

Chapitre IV

La transmission noradrénergique

1

La transmission noradrénergique

1. Introduction

2. Synthèse

Synthèse

Transport vésiculaire

Exocytose

3. Dégradation

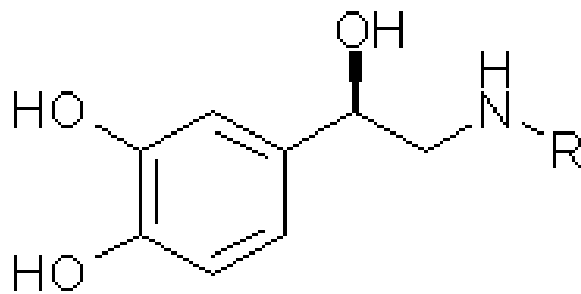
4. Régulation

5. Les récepteurs/cascades signalétiques

6. Transmission noradrénergique /SNC

2

Noradrénaline/adrénaline: Structure



R = H Noradrénaline
R = CH₃ Adrénaline

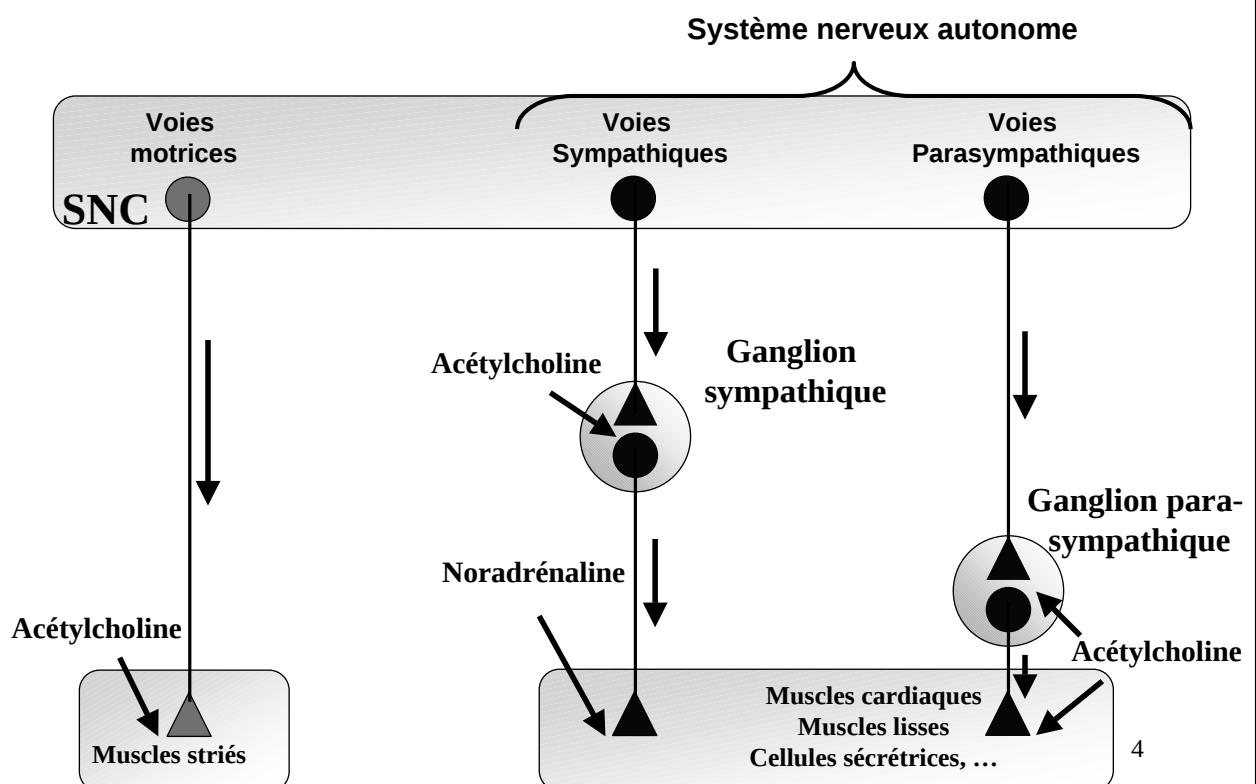
Adrénaline/épinéphrine

- Neuromédiateur du SNC
- Hormone médullosurrénale

Noradrénaline/Norépinéphrine

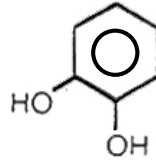
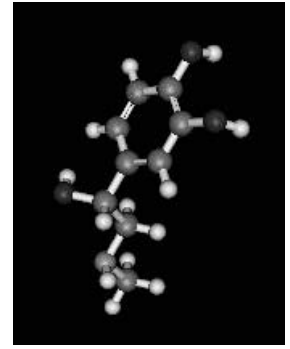
- Neuromédiateur du SNC
- Neuromédiateur postganglionnaire sympathique
- Précurseur métabolique de l'adrénaline ³

Transmission noradrénergique en périphérie



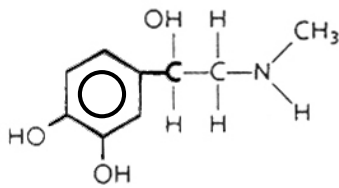
Catécholamines

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

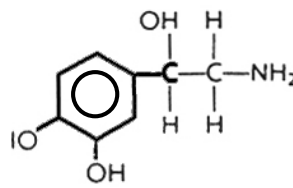


Catéchol

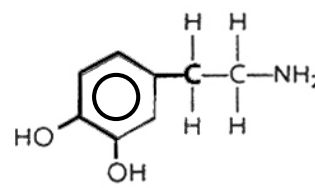
La structure de ces NT est très similaire car ils sont synthétisés par une voie de synthèse commune



Adrénaline



Noradrénaline



Dopamine

5

La transmission noradrénergique

1. Introduction

2. Synthèse

Synthèse

Transport vésiculaire

Exocytose

3. Dégradation

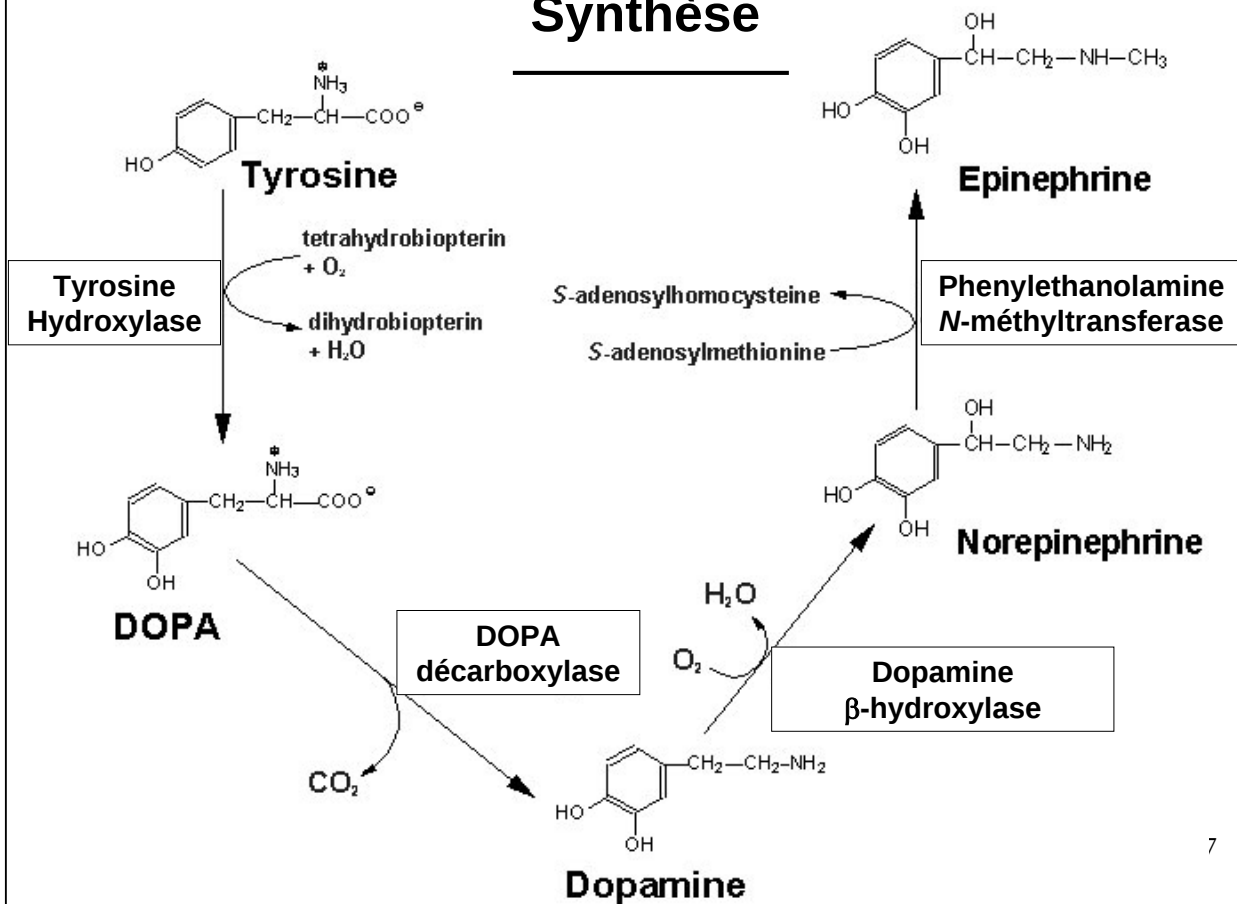
4. Régulation

5. Les récepteurs/cascades signalétiques

6. Transmission noradrénergique /SNC

6

Synthèse

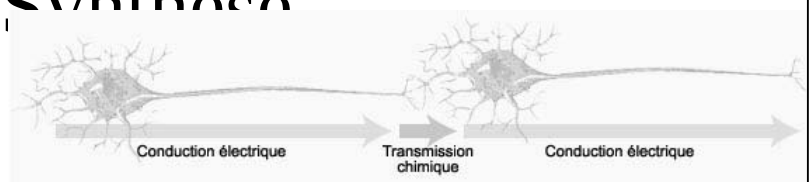


7

Synthèse

Synthèse

Précurseur : l-tyrosine

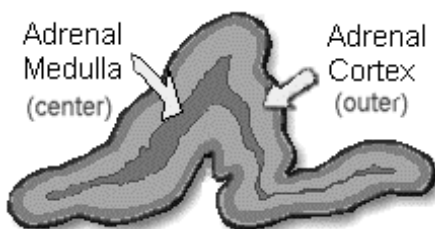


- Transportée du milieu extracellulaire par un transporteur actif
- Synthétisée par hydroxylation de la phénylalanine

Lieu :

- Neurones adrénergiques et noradrénergiques → neuromédiateur
- Cellules chromaffines des médullosurrénales → hormone

Nad/Ad : 1/4



8

Etapes de la synthèse (1)

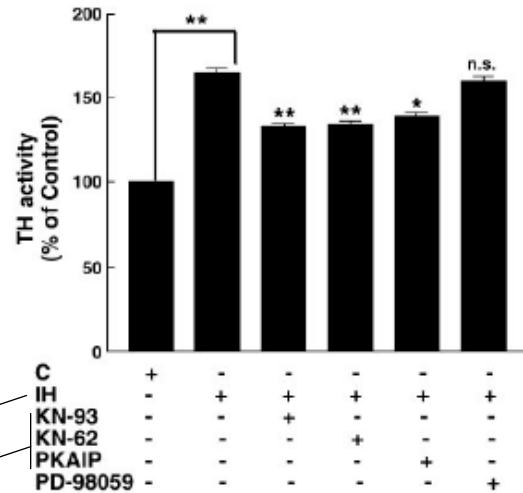
1. Hydroxylation de la L-tyrosine en dihydroxy-phénylalanine (L-DOPA)

Enzyme responsable : Tyrosine hydroxylase – neurones catécholaminergiques et cellules chromaffines des glandes surrénales.

Étape limitante de la synthèse des catécholamines.

La tyrosine hydroxylase est une enzyme **régulée** :

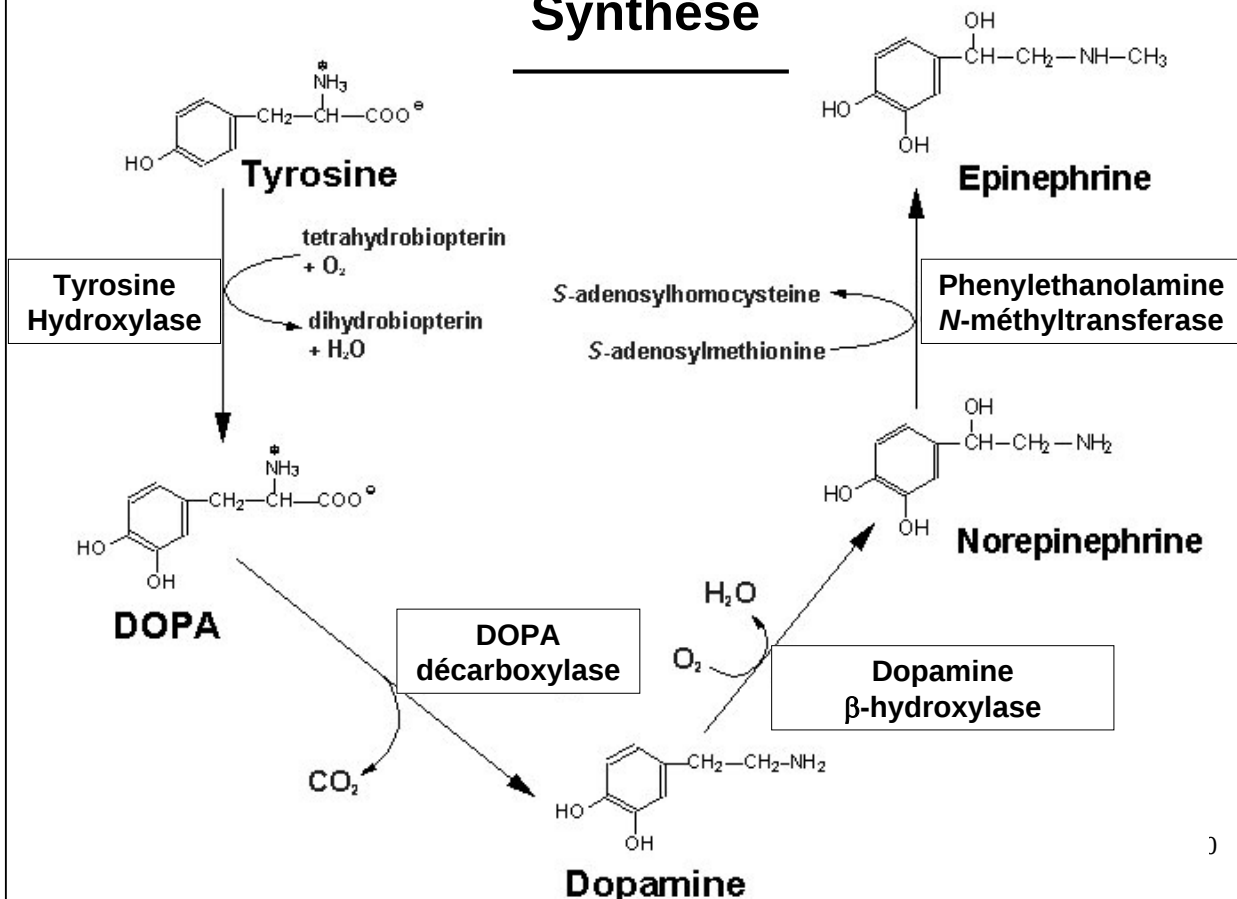
- à court terme : par phosphorylation
- à long terme : par régulation de la transcription du gène (Nad/Ad)



Hypoxie intermittente
Inhibiteurs de PKA

Kumar et al. J Appl Physiol. 2003 Aug;95(2):536-44.

