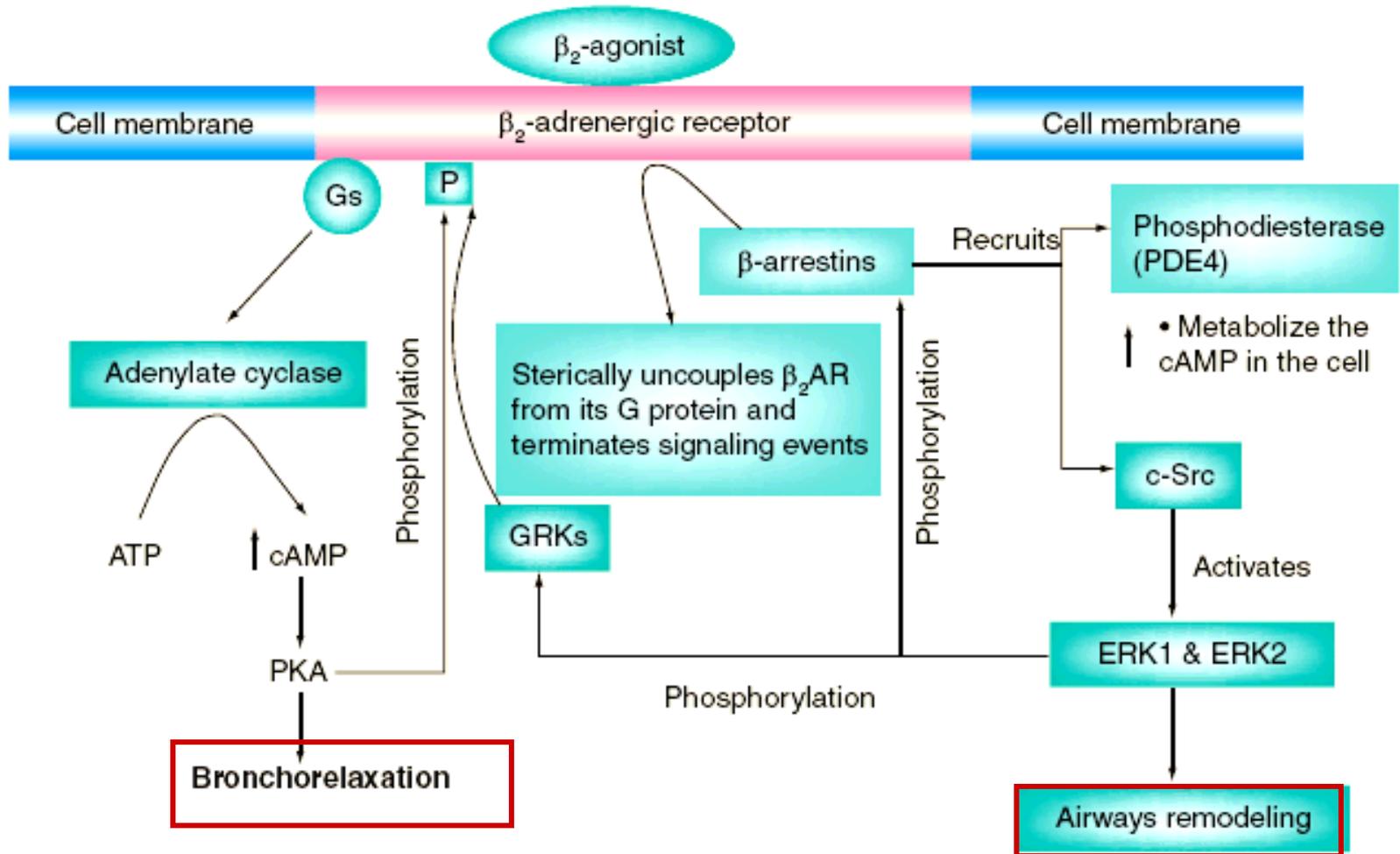
**mais aussi des vaisseaux sanguins et du tractus gastro-intestinal**

**→ La stimulation se traduit par une relaxation musculaire**



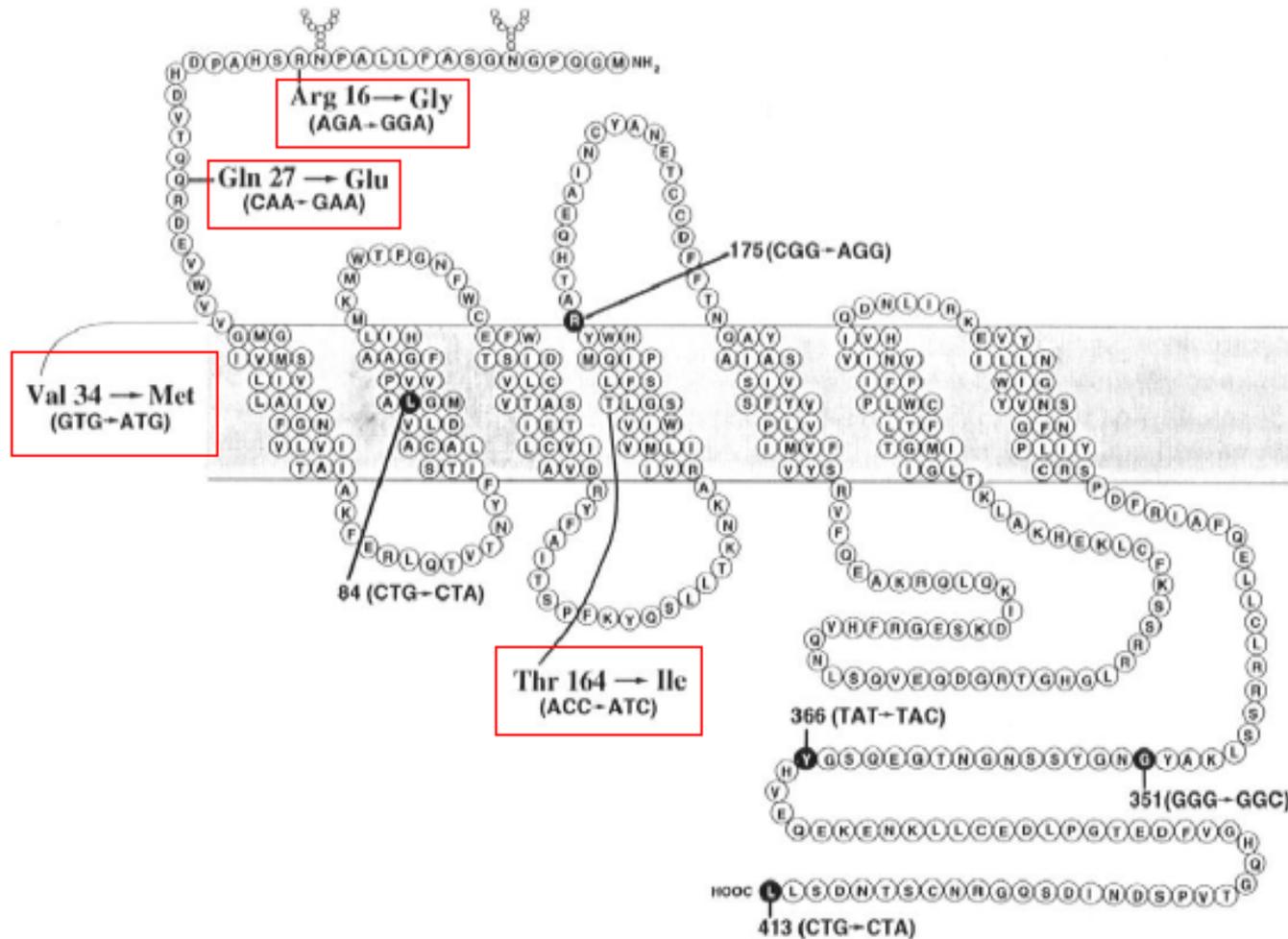
**Traitement de l'asthme  
Prévention de l'accouchement prématuré**