Synthèse



Etapes de la synthèse (2)

2. décarboxylation de la L-DOPA en dopamine par la dopa-décarboxylase

Etape cible pharmacologique du traitement de la maladie de Parkinson (voir FARM2146 – MP. Mingeot)

Enzyme non spécifique

→ Concentration de la dopamine dans les vésicules de stockage grâce à un transport actif (VAMT-1/2)

3. β -hydroxylation de la dopamine en noradrénaline par la dopamine- β -hydroxylase

Peu spécifique - dans les vésicules de stockage

Libéré en faible quantité dans la fente synaptique simultanément à la Nad.

4. N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline

Enzyme responsable: **Phényléthanolamine N-méthyl transférase (PNMT)**

Dans le cytoplasme (diffusion passive du médiateur vers le cytoplasme) des cellules chromaffines et des neurones adrénergiques.

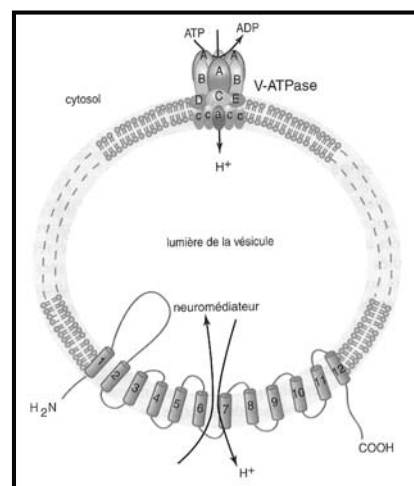
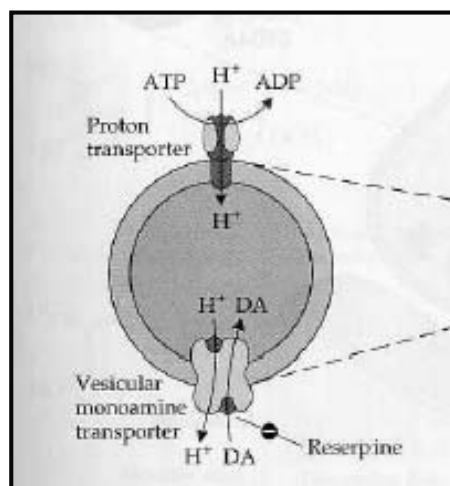
Re-concentration dans les vésicules de stockage (VAMT)

11

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



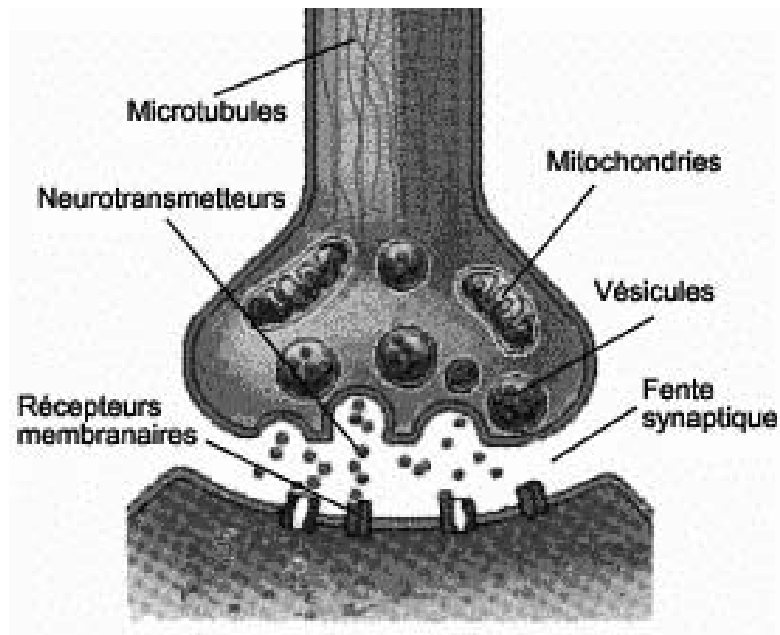
entraîne aussi une déplétion en 5-HT et dopamine

→ abandon

Landry et Gies, p269

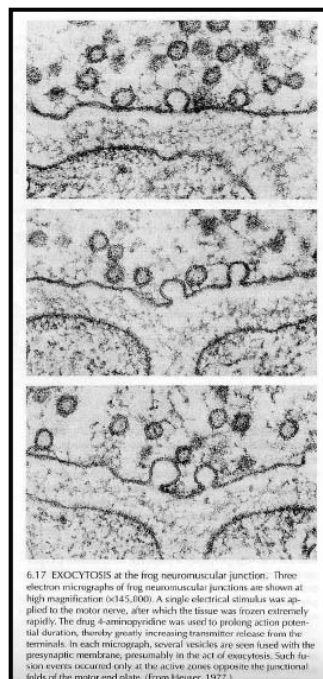
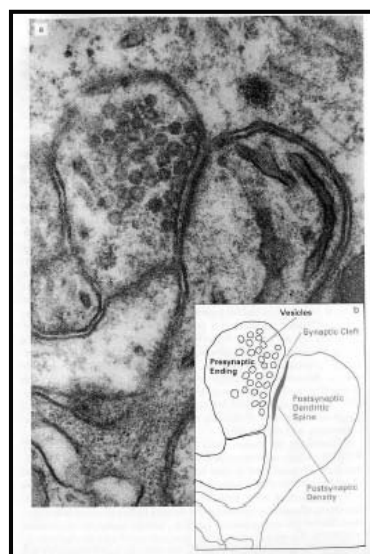
12

Exocytose



13

Libération des stocks : exocytose



6.17 EXOCYTOSIS at the frog neuromuscular junction. Three electron micrographs of frog neuromuscular junctions are shown at high magnification ($\times 145,000$). A single electrical stimulus was applied to the motor nerve, after which the tissue was frozen extremely rapidly. The drug 4-aminopyridine was used to prolong action potential duration, thereby greatly increasing transmitter release from the terminals. In each micrograph, several vesicles are seen fused with the presynaptic membrane, presumably in the act of exocytosis. Such fusion events occurred only at the active zones opposite the junctional folds of the motor end plate. (from Heuser, 1977.)

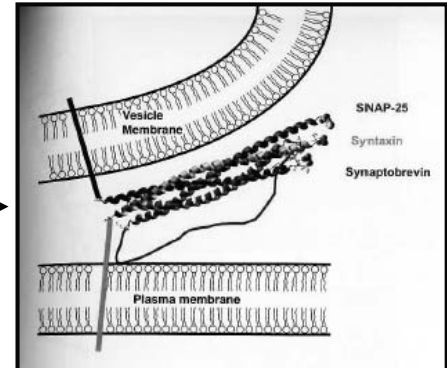
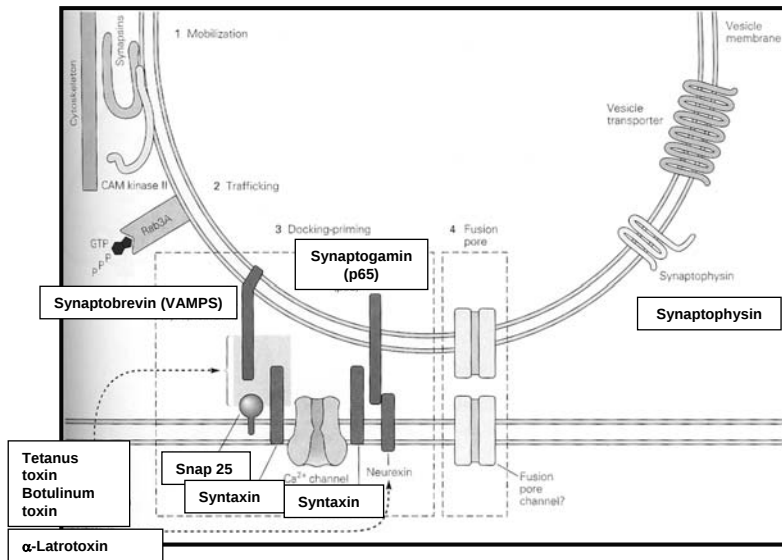
Potentiel basse fréquence

→ $\uparrow [Ca^{2+}]$

→ fusion membrane vésiculaire/
membrane axonale

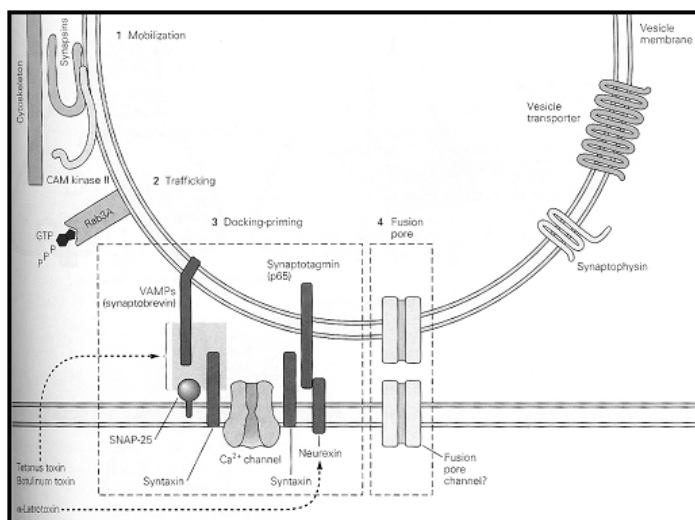
14

Libération des stocks : exocytose



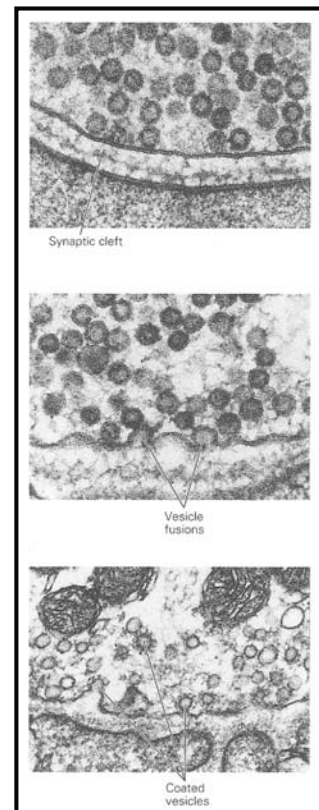
La fusion implique l'interaction de protéines transmembranaires vésiculaires et axonales. Suite à l'↑ [Ca²⁺], les synaptogamines peuvent interagir avec d'autres protéines membranaires (Famille des SNAREs: SNAP 25, VAMP,...)

Exocytose

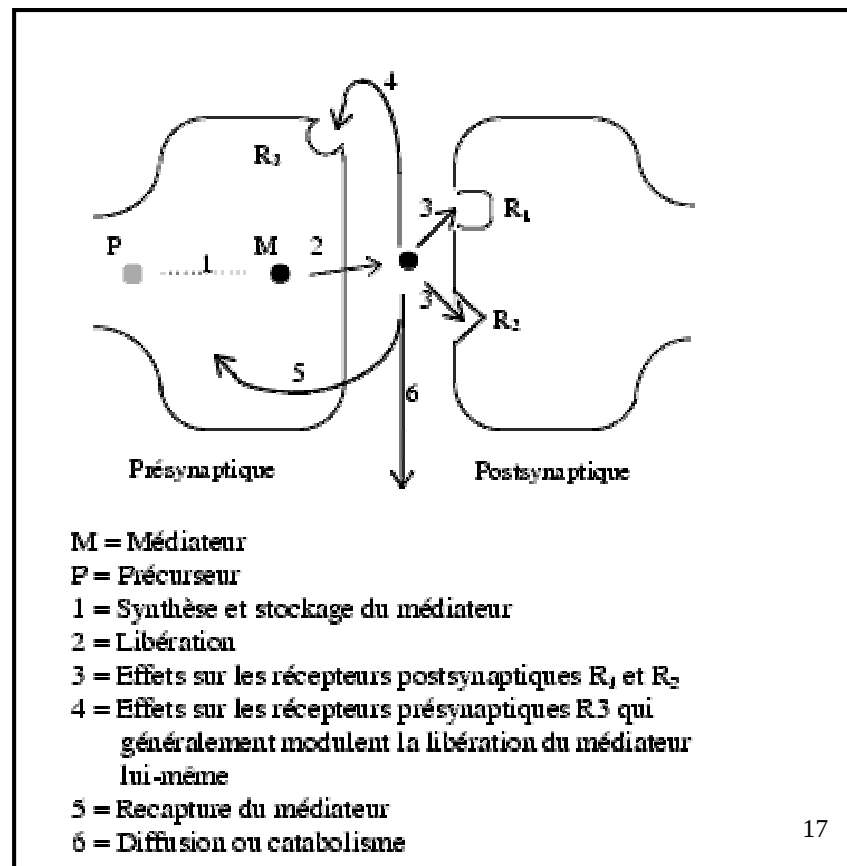


Potentiel d'action

- ↑ [Ca²⁺]
- fusion membrane vésiculaire/ membrane axonale
- formation d'un pore et libération du neurotransmetteur
- phénomène rapide (0.2msec)



Devenir du médiateur



17

La transmission noradrénergique

1. Introduction

2. Synthèse

Synthèse

Transport vésiculaire

Exocytose

3. Dégradation

4. Régulation

5. Les récepteurs/cascades signalétiques

6. Transmission noradrénergique /SNC

18

Terminaison de l'effet

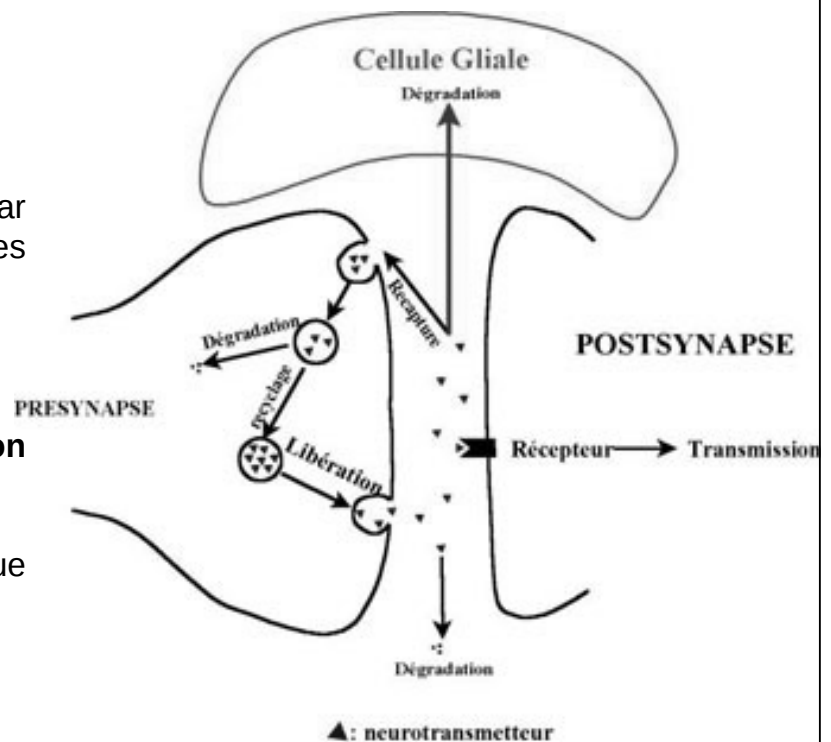
3 mécanismes:

- 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)

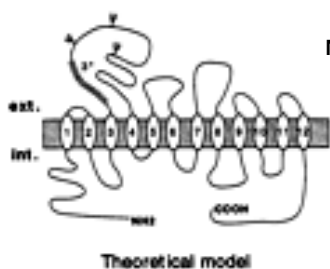


Recapture

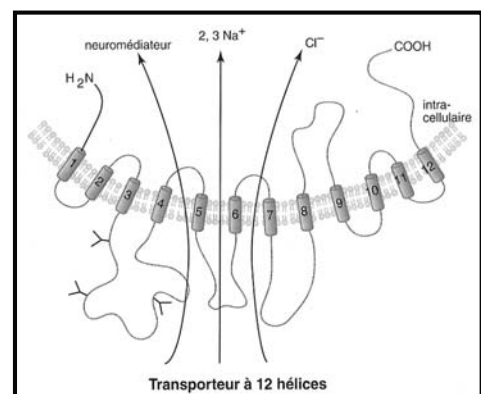
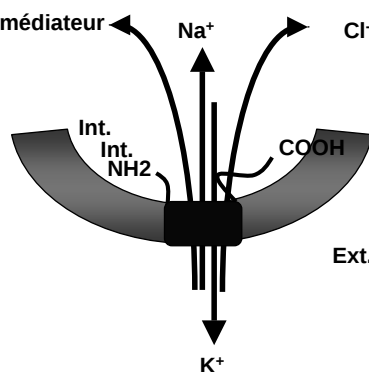
Ad/Nad sont rapidement recaptées :

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

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



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



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

Recapture

Table 11.2 Characteristics noradrenaline transport systems

	Uptake 1 ^a	Uptake 2	Vesicular transporter ^a
Transport of noradrenaline (rat heart)			
V_{max} (nmol/g per min)	1.2	100	
K_m (μ mol/l)	0.3	250	~0.2
Specificity	<u>NA > A > ISO</u>	<u>A > NA > ISO</u>	NA = A = ISO
Location	Neuronal membrane	Non-neuronal cell membrane (smooth muscle, cardiac muscle, endothelium)	Synaptic vesicle membrane
Other substrates	Methylnoradrenaline Tyramine Adrenergic neuron-blocking drugs (e.g. guanethidine)	(+)-Noradrenaline Dopamine 5-HT Histamine	Dopamine 5-HT Guanethidine MPP ⁺ (see Ch. 34)
Inhibitors	Cocaine Tricyclic antidepressants (e.g. desipramine) Phenoxybenzamine Amphetamine	Normetanephrine Steroid hormones (e.g. corticosterone) Phenoxybenzamine	Reserpine Tetrabenazine

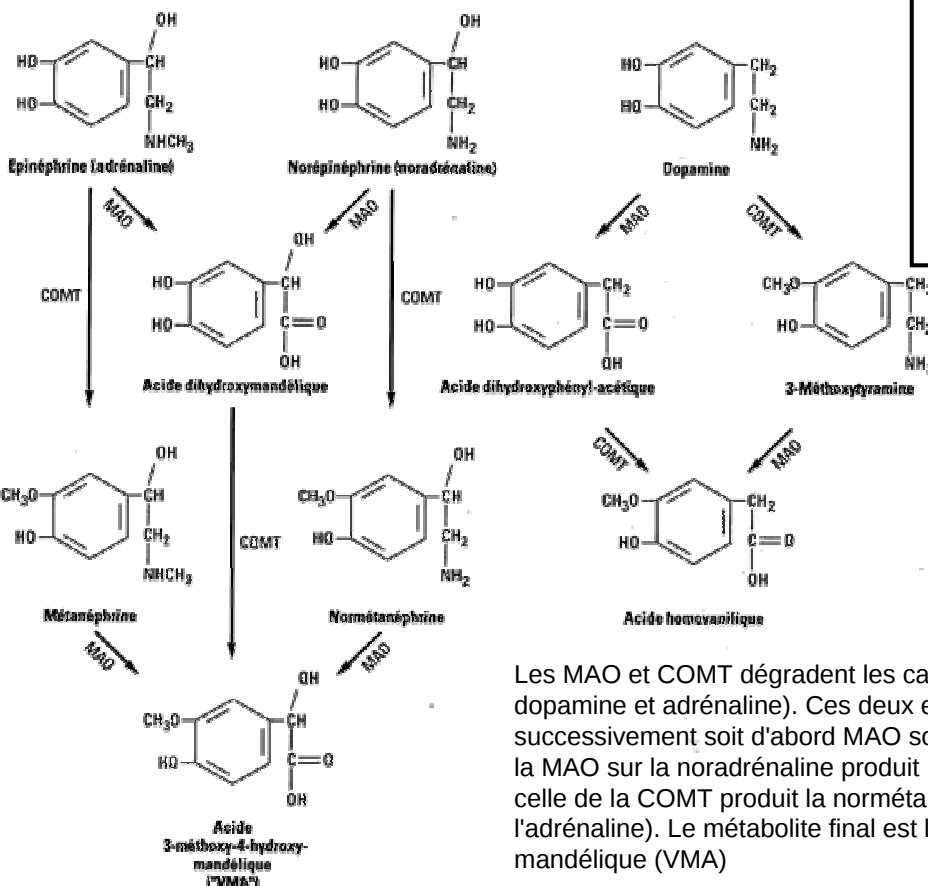
NA, noradrenaline; A, adrenaline; ISO, isoprenaline; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; MPP⁺, methylphenylpyridinium.

^aTransporters corresponding to uptake 1 and vesicular transporter have been cloned and termed norepinephrine transporter (NET) and vesicular monoamine transporter (VMAT), respectively (see review by Nelson, 1998). The uptake 2 transporter has not yet been identified.



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

21
Rang et al. tableau 11.2



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 : voir Nad/SNC

- 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).

- Aldehyde déhydrogénase

- Aldéhyde réductase → alcools

23

Dégradation

En périphérie : Nad → uptake 1>>>uptake 2, COMT

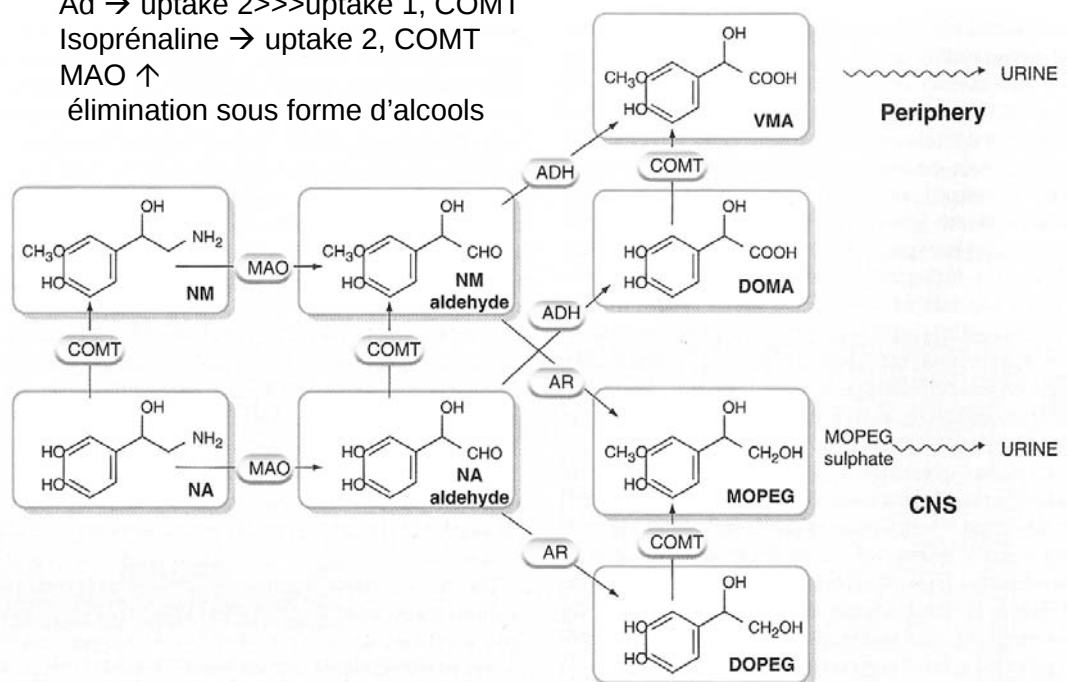
Ad → uptake 2>>>uptake 1, COMT

Isoprénaline → uptake 2, COMT

Dans le SNC :

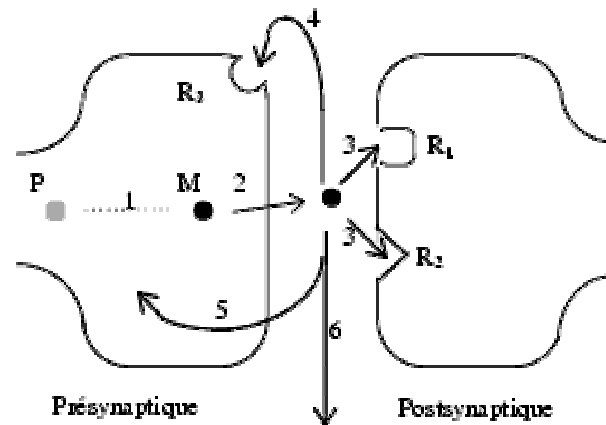
MAO ↑

élimination sous forme d'alcools



Rang et al. figure 11.4

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

25

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.

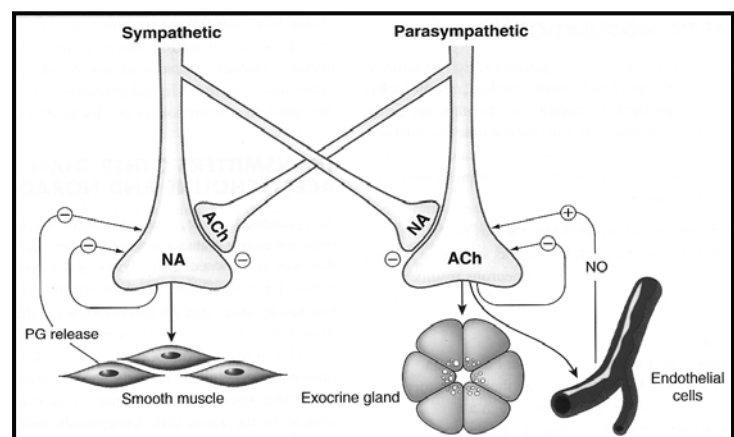
Récepteurs pré-synaptiques:

↑ 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

26

Modulation présynaptique

→ Interactions hétérotropiques

Plexus myentérique : Nad ↓ libération d'Ach

Cœur : Régulation mutuelle pour la libération de Nad/Ach

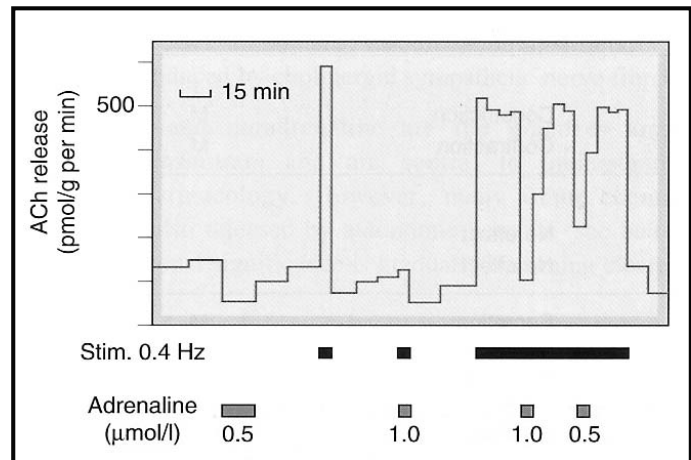
Ach → ↓ libération de Nad

Nad → ↓ libération d'Ach

→ Interactions homotropiques : autorécepteurs

Ex: Régulation négative de la libération de Nad par les récepteurs de type α_2 -adrénergiques.

Souvent les récepteurs présynaptiques sont d'un type différent des récepteurs post-synaptiques (α_2 versus α_1)



Rang et al. figure 9.3

27

Modulation présynaptique

La stimulation des récepteurs présynaptiques affecte majoritairement la régulation du Ca^{2+} :

• récepteurs couplés aux protéines G :

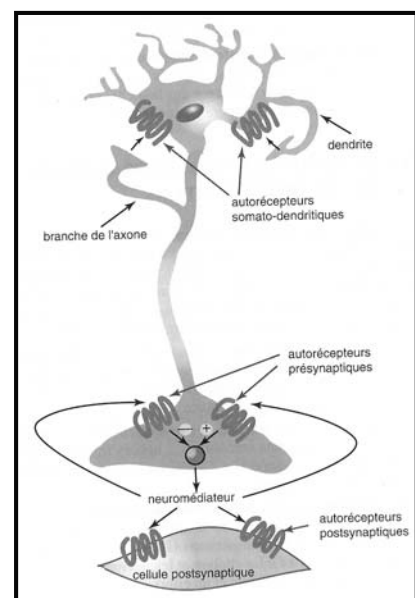
Modulation de l'activation de canaux calciques ou potassiques (phosphorylation par ex).