# Régulation de la voie $\beta_2$ -adrénergique dans les voies respiratoires



Pharmacoeconomics

# Polymorphisme du récepteur beta2



# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

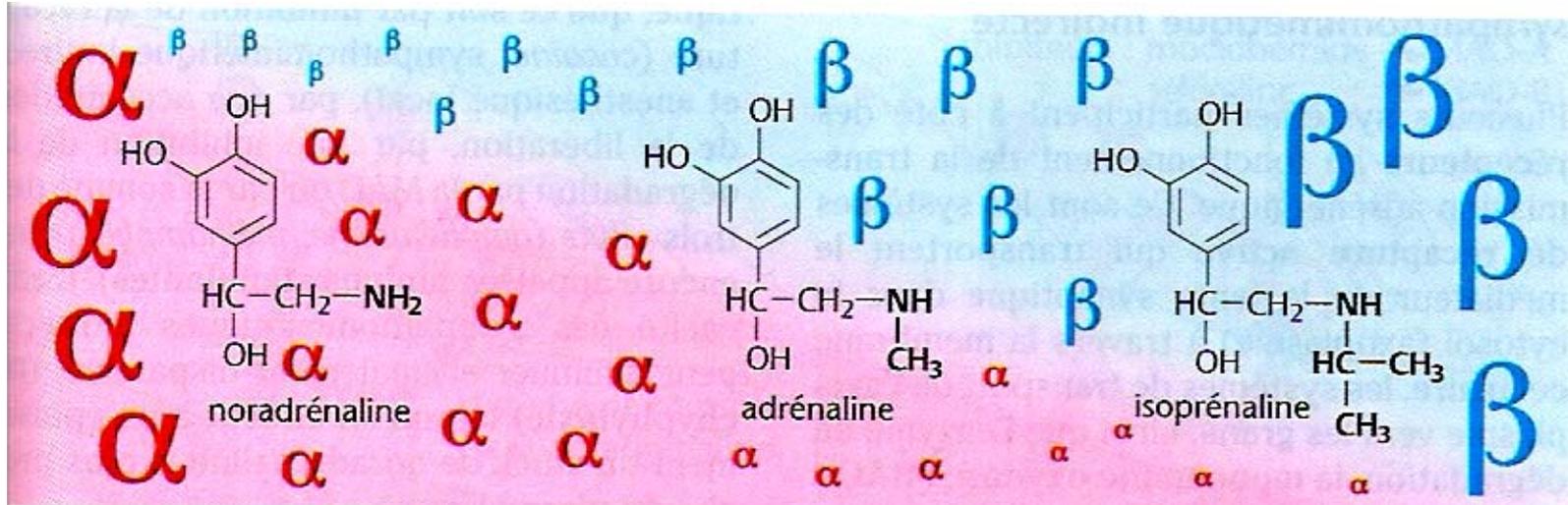
- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

# Agonistes non sélectifs $\alpha/\beta$



**Adrénaline** :  $\beta \sim \alpha$

**Nordrénaline** :  $\alpha > \beta_1 \gg \beta_2$

- ↳ Traitement d'urgence : détresse cardiocirculatoire, choc anaphylactique,..
- ↳ En association avec des anesthésiques locaux : pour ralentir la résorption

# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

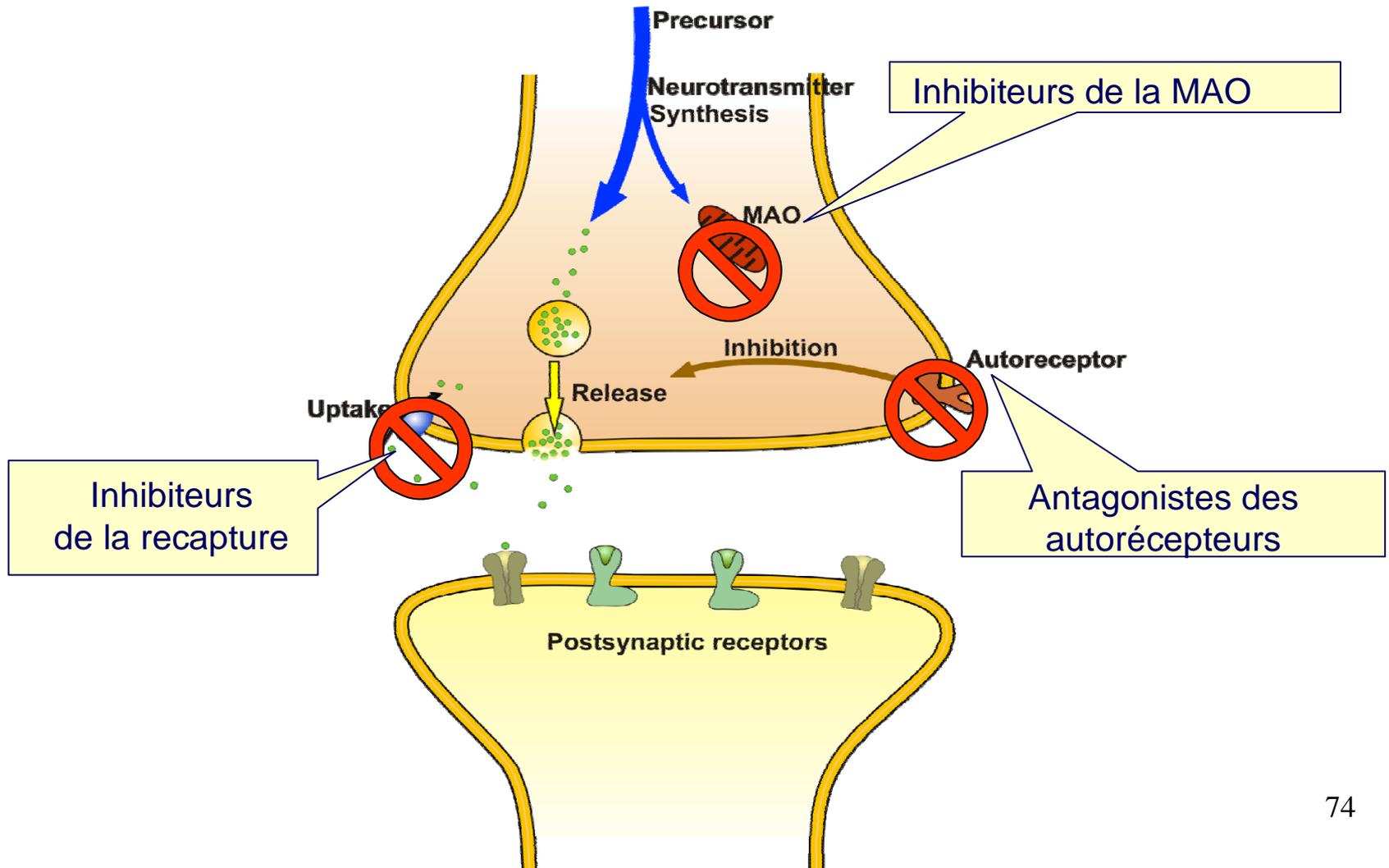
- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique et SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

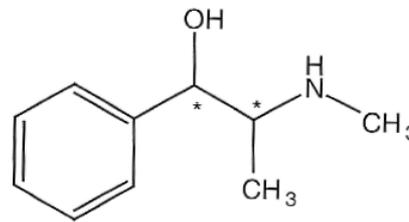
# Sites possibles pour l'action d'antidépresseurs



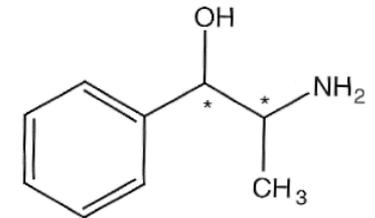
# Amphétamines

**Amphétamines et dérivés sont des molécules lipophiles → SNC**

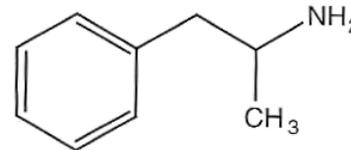
- Libération de noradrénaline et dopami
- stimulation cardiorespiratoire
- baisse de l'appétit
- augmentation de la vigilance
- augmentation de l'activité psychomotr
- euphorisant



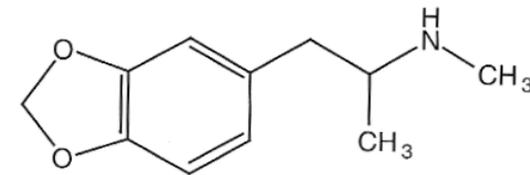
1R, 2S:(-)-éphédrine



1S, 2S:(+)-norpseudoéphédrine  
ou cathine



amphétamine



MDMA ou Ecstasy

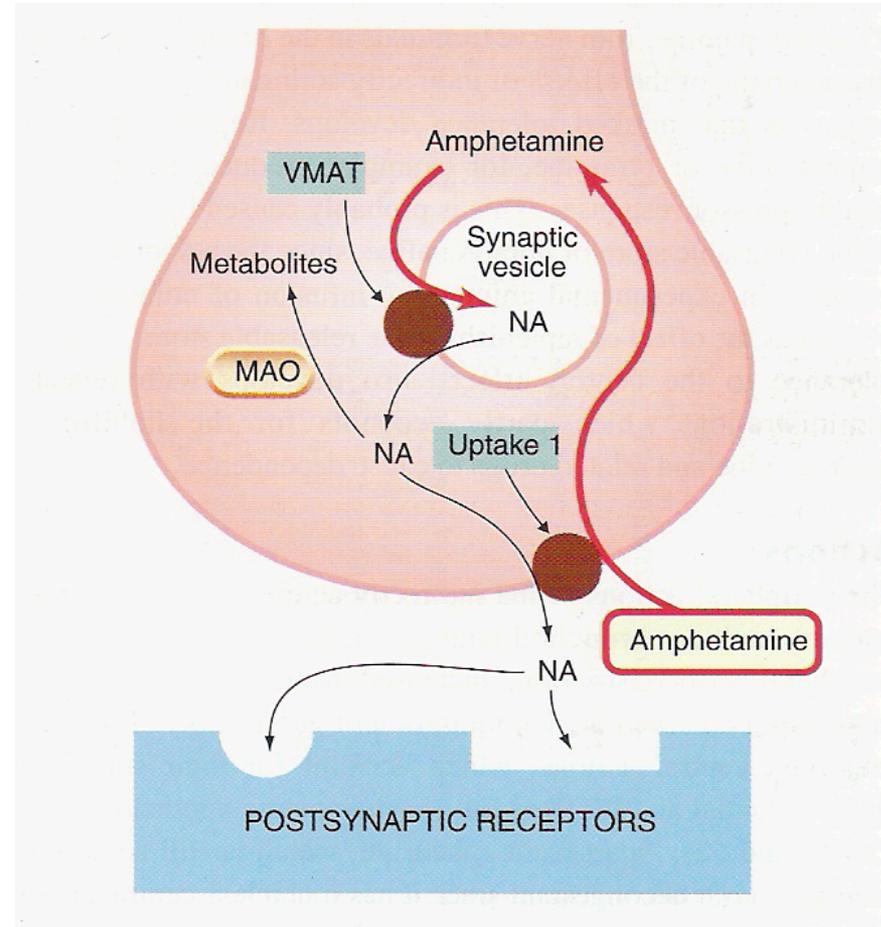
A fortes doses: Insomnies, agressivité,  
hallucinations, convulsions, ...