↓ courants calciques : ↓ libération du neuromédiateur

↑ activité des canaux potassiques : ↓ libération du neuromédiateur

• récepteurs couplés à des canaux ioniques :

La majorité des récepteurs nicotiniques du SNC seraient présynaptiques → facilitent la libération d'autres neurotransmetteurs (glutamate)



Landry et Gies, figure 10.15
28

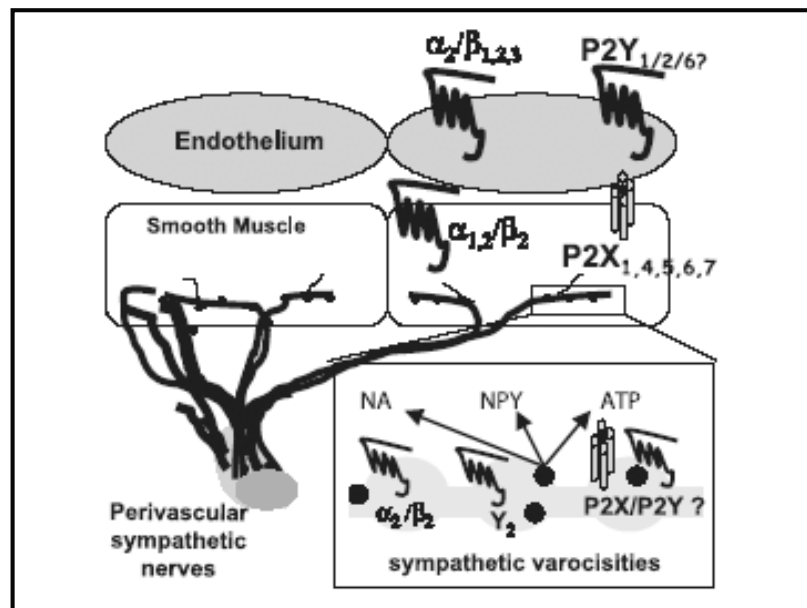
Co-transmission

Avec la noradrénaline:

ATP

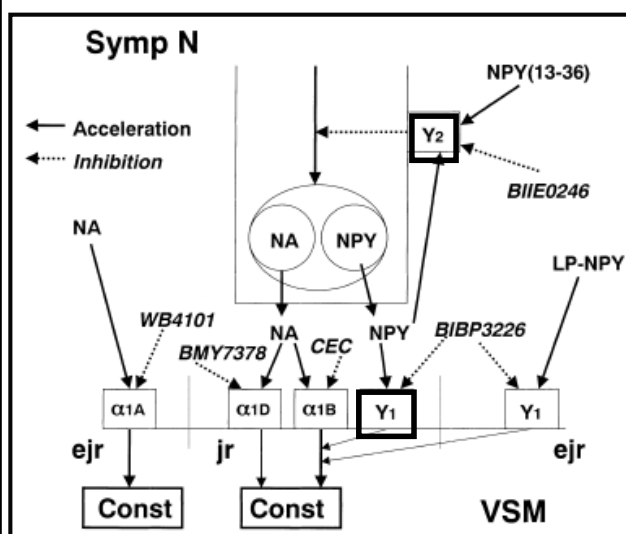
Un neuropeptide:

- NPY (36 aa)
- Galanine
- Somatostatine



29

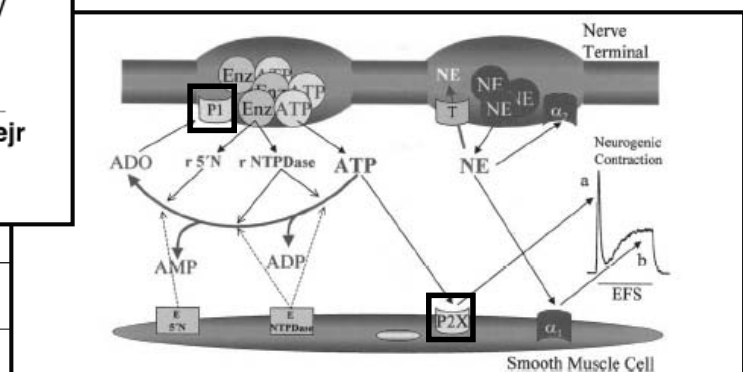
Co-transmission



Chiba et Yang. J Pharmacol Sci. 2003 Jun;92(2):84-92.

NPY

ATP



Westfall et al. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Nov;307(2):809-15

30

La transmission noradrénergique

1. Introduction

2. Synthèse

Synthèse

Transport vésiculaire

Exocytose

3. Dégradation

4. Régulation

5. Les récepteurs/cascades signalétiques

6. Transmission noradrénergique /SNC

31

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 > α -méthyl-noradrénaline > α -méthyl-adrénaline > isoprénaline

Effets bêta:

Isoprénaline > l-adrénaline > α -méthyl-adrénaline > dl-adrénaline > α -méthyl-noradrénaline > noradrénaline

Lands, 1967

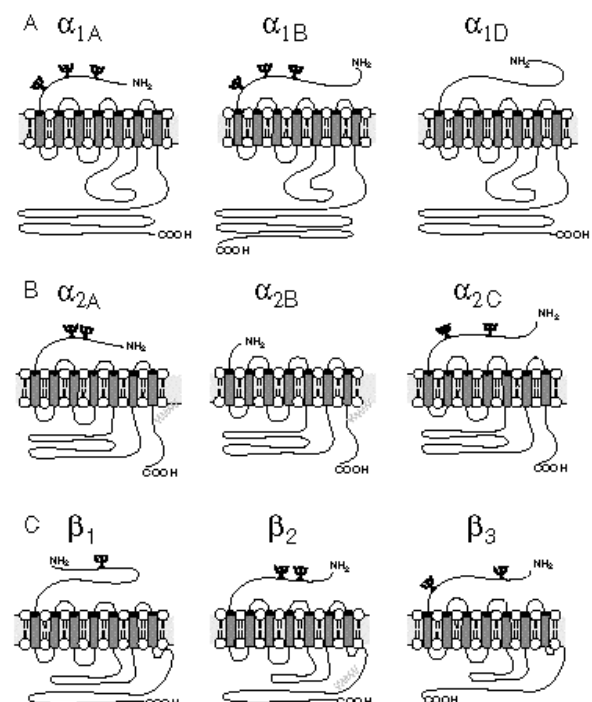
β_1 : cœur

β_2 : bronches

Starcke, 1972

α_1 : postsynaptique

α_2 : présynaptique



Récepteurs adrénergiques

<u>Récepteurs</u>	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Localisation	Post	Pr é	Post	Post
Agoniste	<u>Methoxamine</u>	<u>Clonidine</u>	Isopr énaline	Salbutamol
Antagoniste	Prazosine	Yohimbine	Practolol	Butoxamine
Prot éine G	Gp	Gi	Gs	Gs
Effecteur	PLC	A.C.	A.C.	A.C.
2 nd messenger	Ca ²⁺	AMPc	AMPc	AMPc
Tissu	m. lisses , art érioles	m. lisses, intestin	Cœur	m. lisses, bronches
Effet	Excitateur Contraction	Inhibiteur de la lib ération de NA Relaxation	Excitateur Contraction	Inhibiteur Relaxation

33

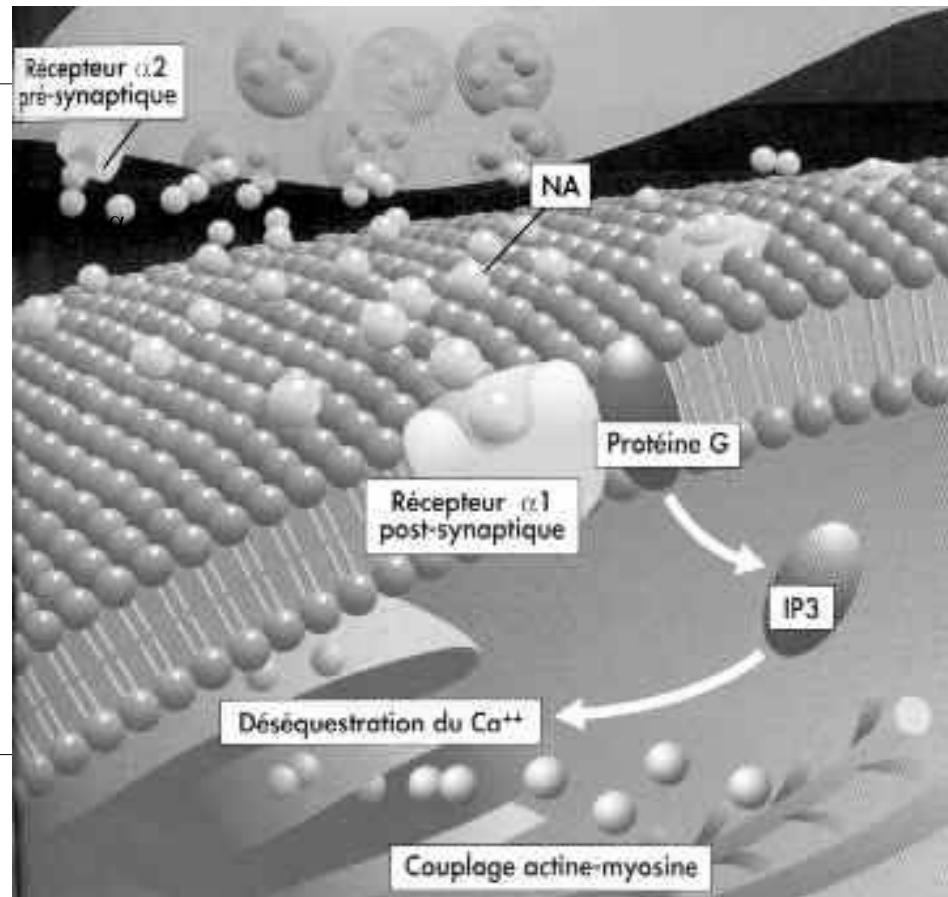
Récepteurs α

	Nombre de résidus	Chromosome / localisation	Couplage	Agoniste*	Antagoniste*
Récepteurs $\alpha 1$				phényléphrine	prazosine
$\alpha 1A$	466	8	Gq/11		
$\alpha 1B$	519	5q33	Gq/11		
$\alpha 1D$	572	20p13	Gq/11		
Récepteurs $\alpha 2$				clonidine	yohimbine
$\alpha 2A$	450	10q 23-25	Gi/Go		
$\alpha 2B$	450	2	Gi/Go		
$\alpha 2C$	461	4	Gi/Go		
Récepteurs β				isoprénaline	propranolol
$\beta 1$	477	10q24-26	Gs		
$\beta 2$	413	5q31-32	Gs		
$\beta 3$	408	8p11-12	Gs/Gi/Go		

*agonistes et antagonistes historiquement chefs de files

34

Récepteurs alpha 1

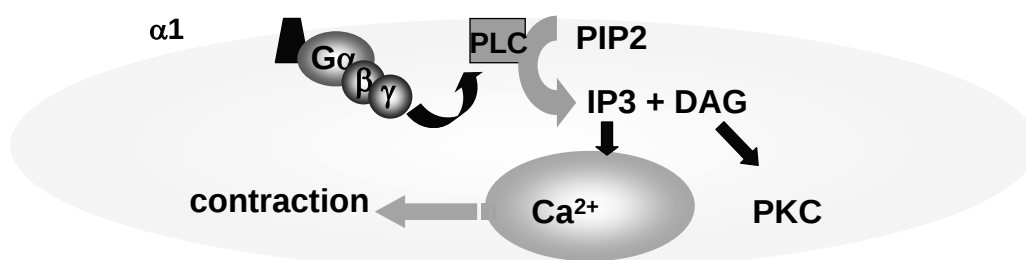


Récepteurs α_1

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 $\alpha_1 \rightarrow G_q \rightarrow \text{PLC}\beta$ activée $\rightarrow \text{IP}_3 \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ - Calmoduline $\rightarrow \text{MLCK}$ activée $\rightarrow$ contraction des muscles lisses .

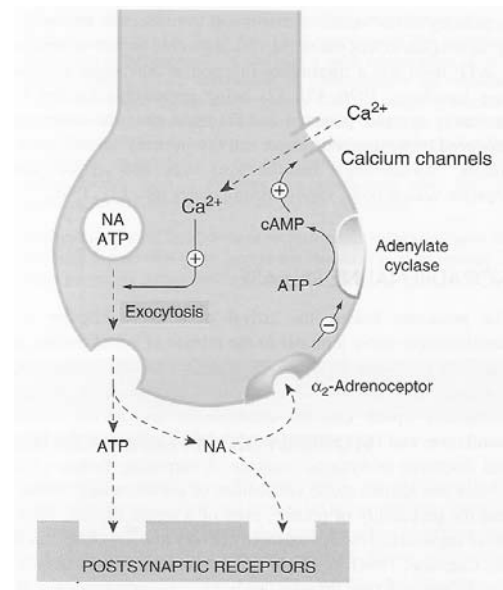


Récepteurs α_2

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



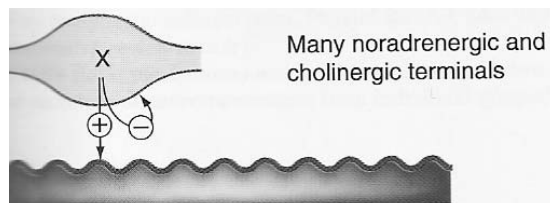
37

Récepteurs présynaptiques

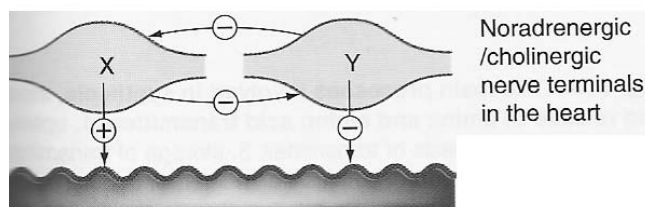
Récepteurs α_2 présynaptiques : auto ou hétérorécepteurs : diminution de la libération de noradrénaline ou d'autres neuromédiateurs

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

Auto-récepteurs



Hétéro-récepteurs



38

Récepteurs alpha 2 présynaptiques

Responsables de nombreux effets thérapeutiques et secondaires :

Localisation

neurones noradrénergiques du locus coeruleus

Neurones vasomoteurs présympathiques
(catécholaminergiques ou non-catécholaminergiques)

Noyau du tractus solitaire

Terminaisons nerveuses sympathiques

Fibres parasympathique du système myentérique

Fibres parasympathique innervant les glandes

Effets

sédation, ↓vigilance, dépression

Diminution de leur activité,
↓ tonus sympathique (action centrale)

↑ Activité des neurones préganglionnaires paraS.