de: Landry et Gies : figure 12.10

# Amphétamines (2)

## Effet sympathomimétique indirect

- Entrée dans la terminaison nerveuse via le transporteur de la Noradrénaline (uptake 1)
- entrée dans les vésicules synaptiques via le transporteur VMAT en compétition avec la Nad.
- compétition avec la Nad pour la MAO
- inversion du transporteur suite à l'accumulation de  $\text{Na}^+$  et de Nad dans le cytosol (processus non- $\text{Ca}^{2+}$ -dépendent)
- Nad dans la synapse, disponible pour les récepteurs postsynaptiques



# La transmission noradrénergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

- Synthèse
- Transport vésiculaire
- Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Régulation

## 5. Les récepteurs :

- cascades signalétiques
- Down-régulation et signalisation dans le cœur et les voies respiratoires

## 6. Agonistes/antagonistes

## 7. Transmission noradrénergique / SNC

## 8. Transmission noradrénergique et dopage...

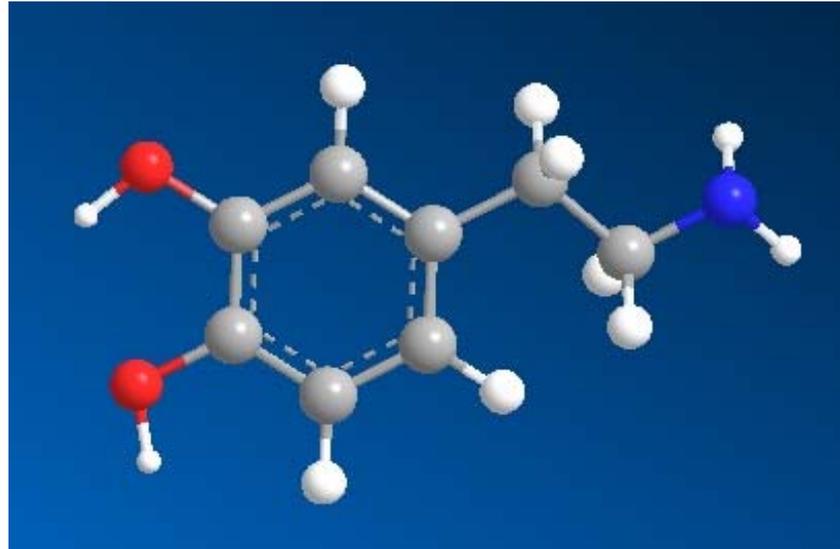
# Transmission adrénergique et dopage

---

Ne sont pas compatibles avec la pratique du sport:

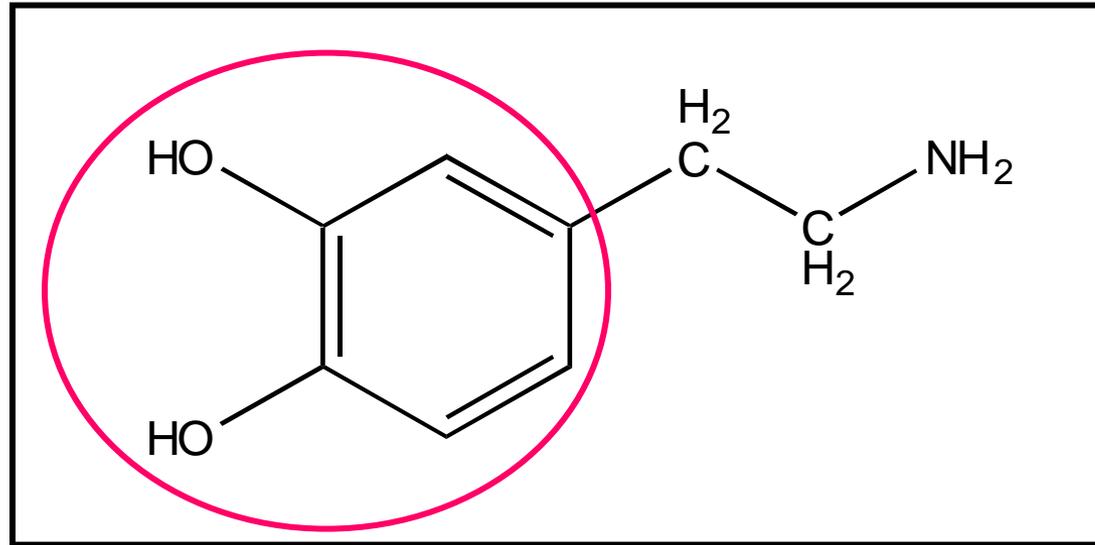
- L'ensemble de substances qui ↑ les transmissions noradrénergique/adrénergique.  
Cocaine, amphétamines, ecstasy, éphédrine, noréphédrine, ...
- Les agonistes  $\beta_2$  (pour leur propriétés anabolisantes).  
Stimulent la glycogénolyse et la synthèse protéique  
Pendant les compétitions : salbutamol, salmétérol et terbutaline sont autorisés sous prescription médicale et strictement pour le traitement de l'asthme ou de l'asthme d'effort. Egalement stimulateur du SNC.
- Les antagonistes  $\beta$  (interdits dans certaines disciplines, très réglementés pour les autres).

# Dopamine



- 1910: synthétisée par George Barger et James Ewens
- 1958: découverte de sa fonction de neurotransmetteur par Arvid Carlsson et Nils-Åke Hillarp
- 2000: prix Nobel de physiologie ou médecine pour Arvid Carlsson pour avoir démontré que la dopamine n'est pas seulement un précurseur de la norépinéphrine (noradrénaline) et de l'épinéphrine (adrénaline)

# DOPAMINE - STRUCTURE CHIMIQUE



autres noms: 3,4 dihydroxyphényléthylamine  
3-hydroxytyramine

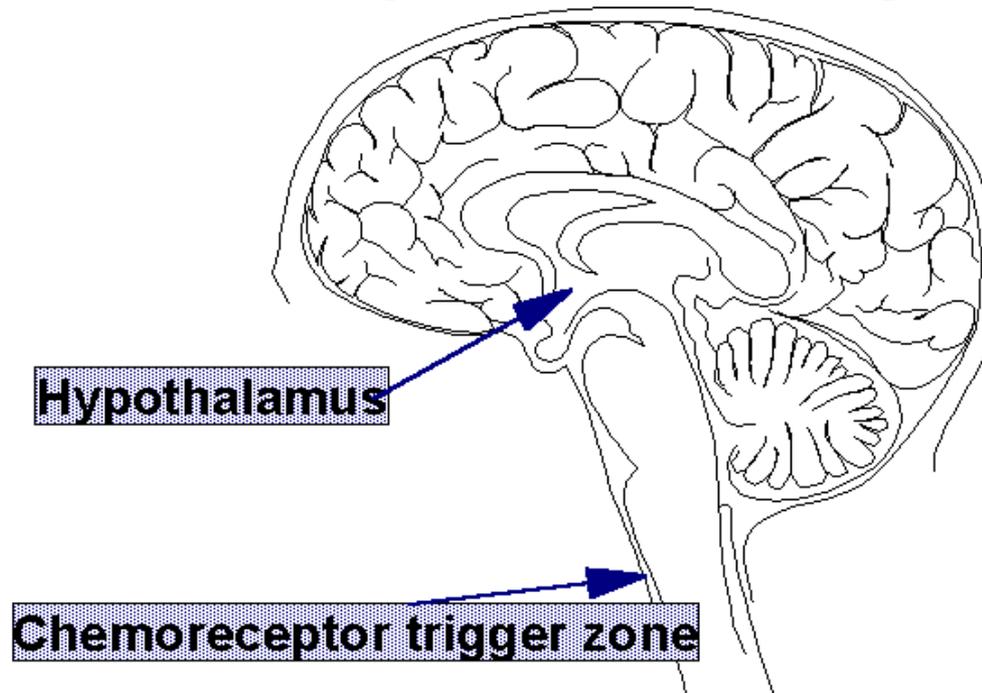
Plus de la moitié du contenu en catécholamines du SNC est représenté par la dopamine

# DOPAMINE ~ SNC

## faisceau tubero-infundibulaire

- Se projette à courte distance depuis l'hypothalamus vers l'éminence médiane
- ~ synthèse et libération d'hormones pituitaires (**prolactine**)

## Dopamine Pathways

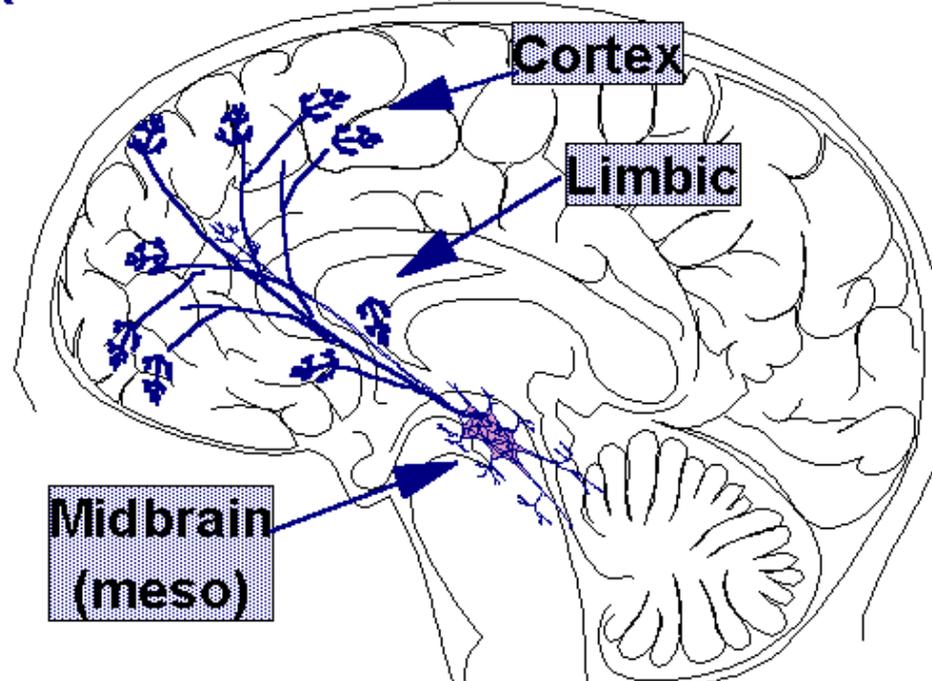


# DOPAMINE ~ SNC

## faisceau mésolimbique-mésocortical

- ~ mécanismes de récompense
- ~ apprentissage, mémoire
- ~ réactions compartementales liées à l'émotivité et à l'anxiété

## Dopamine Pathways (meso-limbic; meso-cortical)

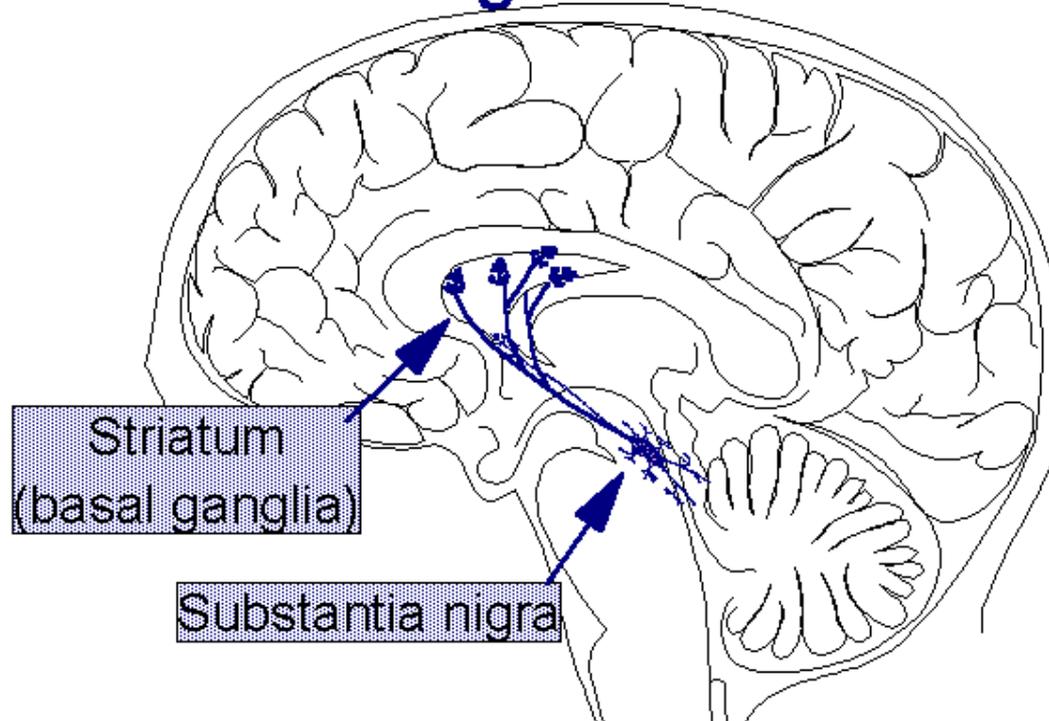


# DOPAMINE ~ SNC

## faisceau nigro-strié

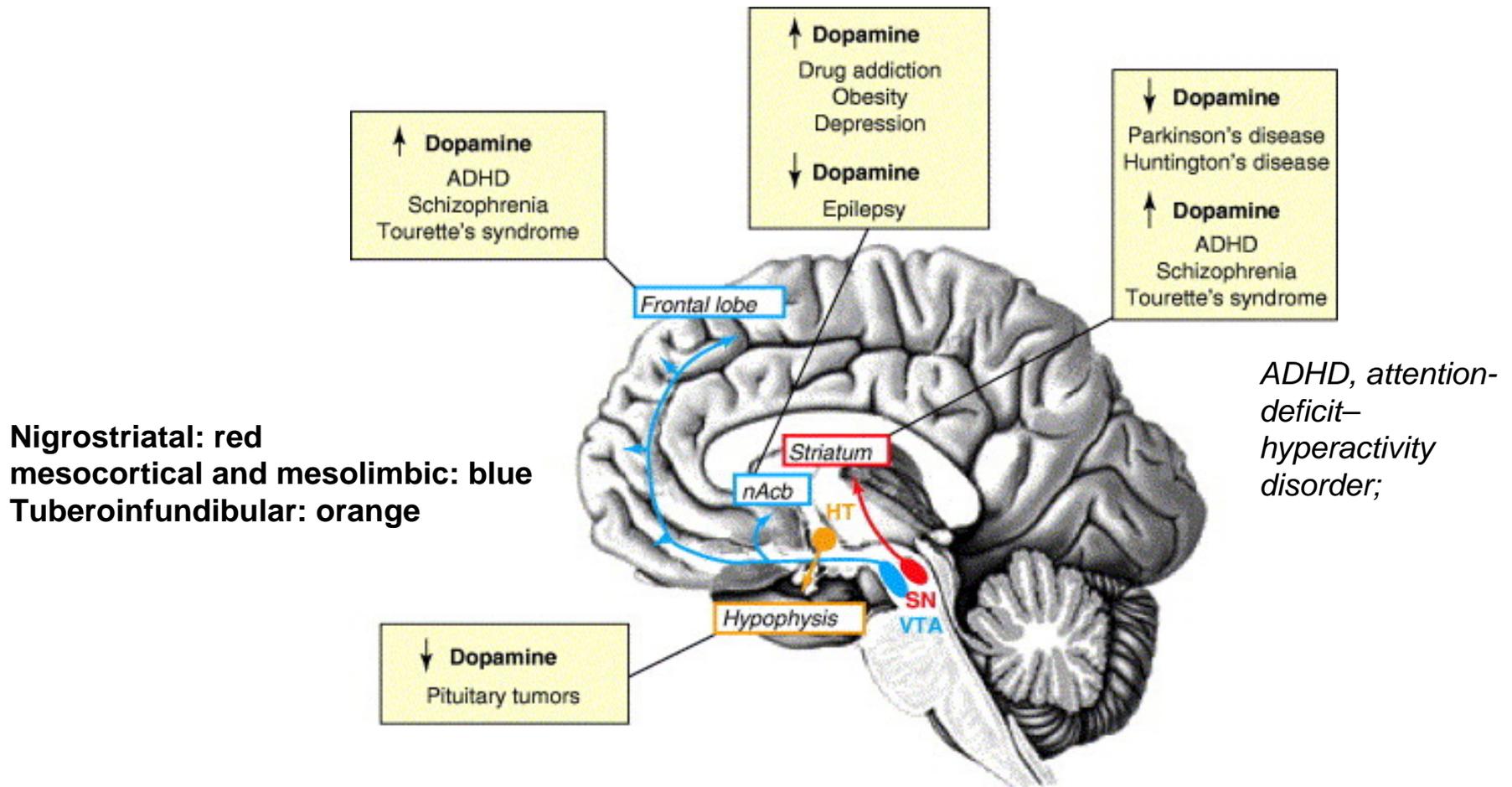
- ~ mouvements volontaires, motricité automatique
- ~ 80% des neurones dopaminergiques centraux