↓ tonus sympathique (action périphérique)

↓ libération d'Ach, relaxation du muscle lisse

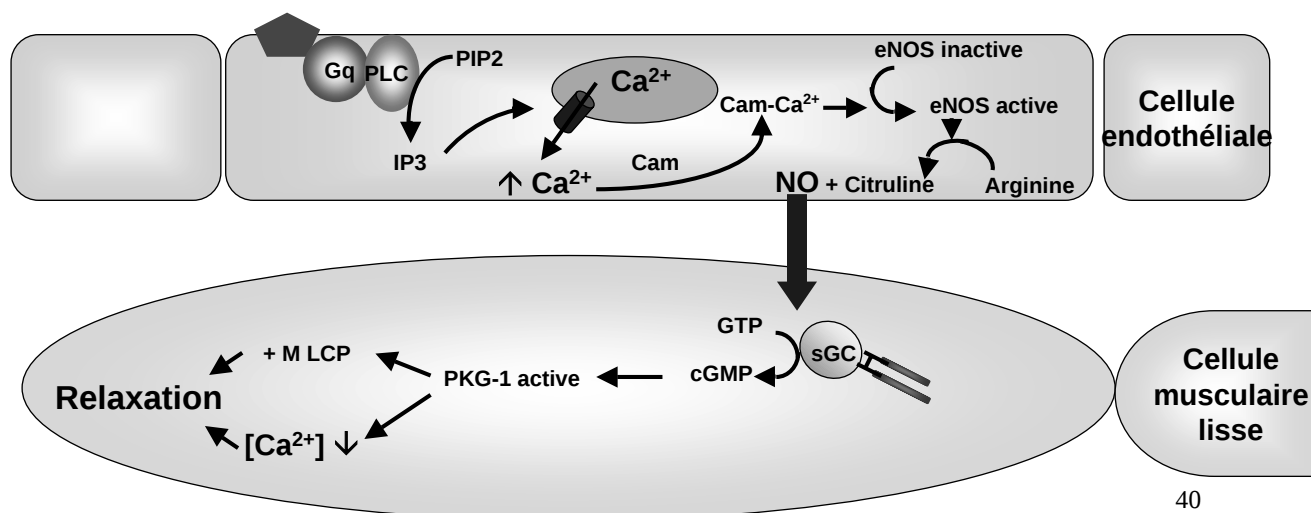
↓ libération d'Ach, ↓ sécrétion des glandes

39

Récepteurs α_2 postsynaptiques

Récepteurs α_2 postsynaptiques :

sur les endothéliales : → libération de NO → relaxation vasculaire

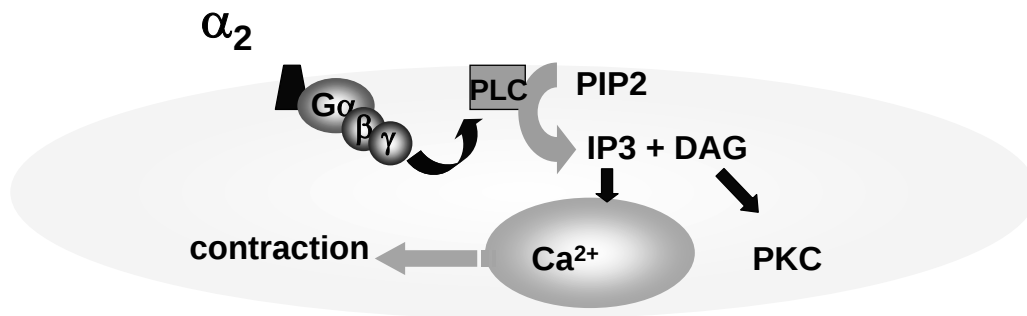


40

Récepteurs α_2 postsynaptiques

Récepteurs α_2 postsynaptiques :

- sur les muscles lisses vasculaires → contraction musculaire (idem α_1) . Cf : hypertension artérielle initiale suite à l'injection de clonidine.



41

Récepteurs α /SNC

- Tous les sous-types seraient exprimés dans le cerveau mais prépondérance pour α_2

- Rôle dans la modulation de la transmission synaptique (glutamate: ↓ libération)

! Autorécepteurs α_1 :

- facilitation de la libération de Nad
- stimulation des neurones vasomoteurs sympathiques

42

Les récepteurs β -adrénergiques

Essentiellement post-synaptiques

Dans le cœur :

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

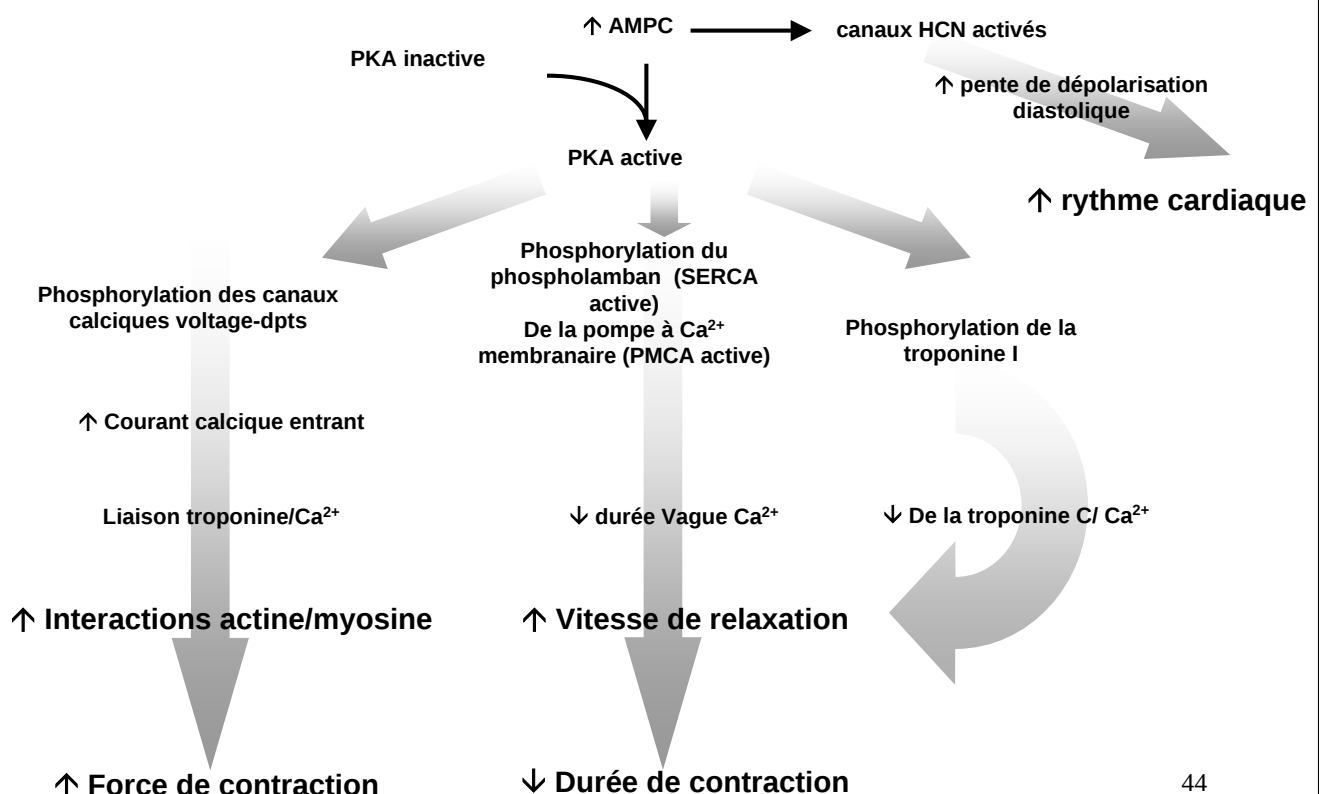
$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow \text{canaux HCN activés} \rightarrow \uparrow \text{pente de dépolarisation diastolique} \rightarrow \uparrow \text{rythme cardiaque : effet chronotrope +}$

Dans les muscles lisses (bronches):

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

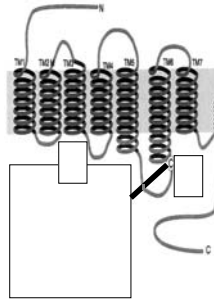
43

Les récepteurs β_1 -adrénergiques/ coeur

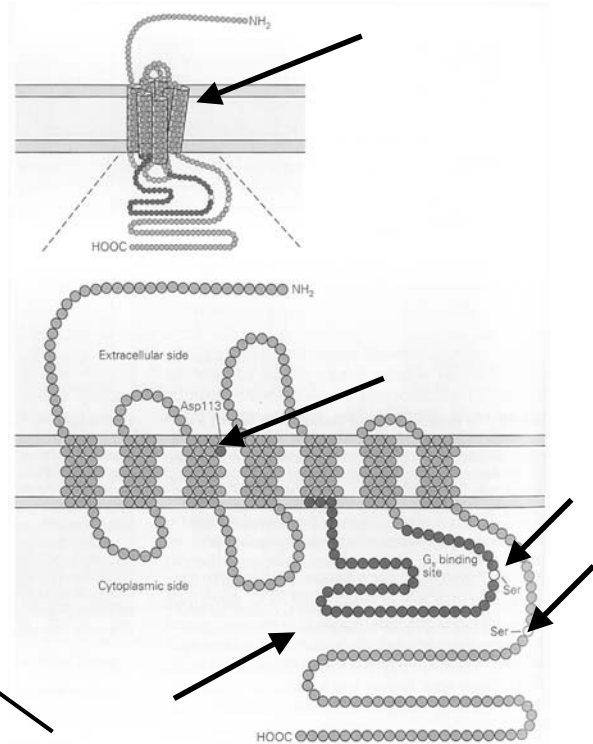


44

Le récepteur β_2 -adrénergique



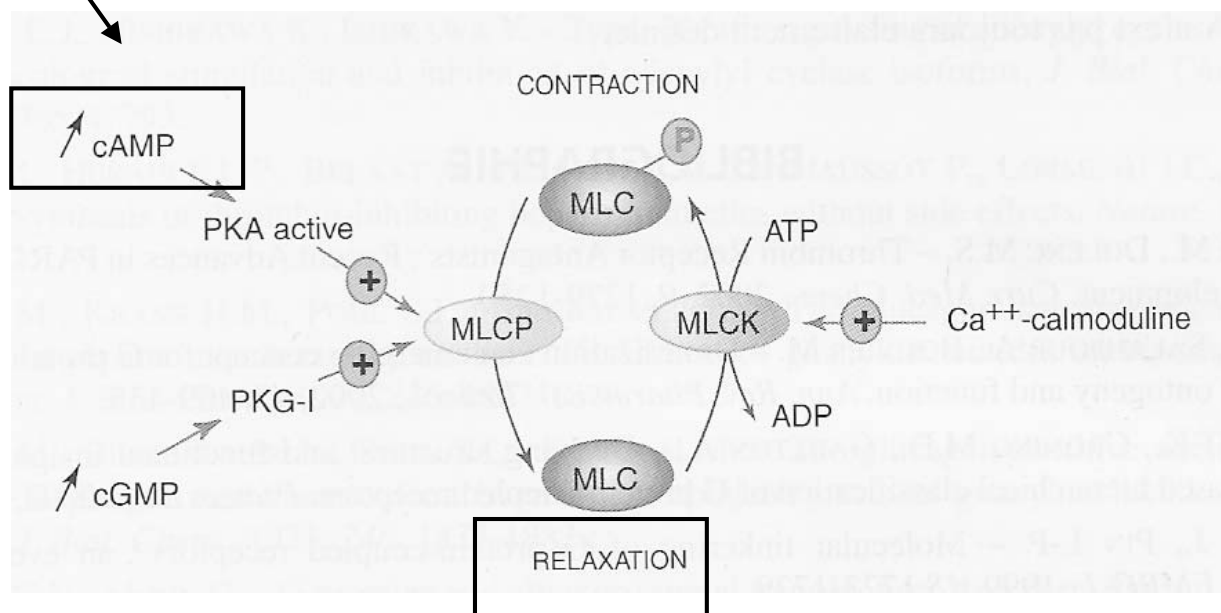
Peleg, Gadi et al.
(2001) Proc. Natl.
Acad. Sci. USA 98,
8469-8474



Kendel et al. Principles of neuroscience 45

Le récepteur β_2 -adrénergique/muscle lisse

Récepteur β_2



Récepteurs β_3 -adrénergiques



Gauthier et al. Trends Pharmacol Sci. 2000 Nov;21(11):426-31.

- homologie de séquence importante avec récepteurs β_1 et β_2
- différence : peu sensible à la désensibilisation homologue

47

Récepteurs β_3 -adrénergiques

Chez la souris :

Forte expression dans la graisse brune → action thermogénique et lipolytique du récepteur β_3 -adrénergique

Chez l'homme :

Isoforme C : 408 aa

Très peu de graisse brune et peu d'expression dans la graisse blanche → action lipolytique très faible

Expression démontrée:

dans le tractus gastro intestinal

- relaxation des muscles lisses
- Δ flux sanguin
- Δ sécrétions gastriques

dans le cerveau

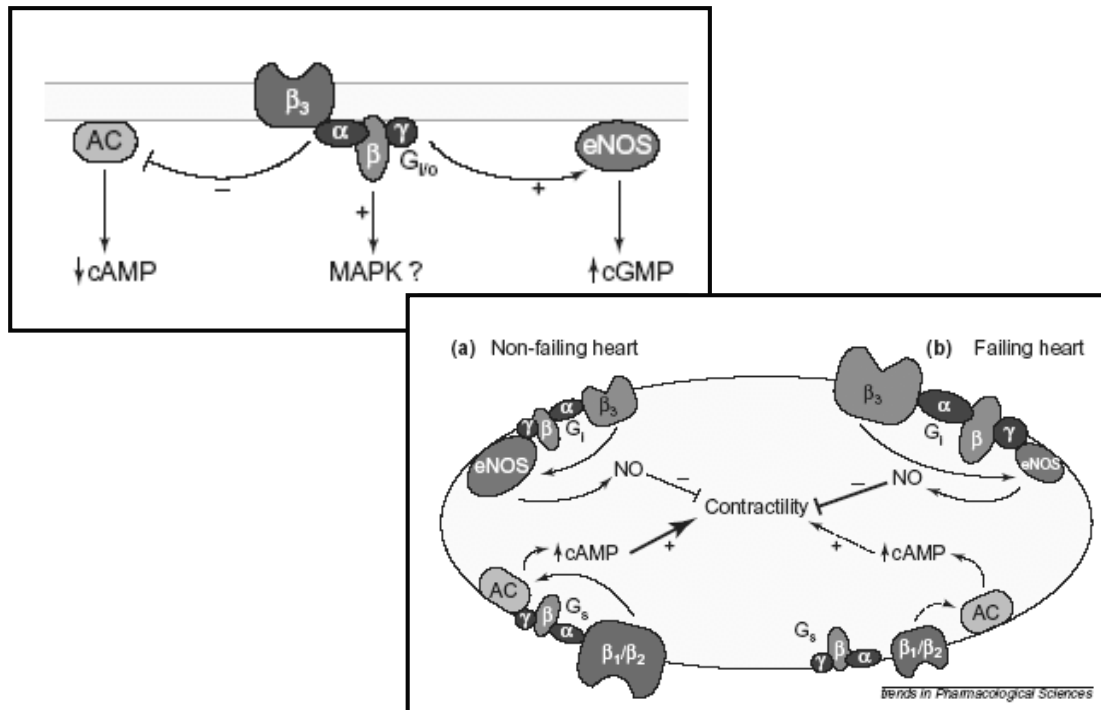
dans la vessie, la prostate

dans le cœur et les vaisseaux

dans le myomètre

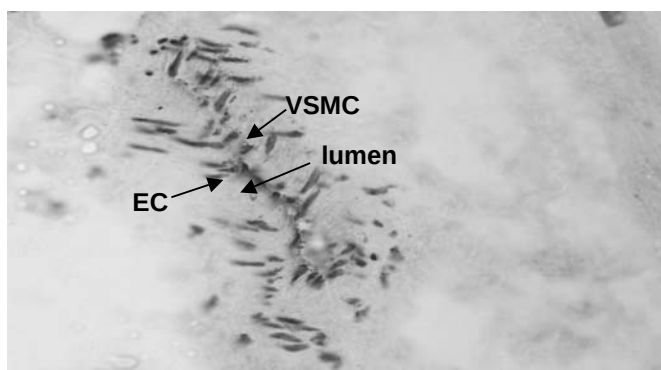
48

Récepteurs β_3 -adrénergiques/coeur



49

Récepteurs β_3 -adrénergiques/vaisseaux

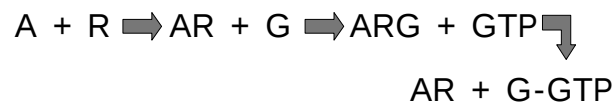


Ex: la microcirculation
coronaire humaine
→ expression limitée à
l'endothélium
microvasculaire