## Dopamine Pathways: Nigro-striatal



# DOPAMINE ~ SNC

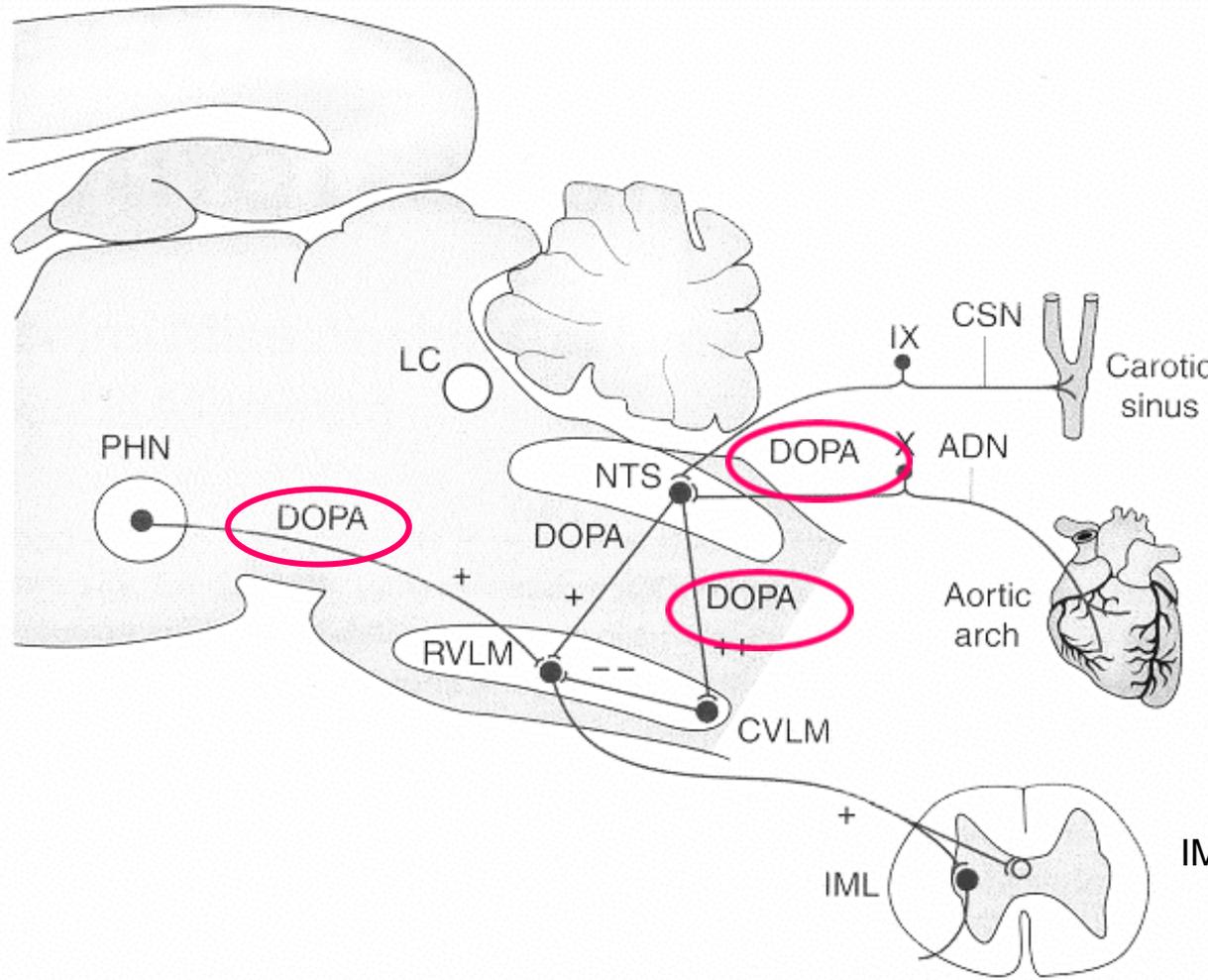
## Alterations of dopamine systems in neurological, neuroendocrine and psychiatric diseases



TRENDS in Neurosciences

Bozzi and Borrelli 2006, Trends Neurosciences, 29: 167-174

# CENTRAL REGULATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE BY DOPAMINE



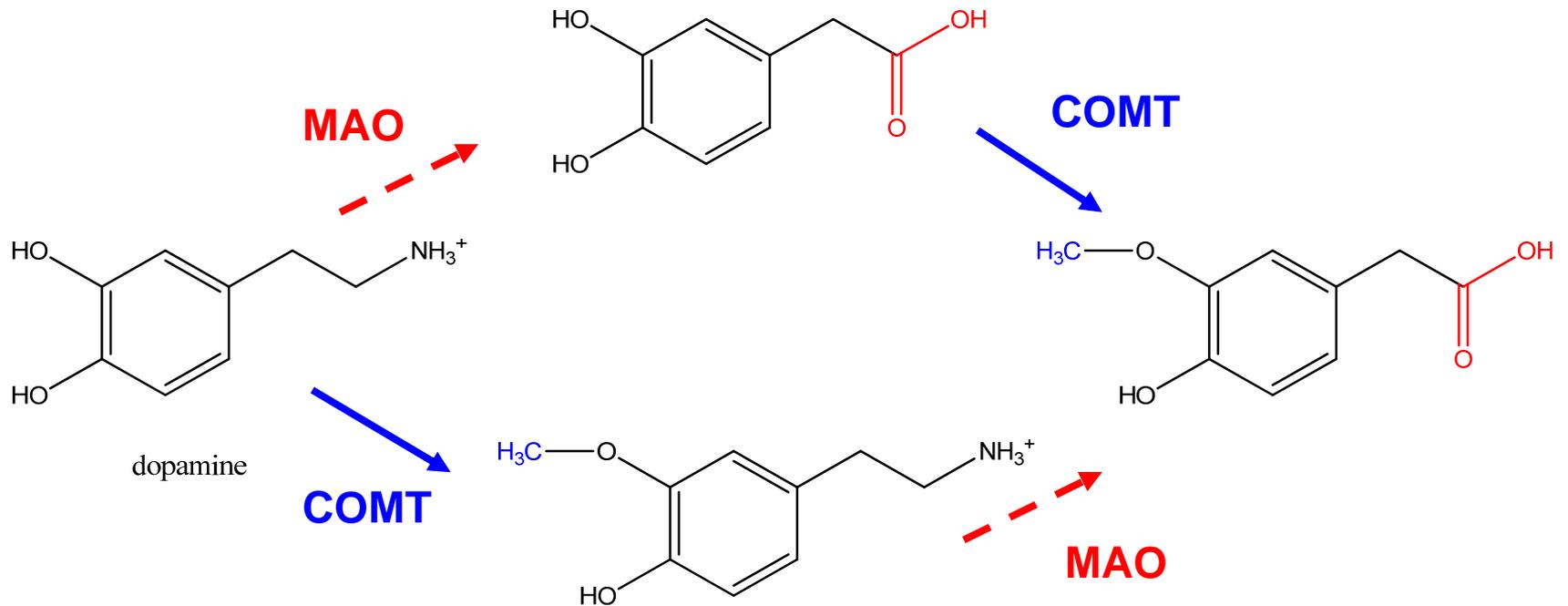
ADN: aortic depressor nerve  
 CSN: carotid sinus nerve  
 NTS: nucleus tractus solitarii  
 CVLM: caudal ventrolateral medulla  
 RVLM: rostral ventrolateral medulla  
 PHN: posterior hypothalamic nucleus  
 LC: locus caeruleus  
 IML: intermediolateral cell column