Action vasodilatrice associée à:

- une production de NO
- une hyperpolarisation

Désensibilisation hétérologue

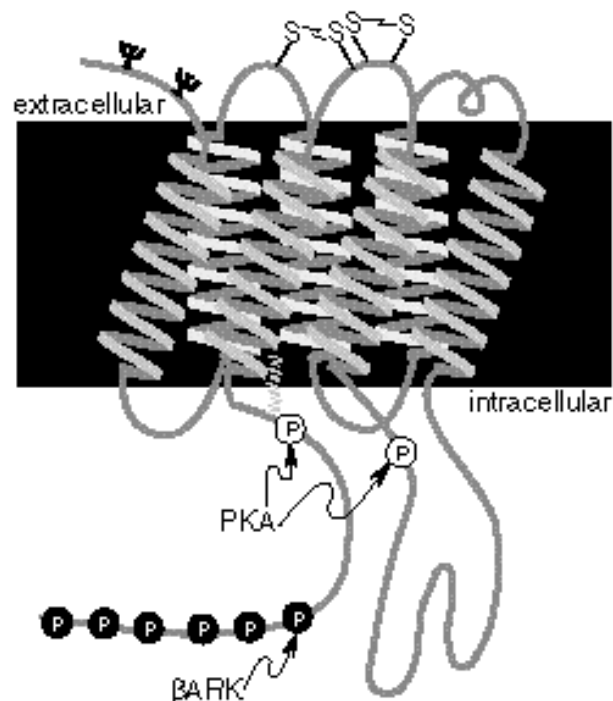


- G-GTP activates AC
 - AC activates PKA $\rightarrow \beta AR\text{-}P$ $\downarrow$
- ~~βAR~~

→ Ne nécessite pas la liaison d'un agoniste sur le récepteur !

51

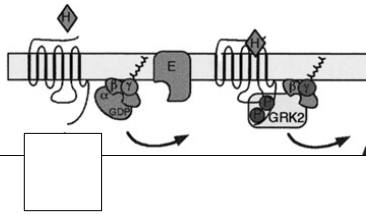
Désensibilisation homologue



52

Désensibilisation homologue)

① Desensitization

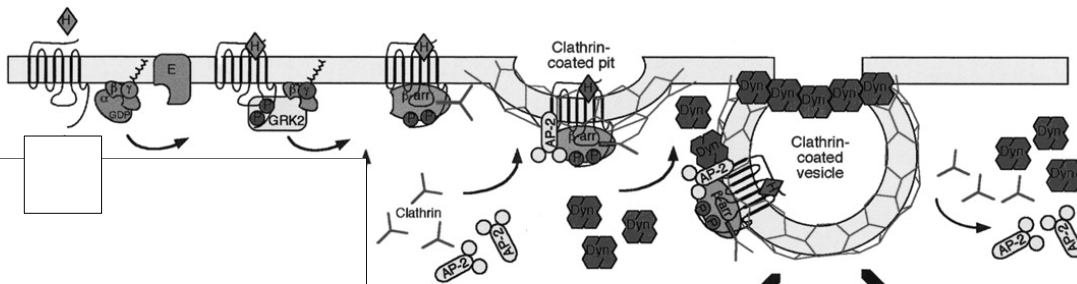


Luttrell, L. M. et al. J Cell Sci 2002;115:455-465

- Phosphorylations du récepteurs par GRK2 (β ARK) – 3ème boucle intracellulaire/partie C-terminale.
- Phosphorylations préférentielles du récepteur « occupé »
- Phosphorylations $\rightarrow$ $\uparrow$ affinité pour l'**arrestine**

Désensibilisation homologue

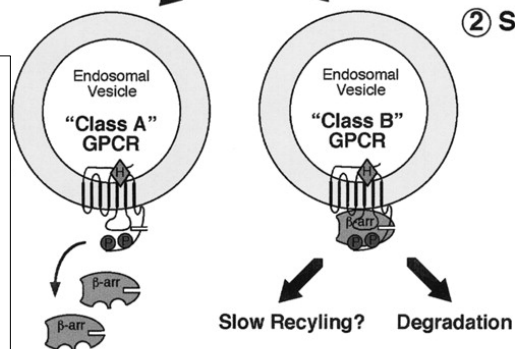
① Desensitization



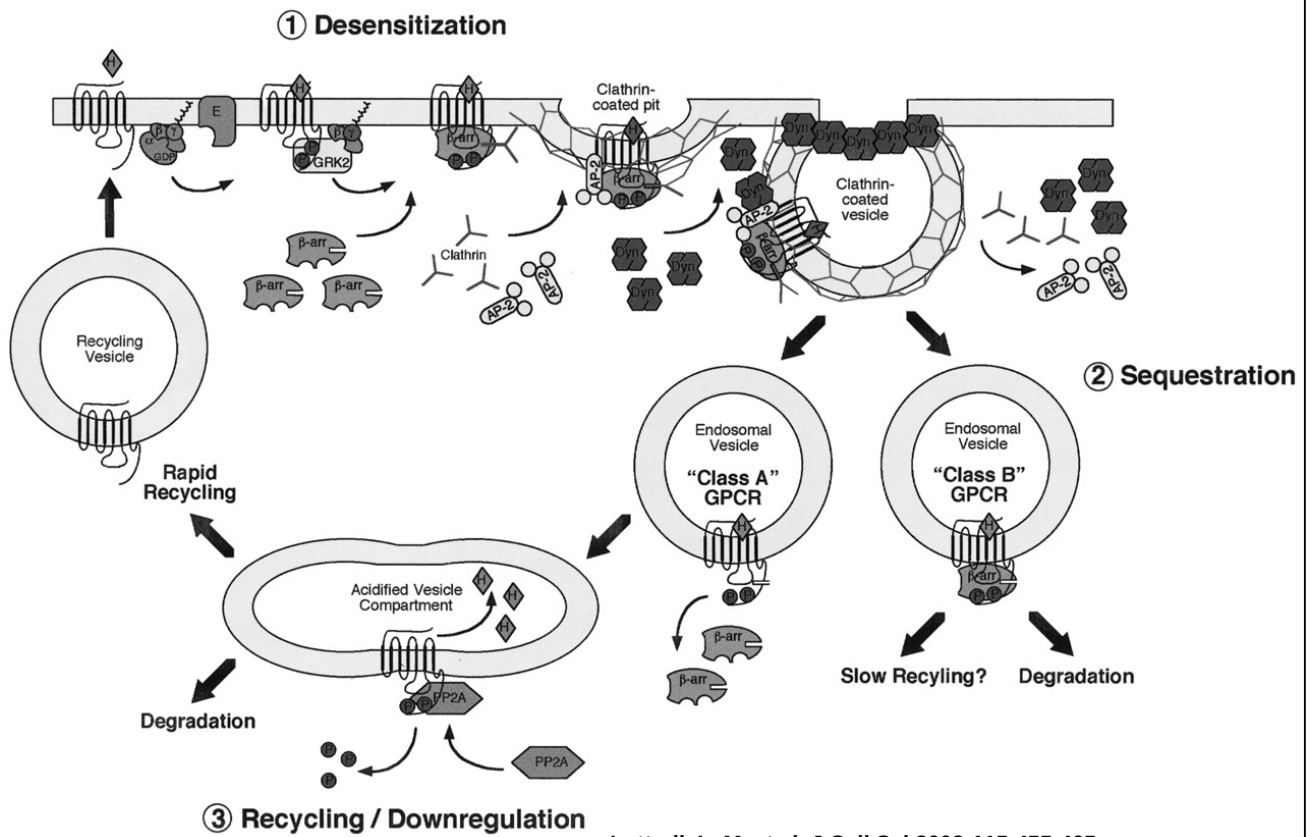
Luttrell, L. M. et al. J Cell Sci 2002;115:455-465

- Liaison de l'arrestine $\rightarrow$ terminaison de l'effet (dissociation R/G)
- interactions avec clathrine, adaptine et dynamine $\rightarrow$ « clathrin-coated pits $\rightarrow$ endocytose
- Classe A (β_2 -AR) $>>$ Classe B (AT1)

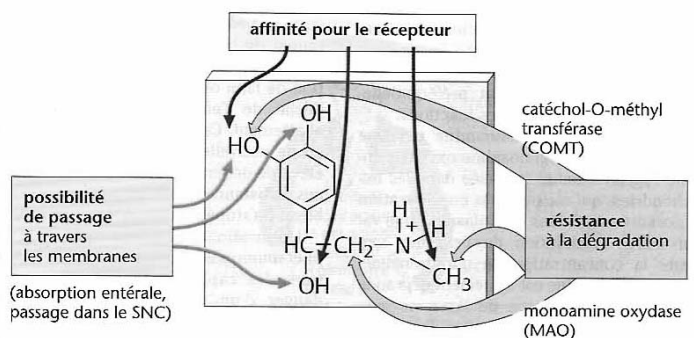
② Sequestration



Désensibilisation homologue



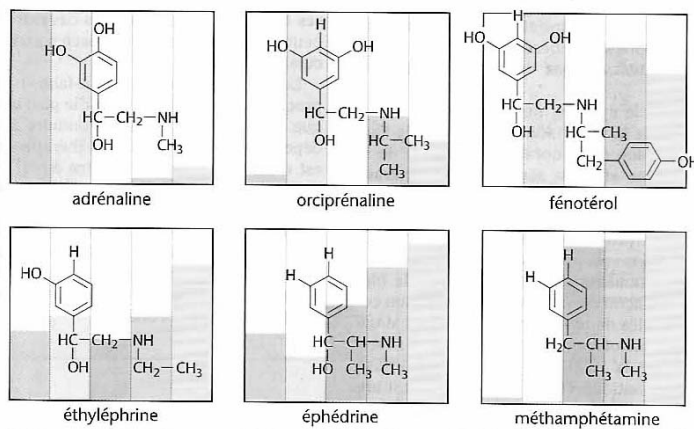
Agonistes/récepteurs



La **sélectivité** pour l'un ou l'autre type/sous-type de récepteurs va définir l'utilisation thérapeutique

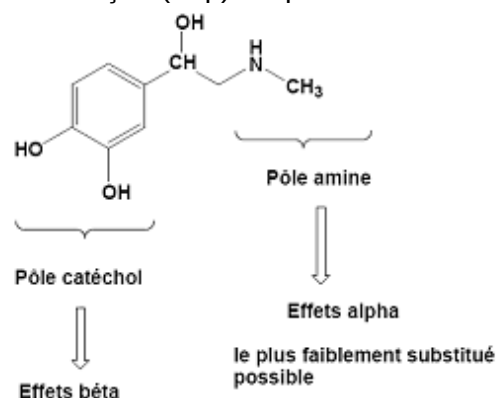
Autres paramètres importants:

- Interactions avec les systèmes de recapture
- Interactions avec les systèmes de métabolisation

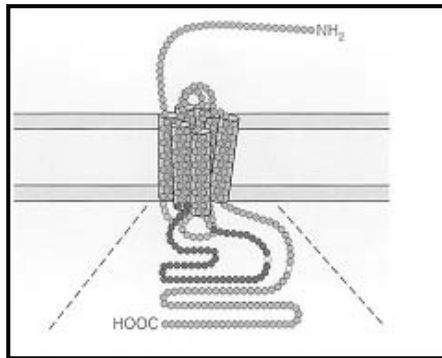


☐ affinité pour le récepteur α
☐ affinité pour le récepteur β
☐ effet indirect
☐ résistance à la dégradation
☐ absorption

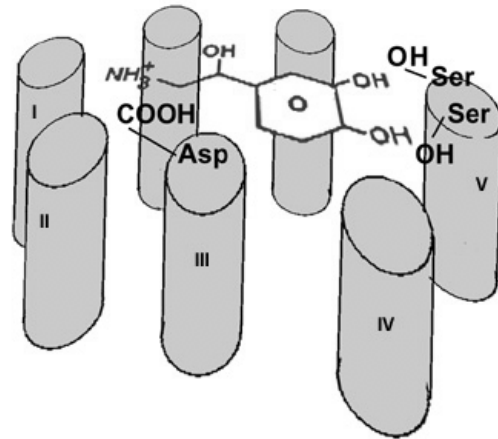
De façon (trop) simpliste:



Agonistes/récepteurs



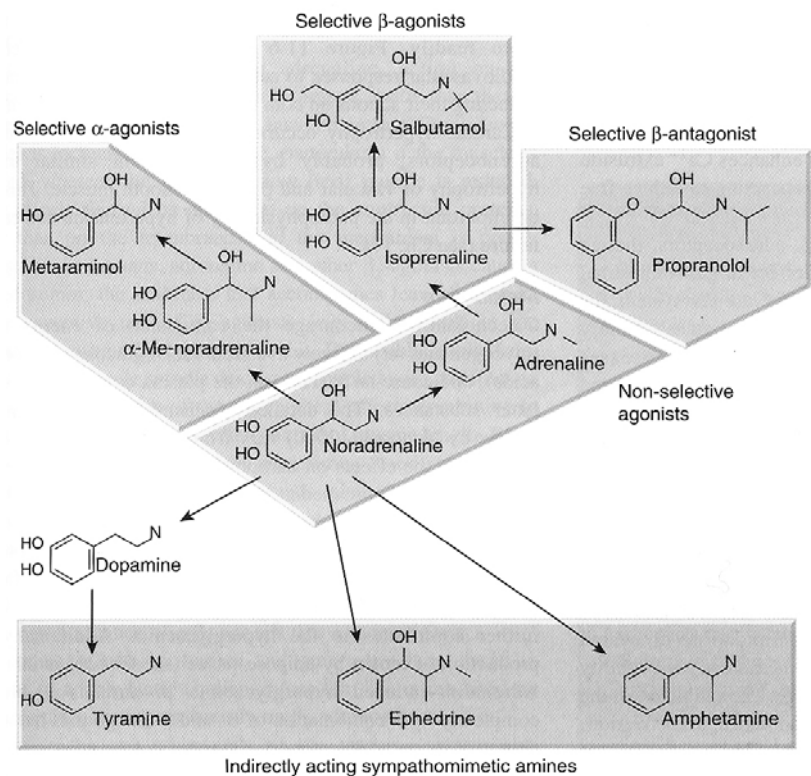
13



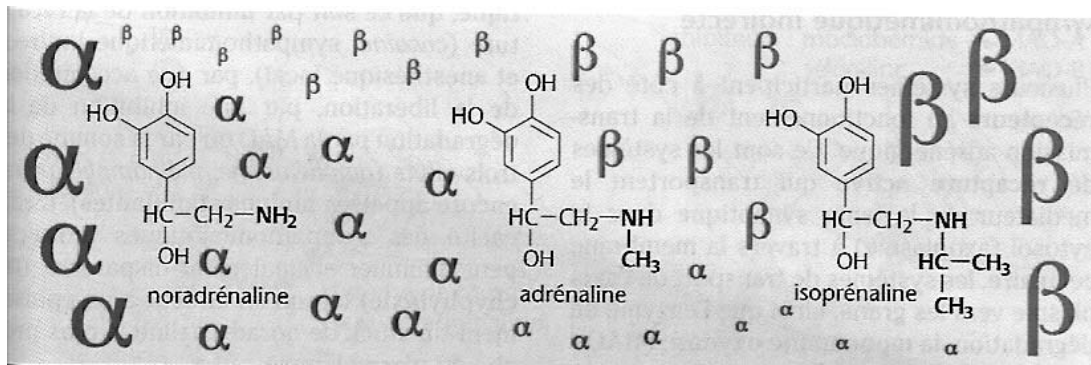
57

Agonistes/récepteurs

- **Substitution sur N** → ↑ sélectivité β, ↓ uptake 1/ sensibilité à MAO
- **Addition d'un méthyl en α** → ↑ sélectivité α2, ↓ sensibilité à MAO
- **Retrait de l'alcool « latéral »** → ↓ sélectivité β/α → dopamine
- **Modification au niveau du catéchol** → ↓ sensibilité à COMT/uptake 1, agoniste/antagoniste
- **Retrait Catéchol** → sympathomimétiques indirects (pas d'action sur le récepteur)
- **Extension/modifications de la chaîne alkyl**: ↑ antagonisme β



Agonistes non sélectifs α/β



Adrénaline : $\beta \sim \alpha$

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

→ Effets différents : voir SNA

↳ Traitement d'urgence : détresse cardiocirculatoire, choc anaphylactique,...

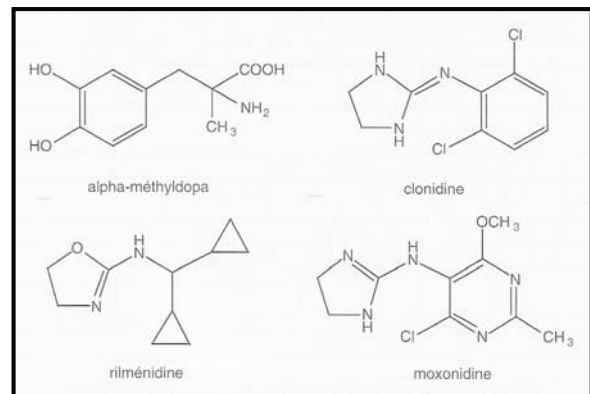
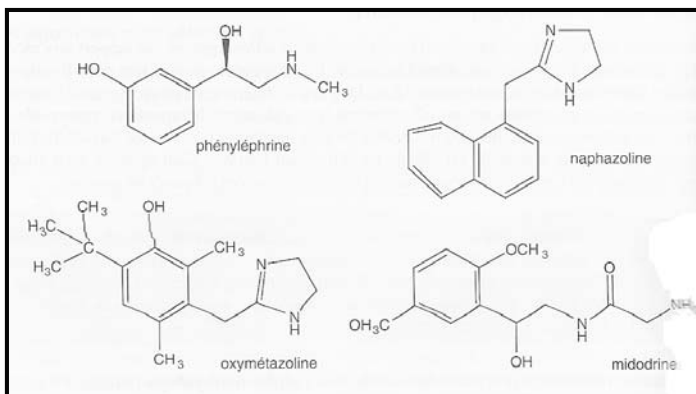
↳ En association avec des anesthésiques locaux : pour ralentir la résorption

Etiléfrine (non-naturel)

↳ traitement de l'hypotension orthostatique

59

Agonistes α –adrénergiques sélectifs



α_1 : mise à profit des effets vasoconstricteurs

↳ Vasoconstricteurs nasaux

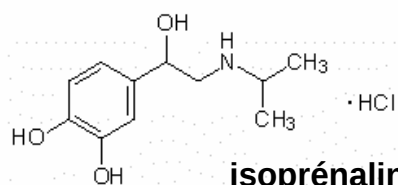
α_2 : mise à profit des effets

présynaptiques centraux.

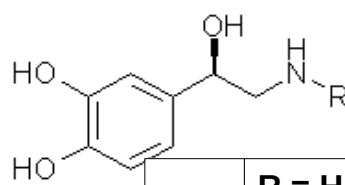
↳ hypotenseur

60

Agonistes β –adrénergiques



isoprénaline



R = H	Noradrenalin
R = CH₃	Adrenaline

Agonistes β_1 et β_2 : isoprénaline, adrénaline (injectables uniquement - traitement d'urgence)

Agoniste β_1 : dobutamine, noradrénaline, dopamine

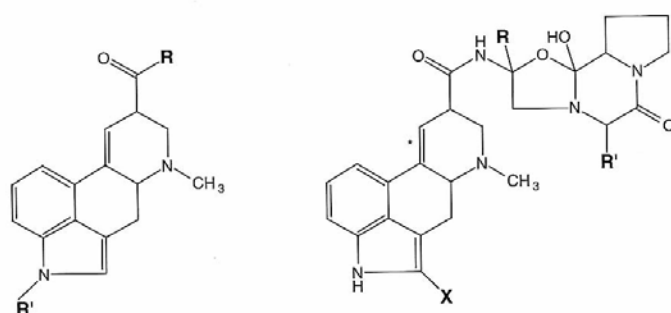
↳ Agonistes β_2 préférentiels : salbutamol, terbutaline, salmeterol.

→ mise à profit : * des propriétés bronchodilatatrices en évitant l'action inotrope/chronotrope + due à l'action sur les récepteurs β_1 - agoniste à action brève ou prolongée – intérêt de l'administration par voie pulmonaire

* des propriétés de relaxation utérine

61

Les alcaloïdes de l'ergot



R	R'	R	R'	X
lysergide ou LSD $N(C_2H_5)_2$	H	ergotamine CH ₃	(* : C = C) CH ₂ - phényl	H
méthysergide NH.CH(CH ₃).CH ₂ OH	CH ₃	dihydroergotamine CH ₃	(* : C — C) CH ₂ - phényl	H
		bromocryptine CH(CH ₃) ₂	(* : C = C) CH.CH(CH ₃) ₂	Br

De : Landry et Gies

Figure 12.15 Les principaux alcaloïdes de l'ergot de seigle.



- Claviceps Purpurea → ergotisme
- Mal des ardents/ Feu de Saint-Antoine
- Mal convulsif (crampes) ou gangréneux (nécroses)

Les alcaloïdes de l'ergot



Difficilement classifiables de par leur manque de sélectivité
→ Souvent antagoniste/agoniste partiel

Ergotamine :

Faibles doses : antagoniste 5-HT

Fortes doses : agoniste partiel α et 5-HT

→ vasoconstricteur (+ ocytocique)

Dihydroergotamine :

Antagoniste/Agoniste partiel 5-HT

Antagoniste (agoniste?) α_1 et α_2

→ vasoconstricteur

Ergométrine/méthylergométrine:

Antagoniste (agoniste partiel) 5-HT₁

Méthysergide :

antagoniste 5-HT

Lysergide /LSD :

antagoniste 5-HT/hallucinogène

Bromocryptine :

agoniste dopaminergique

Traitement de la crise
aigüe de migraine

Prévention/traitement de
l'hypotonie utérine et des
hémorragies.

Maladie de Parkinson et
hyperprolactinémie

63

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 β_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 β (interdits dans certaines disciplines, très réglementés pour les autres).

64

Pour info : Beta-2 agonistes

Nom de la classe de substance : S3. Bêta-2 agonistes
Catégorie associée : Classe des substances interdites
Cette classe regroupe 9 substance(s) (principes actifs).

Effets recherchés :
augmentation de la masse musculaire

Effets indésirables :
arythmie, excitation, tremblement, anxiété

Indications thérapeutiques :
asthme

Contrôles antidopage :
En et hors compétition
Note spéciale:

Tous les bêta-2 agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits. Leur utilisation requiert une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

A titre d'exception, le formotérol, le salbutamol, le salmétérol et la terbutaline, lorsque utilisés par inhalation pour prévenir et/ou traiter l'asthme et l'asthme ou bronchoconstriction d'effort, nécessitent une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques abrégée.

Même si une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques est accordée, si le laboratoire a rapporté une concentration de salbutamol (libre plus glucuronide) supérieure à 1000 ng/ml, ce résultat sera considéré comme un résultat d'analyse anormal jusqu'à ce que le sportif prouve que ce résultat anormal est consécutif à l'usage thérapeutique de salbutamol par voie inhalée.

65

Pour info: Stimulants

Nom de la classe de substance : S3. Stimulants
Catégorie associée : Classe des substances interdites
Cette classe regroupe 73 substance(s) (principes actifs).

Effets recherchés :
Augmentation de la concentration et de l'agressivité, diminution de la sensation de fatigue

Effets indésirables :
Hypertension, troubles cardiaques, tremblement, dépendance, perte d'appétit, insomnie, épuisement, excitation, euphorie, hallucination

Indications thérapeutiques:

Variable selon la substance, se reporter directement à la substance (ex: amphétamine, éphédrine)

Contrôles antidopage :

Uniquement en compétition

Note spéciale :

Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2005 (bupropion, caféine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradol, pseudoéphédrine, synéphrine) ne sont pas considérées comme des substances interdites.

Note: l'adrénaline, associée à des agents anesthésiques locaux, ou en préparation à usage local (par exemple par voie nasale ou ophtalmologique), n'est pas interdite.

La classe des stimulants comprend les substances interdites suivantes (voir liste ci-dessous), y compris leurs isomères optiques (D- et L-) lorsqu'ils s'appliquent ainsi que les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Voir liste: http://www.dopage.com/dopa4/fr/internet/01/model/index.php?id=0101_classe&idclasse=1

66

Pour info: Beta-bloquants

Nom de la classe de substance : P2. Bêta-bloquants

Catégorie associée : Classe des substances interdites dans certains sports

Cette classe regroupe 24 substance(s) (principes actifs).

Effets recherchés :

Diminution des tremblements, effet anti-stress, bradycardisant

Effets indésirables :

Hypotension, défaillance cardiaque, crise d'asthme, coma hypoglycémique, insomnie, impuissance

Indications thérapeutiques :

Hypertension, angine de poitrine, migraine, certaines arythmies

Contrôles antidopage :

Uniquement en compétition

Note spéciale :

A moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits en compétition seulement, dans les sports suivants :

- Aéronautique, Automobile, Billard, Bobsleigh, Boules, Bridge, Curling, Echecs, Gymnastique, Lutte, Motocyclisme, Natation en plongeon et nage synchronisée, Pentathlon moderne pour les épreuves comprenant du tir, Quilles, Ski, saut à skis et snowboard free style , Tir (aussi interdits hors compétition), Tir à l'arc (aussi interdits hors compétition), Voile (ISAF) barreaux en match racing seulement.

67

La transmission noradrénergique

1. Introduction

2. Synthèse

Synthèse

Transport vésiculaire

Exocytose

3. Dégradation

4. Régulation

5. Les récepteurs/cascades signalétiques

6. Transmission noradrénergique /SNC

68

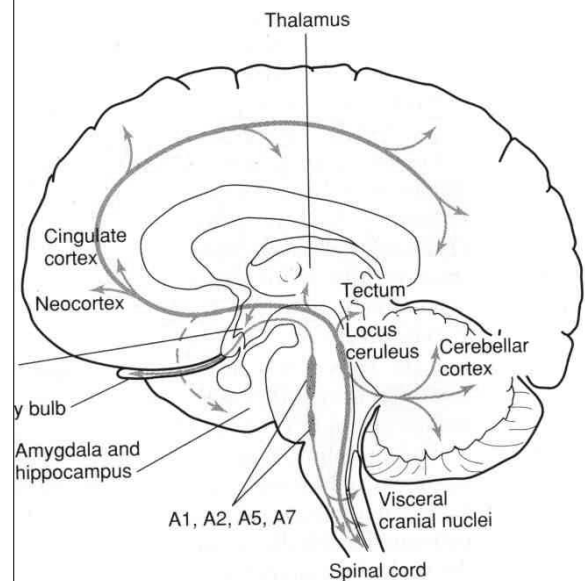
Voies adrénergiques centrales

Neurones adrénergiques → SNC uniquement

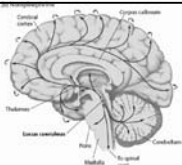
Deux noyaux principaux de la formation réticulée bulbaire:

- C1 : noyau rostroventrolatéral - médulla des neurones ascendants innervent l'hypothalamus et le thalamus
- C3 : noyau tractus solitaire des neurones ascendants innervent le locus coeruleus et la substance grise peribulbaire

Des fibres descendantes (issues de C1 et C3) qui constituent les neurones vasomoteurs présymptiques (innervation excitatrice des neurones préganglionnaires sympathiques).



69



Voies noradrénergiques centrales

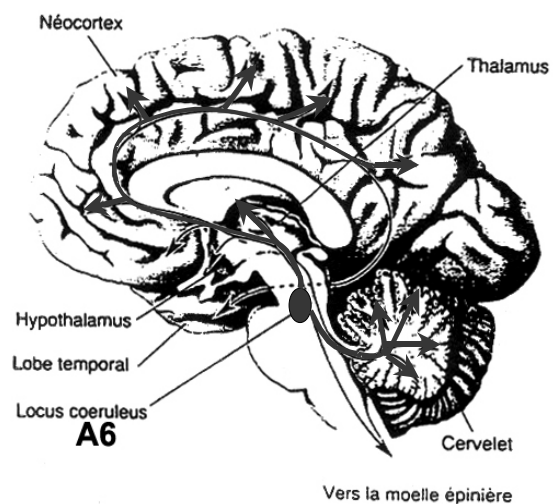
Neurones noradrénergiques → SNC et SN périphérique

En périphérie :

neurones postganglionnaires sympathiques (voir SNA)

Dans le SNC :

- Groupe A1, noyau caudal ventro-latéral, innervent A2 et C1, inhibition de l'activité des neurones vasomoteurs présymptiques
- Groupe A2, interneurons du NTS, altération de la réponse parasympathique à l'activation des baroréflexes
- **Groupe A6, noyau le plus dense, vers le raphé, thalamus, hypothalamus**
- Groupe A3, A4, A7, ..