**Baroreceptors** are located in the aortic arch and the carotid sinus

IML: main origin of the sympathetic outflow

TRENDS in Pharmacological Sciences

# DOPAMINE -DEGRADATION

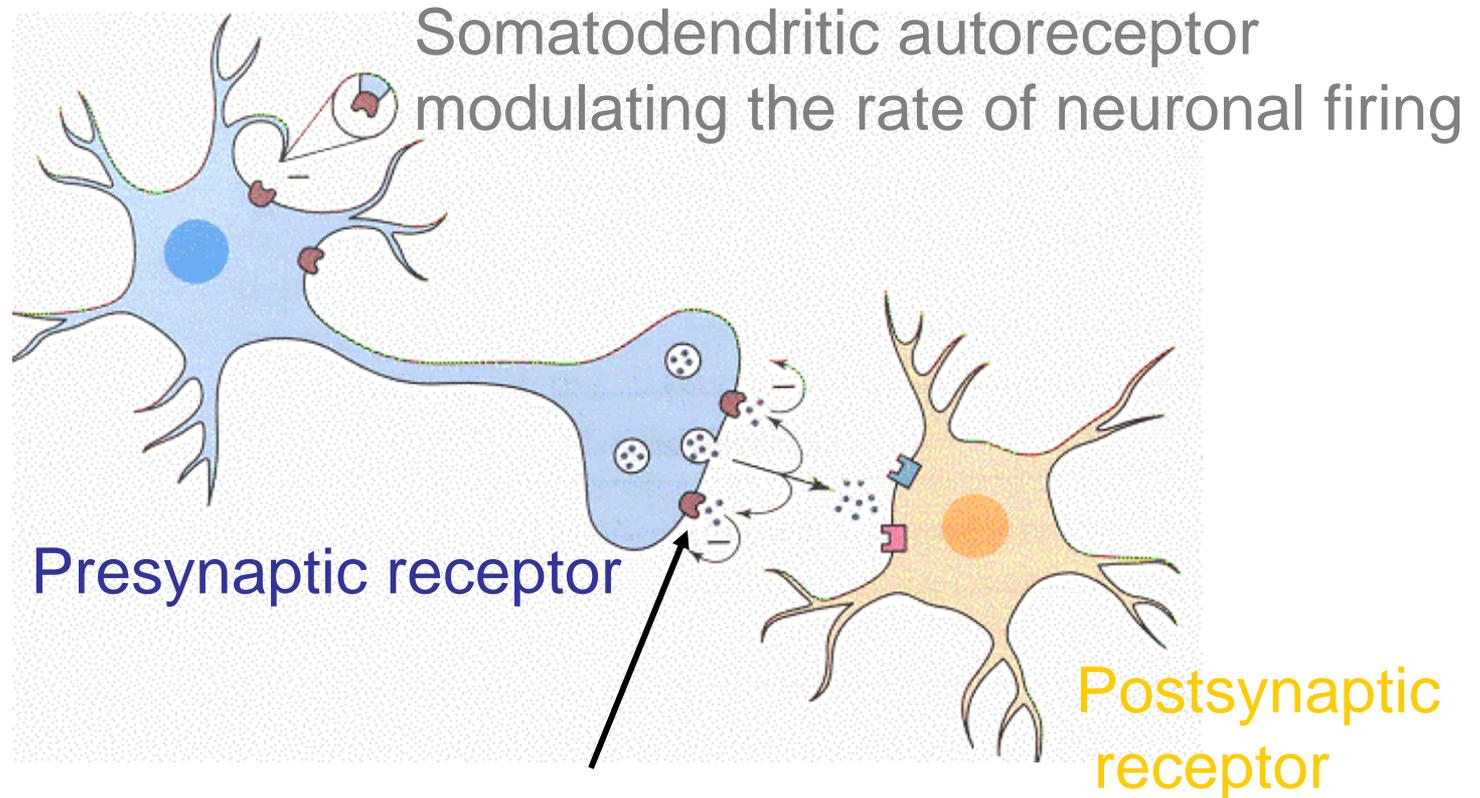


# RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

## AGONISTES / ANTAGONISTES - D1 et D2 like

|                                  | "D <sub>1</sub> - like"  |                             | "D <sub>2</sub> - like"  |  |  |
|----------------------------------|--|-----------------------------|--|--|--|
|                                  | D <sub>1</sub>   | D <sub>5</sub>              | D <sub>2</sub>   | D <sub>3</sub>                         | D <sub>4</sub>                             |
| <b>agonistes</b>                 | fénoldopam<br>SKF 82958<br>SKF 38393                                 | SKF 38393<br>6,7-ADTN       | apomorphine<br>bromocriptine   | apomorphine<br>quinpirole<br>7-OH-DPAT | apomorphine<br>quinpirole                  |
| <b>antagonistes</b>              | SCH 23390<br>(+) butaclamol  | SCH 23390                   | <b>neuroleptiques</b>  |  |  |
|                                  |  |                             | dompéridone<br>halopéridol<br>raclopride<br>spipérone<br>sulpiride   | raclopride<br>spipérone<br>sulpiride   | clozapine<br>spipérone                     |
| <b>protéine G</b>                | Gs   | Gs                          | Gi/o   | Gi/o                                   | Gi/o                                       |
| <b>messenger intracellulaire</b> | ↑ cAMP   | ↑ cAMP                      | ↓ cAMP, ↑ AA,<br>↑ K <sup>+</sup> , ↓ Ca <sup>++</sup>               | ↓ cAMP                                 | ↓ cAMP                                     |
| <b>localisation centrale</b>     | noyau caudé,<br>putamen,<br>noyau accumbens,<br>tubercules olfactifs | hippocampe,<br>hypothalamus | noyau caudé,<br>putamen,<br>noyau accumbens,<br>tubercules olfactifs | îlots de Calleja,<br>noyau accumbens   | amygdale,<br>cortex frontal,<br>hippocampe |

# Récepteurs présynaptiques



**Les agonistes D2, à faible dose, diminuent la libération de dopamine centrale via la stimulation des autorécepteurs présynaptiques**

# **EFFET DE LA DOPAMINE AU NIVEAU PERIPHERIQUE ~ ACTION RECEPTEURS**

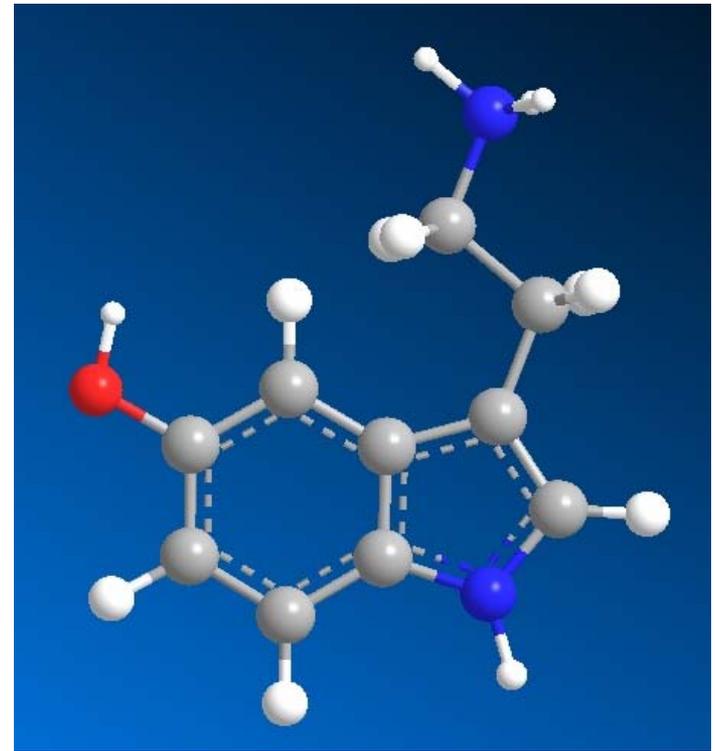
**La dopamine est capable de stimuler  
les récepteurs catécholinergiques  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$   
les récepteurs dopaminergiques D1**

**Selon la dose, on observe successivement une stimulation des**

- récepteurs D1 vasculaires (vasodilatation)**
- récepteurs  $\beta 1$  cardiaques (effet inotrope positif)**
- récepteurs  $\alpha 1$  (élévation de la pression artérielle)**

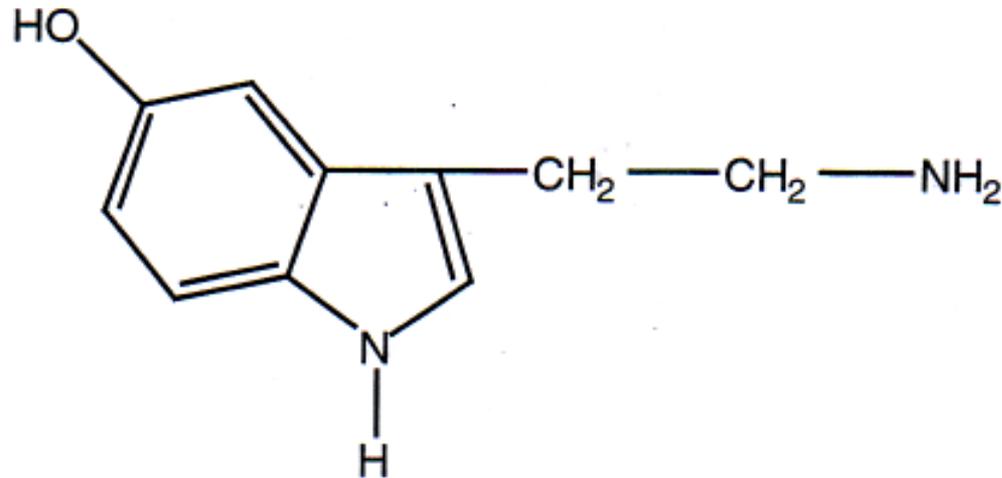
**La dopamine peut avoir une action indirecte en  
augmentant la libération de noradrénaline par les  
terminaisons sympathiques**

# Sérotonine (5 hydroxytryptamine)



- 1946: identifiée sous le nom d' « entéramine » par Vittorio Erspamer dans les cellules entérochromaffines du tube digestif.
- 1948: isolée en tant substance vasoconstrictrice apparaissant au moment de la coagulation par Maurice M. Rapport et appelée « sérotonine »
- identifiée ensuite comme étant la 5-hydroxytryptamine...
- 1953: mise en évidence dans le système nerveux central (B. M. Twarog et I. H. Page).

# SEROTONINE - 5-hydroxytryptamine (5-HT)

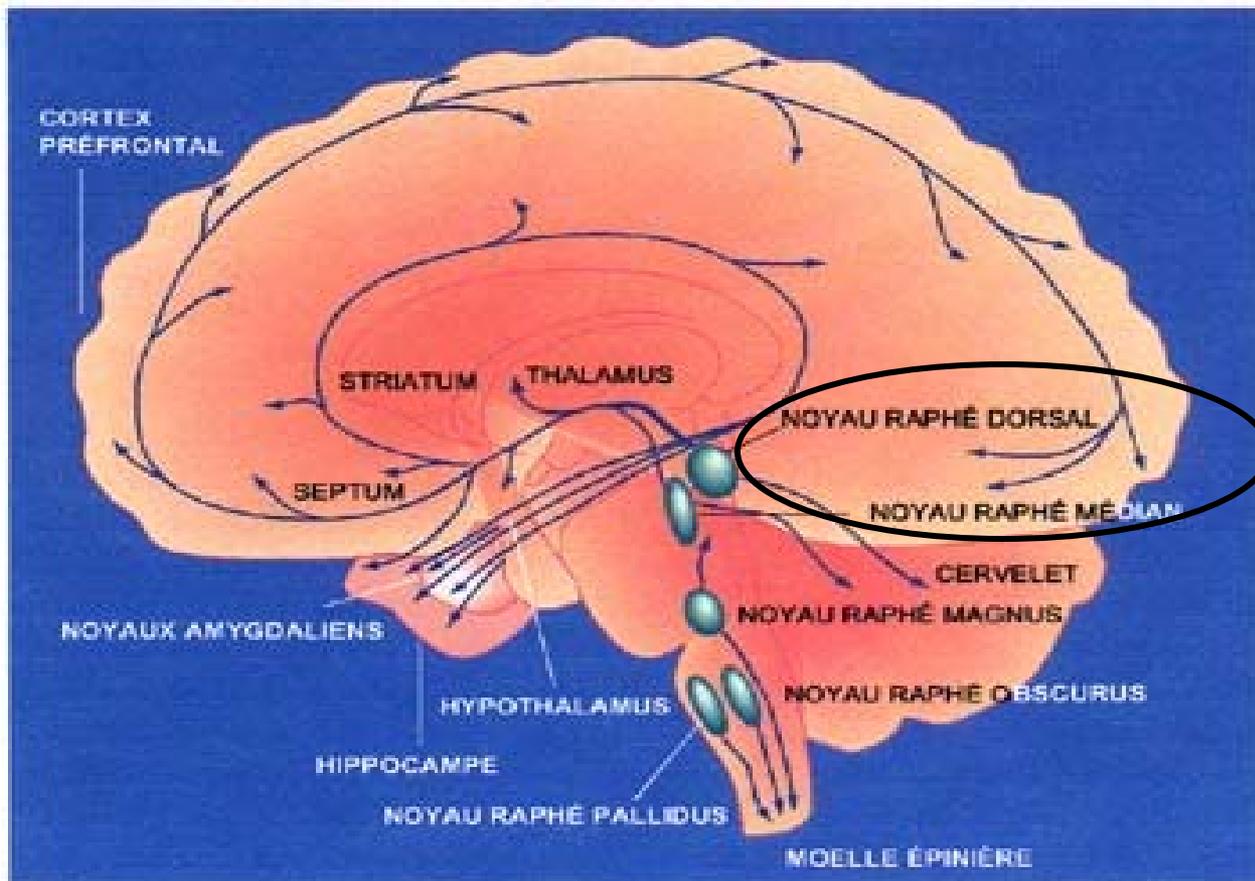


## SEROTONINE

neuromédiateur

hormone locale (= autacoïde)

# SEROTONINE ~ LOCALISATION ~ SNC



## Noyaux du raphé dorsal et médian

Les neurones provenant du raphé se projettent vers le ganglion basal et les diverses parties du système limbique, avec une large distribution dans l'ensemble du cortex cérébral.

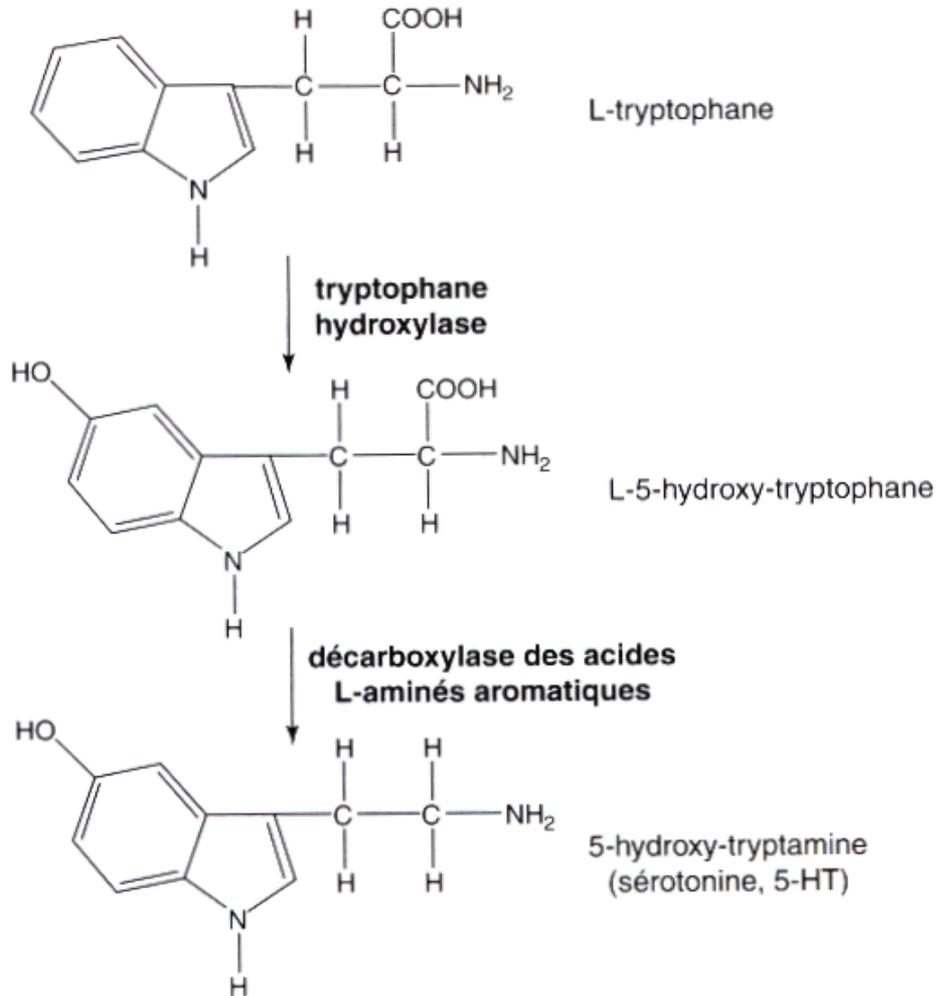
# SEROTONINE ~ Plaquettes sanguines et système vasculaire

- Pas de synthèse locale
- Absorption grâce à un transporteur membranaire à partir du plasma sanguin
- Stockage dans des vésicules denses
- Secrétion quand agrégation plaquettaire
- Effet vasculaire
  - vasoconstriction (5-HT<sub>1</sub> ~ muscles lisses vasculaires)
  - vasodilatation (synthèse NO par les cellules endothéliales ~ 5-HT<sub>2B</sub> et 5HT<sub>2C</sub>)
  - tachycardie (5HT<sub>4</sub>)

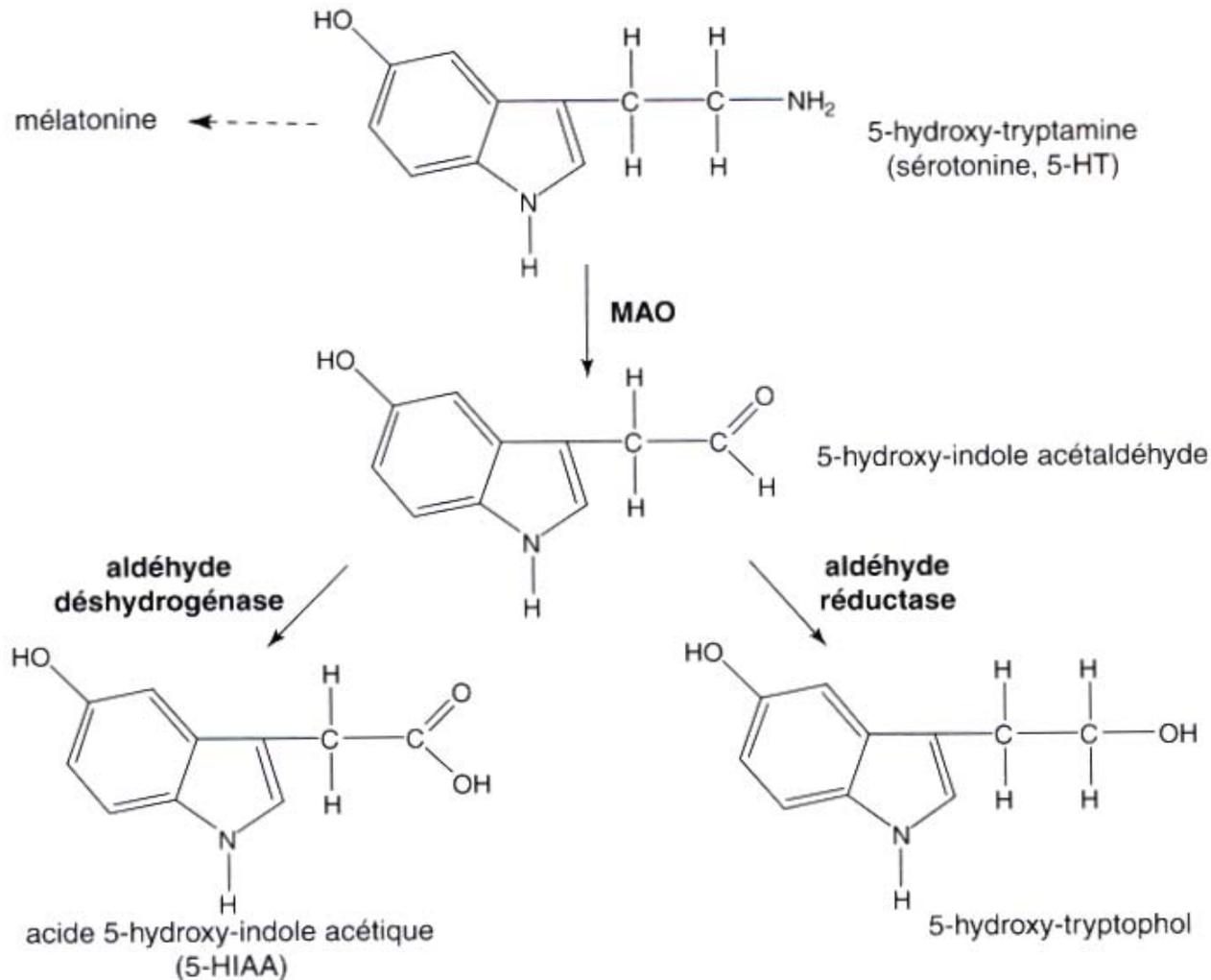
# SEROTONINE ~ SYSTEME GASTRO INTESTINAL

- Synthèse
- Stockage de la sérotonine du tractus Gastro-Intestinal avec des médiateurs peptidiques (cholécystokinines, neurotensines, peptide PYY) dans des vésicules localisées du côté de la membrane basale
- Sécrétion par exocytose, augmentée par stimulation vagale
- 80 % de la sérotonine ~ cellules entéro-chromaffines et 20 % ~ ganglions entériques
- Rôle dans la motilité intestinale  
contraction des muscles lisses intestinaux, gastriques et oesophagiques ~ 5HT2

# Biosynthèse de la sérotonine



# Dégradation de la sérotonine



# SEROTONINE - INHIBITION DE RECAPTURE

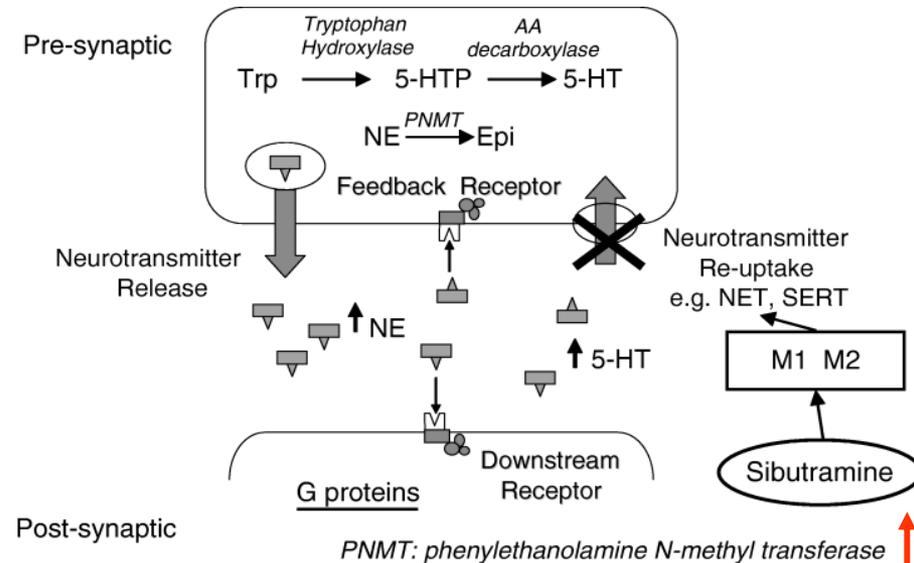
## Inhibiteurs de recapture sélectifs

Fluoxépine  
Fluvoxamine  
Paroxétine  
Citalopram  
Sertraline

## Inhibiteurs de capture non sélectifs

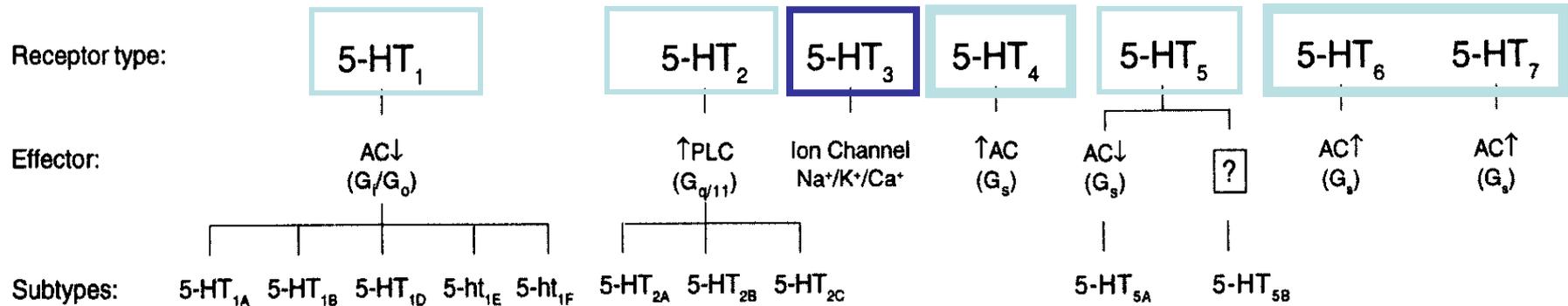
5-HT et DA: cocaïne  
5-HT et NA:

- Tricycliques de type imipramine: imipramine, clomipramine, désipramine, amitryptiline, sibutramine
- Autres: milnacipran, venlafaxine



# SEROTONINE AND RECEPTORS

## Current classification of Serotonin Receptors



5-HT receptors are at present divided into 7 classes, based upon their pharmacological profiles, cDNA-deduced primary sequences and signal transduction mechanisms. With the exception of the 5-HT<sub>3</sub> receptor, which forms a ligand-gated ion channel, all 5-HT receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors containing a predicted seven-transmembrane domain structure.

- Récepteurs heptahélicoidaux
- Récepteurs canaux

14 gènes, 30 protéines récepteurs (épissage alternatif) réparties en 7 familles

# Les récepteurs à la sérotonine en thérapeutique

| Récepteurs   | Couplage              | Agonistes                     | Antagonistes | Indication ou effet               |
|--------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| 5-HT1A       | Gi                    | bupirone                      |              | anxiolytique                      |
| 5-HT1B/1D/1F | Gi                    | tryptans<br>dihydroergotamine |              | antimigraineux                    |
| 5-HT2A       | Gq                    | LSD, mescaline<br>psilocibine |              | halucinogènes                     |
| 5-HT2B/2C    | Gq/NO                 |                               |              | vasodilatation                    |
| 5-HT3        | canal Na <sup>+</sup> |                               | sétrons      | antivomitifs                      |
| 5-HT4        | Gs                    | cisapride                     |              | antireflux<br>gastro-oesophagiens |
| 5-HT5        | Gi                    | (études en cours)             |              |                                   |
| 5-HT6        | Gs                    | (études en cours)             |              |                                   |
| 5-HT7        | Gs                    |                               |              | vasodilatation                    |

Landry et Gies, Pharmacologie, 2<sup>e</sup> édition, 2009, Pg 359