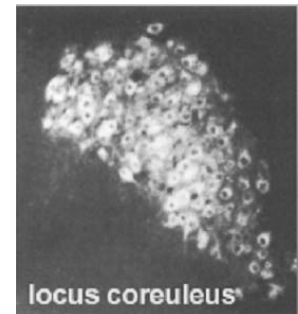
70

Fonctions centrales de l'adrénaline et la noradrénaline

- Cycle veille–sommeil
- Vigilance, stress, situations d'alerte (activité neuronale ↑ éveil)
- Emotions , désordres affectifs, modulations des états émotionnels
- Apprentissage et mémorisation

→ Locuc coeruleus

- Contrôle de la pression sanguine



Noradrénaline : souvent inhibitrice (β -adrenoceptors → cAMP)
parfois excitatrice (α et β -adrenoceptors)

71

Monoamines et dépression

→ Théorie simple/simpliste : la dépression résulte d'un déficit dans le système de transmission des monoamines (Nad/5-HT)

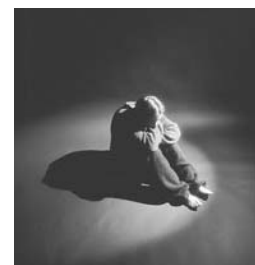


Table 38.1 Pharmacological evidence supporting the monoamine hypothesis of depression

Drug	Principal action	Effect in depressed patients
Tricyclic antidepressants	Block NA and 5-HT reuptake	Mood ↑
MAO inhibitors	Increase stores of NA and 5-HT	Mood ↑
Reserpine	Inhibits NA and 5-HT storage	Mood ↓
α -Methyltyrosine	Inhibits NA synthesis	Mood ↓ Calming of manic patients
Methylidopa	Inhibits NA synthesis	Mood ↓
Electroconvulsive therapy	?Increases CNS responses to NA and 5-HT	Mood ↑
Tryptophan (5-hydroxytryptophan)	Increases 5-HT synthesis	Mood? ↑ in some studies

MAO, monoamine oxidase; NA, noradrenaline; 5-HT; 5-hydroxytryptamine.

Rang, 38.1

Monoamines et dépression

Différentes observations :

- augmentation du nombre de récepteurs β -adrénergiques
- perturbation du fonctionnement de la Tyrosine-hydroxylase
- déficit en neurones dans le locus coeruleus

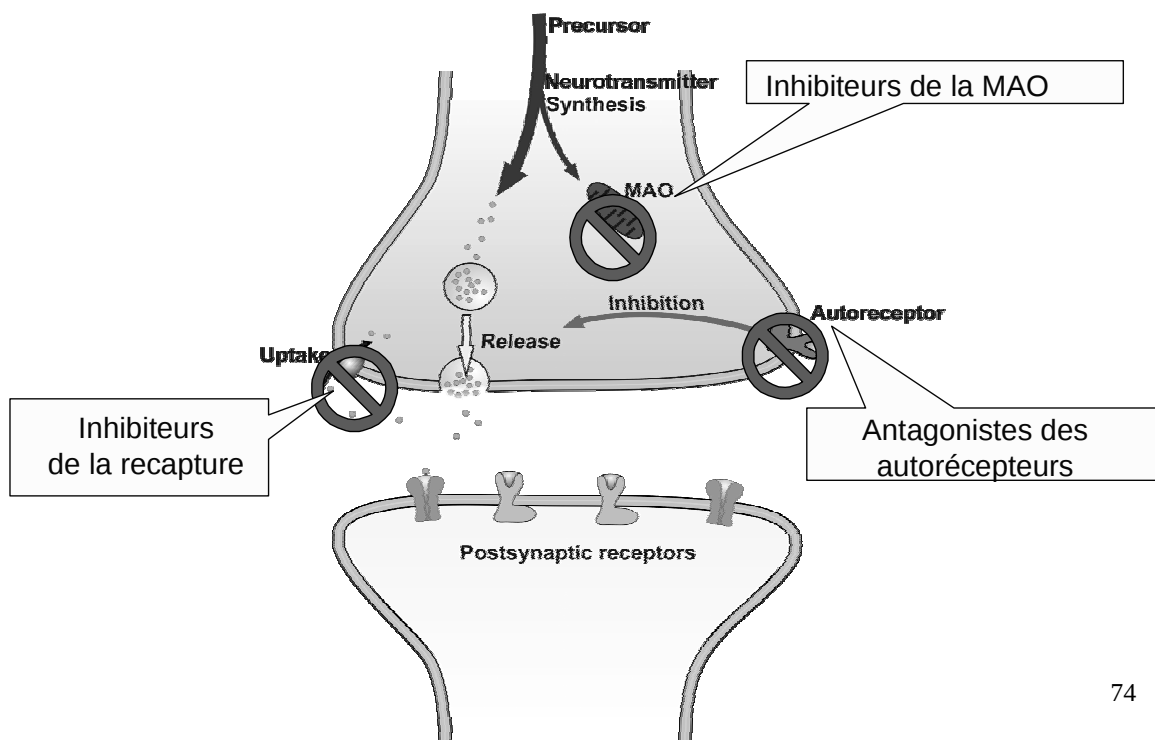
Les antidépresseurs demandent +/- deux semaines pour produire leurs effets thérapeutiques bien que leurs effets biologiques soient immédiats → nécessité de modifications adaptatives secondaires?

- down-régulation de différents récepteurs: α_2 , $\beta_{1/2}$, $5-HT_2$ par les traitements antidépresseurs
- neurogénèse au niveau de l'hippocampe (chez le rat)



73

Sites possibles pour l'action d'antidépresseurs

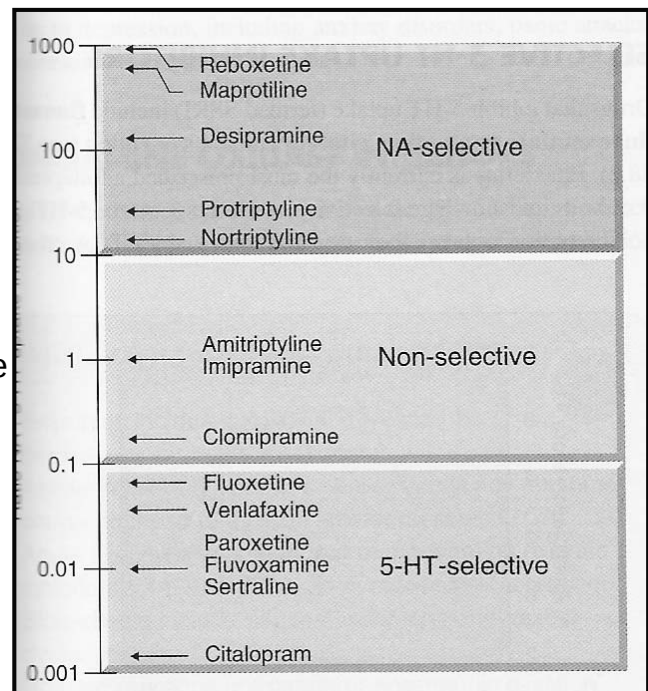


74

Inhibition des transporteurs de recapture :

→ Compétition pour le site de liaison sur le transporteur

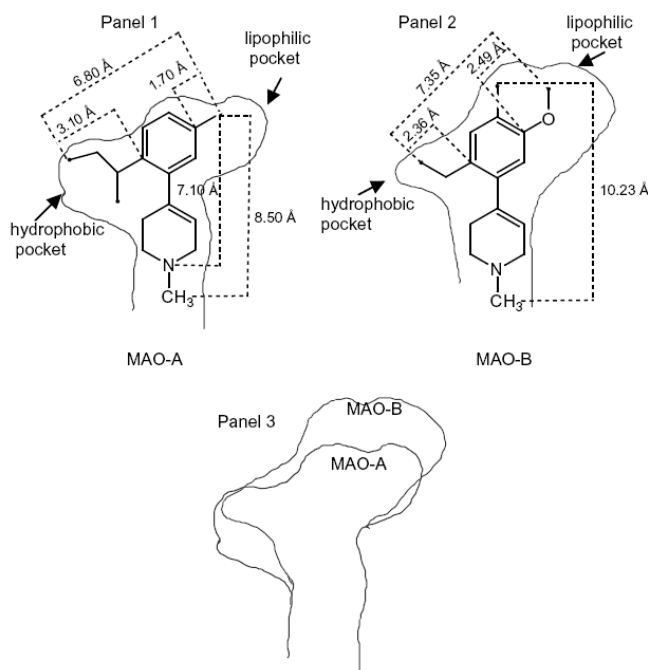
- non-sélectifs Nad/5HT: imipramine
- sélectifs de la noradrénaline : désipramine
- sélectifs de la sérotonine : fluoxétine



⇒ Classe des inhibiteurs tricycliques

75

MAO A et MAO B



MAO A :

Dégrade toutes les catécholamines, la sérotonine ainsi que les amines apportées par l'alimentation comme la tyramine.

Elle est ubiquitaire, localisée en particulier dans l'intestin, le placenta et les neurones.

Joue un rôle de protection vis à vis de l'apport exogène en amines sympathomimétiques.

MAO B :

Métabolise les catécholamines (dopamine en particulier) mais pas la sérotonine.

Figure 2. The MAO-A and MAO-B active sites models proposed by Efange and Boudreau.¹⁵¹

76

MAO et les inhibiteurs de la MAO

Les IMAO sont soit réversibles, soit irréversibles, non spécifiques ou spécifiques de la MAO A ou de la MAO B.

Les **IMAO A** seront utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la sérotonine au niveau du SNC (action de type anti-dépressive)

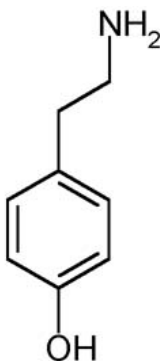
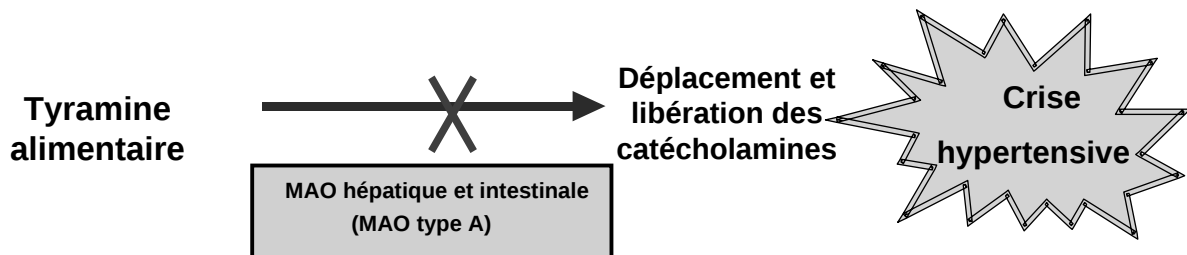
Les **IMAO B** seront utilisés pour leur action d'inhibition de la dégradation de la dopamine (action bénéfique dans la maladie de Parkinson par prolongation les effets de la L-dopa).

Les IMAO A (surtout les irréversibles) exposent à ce qu'on a appelé l'effet « fromage »

L'apport de tyramine par certains fromages expose aux effets sympathomimétiques de la tyramine si sa dégradation physiologique par la MAO A est inhibée (crises hypertensives). Ces complications ont réduit l'utilisation des IMAO A ou non sélectifs irréversibles.

77

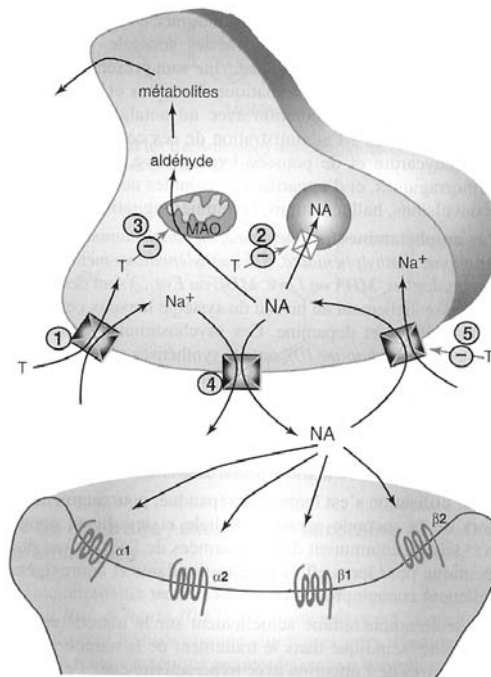
Tyramine et « cheese effect »



Les principaux aliments qui en contiennent sont le vin rouge, les fromages vieillis, la crème aigre, les saucissons secs, les poissons marinés ou salés, la sauce soya et la levure.

78

Tyramine et « cheese effect »



de: Landry et Gies figure 12.9

79

Inhibition des transporteurs de recapture

Cocaïne :

- les feuilles de coca sont utilisées depuis très longtemps par les indiens d'Amérique du Sud (Altitude) pour vaincre la fatigue.
- bloque de façon non-sélective les transporteurs membranaires de la recapture de la noradrénaline, sérotonine et dopamine

→ **Augmente la concentration en médiateurs dans la fente synaptique**

- stimulant psychomoteur
- euphorie

↑ Pression artérielle

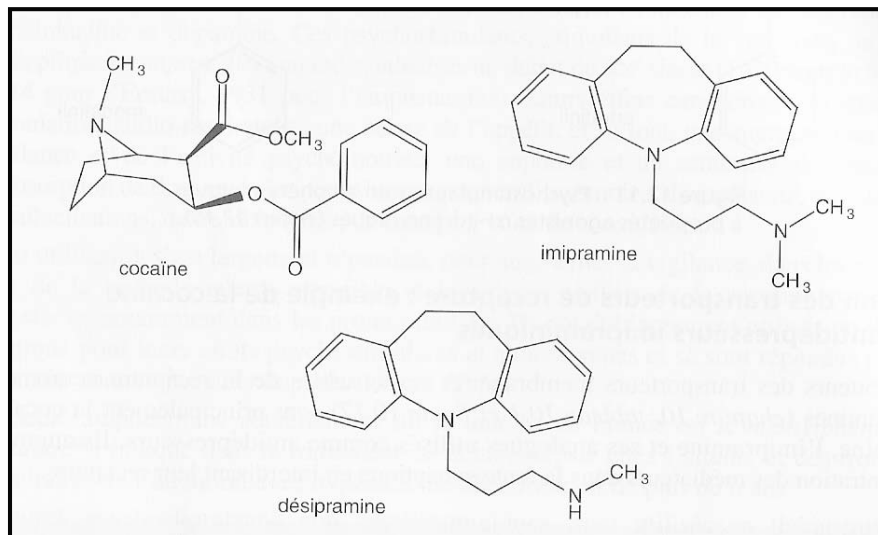
↑ Rythme cardiaque (↑ activité des motoneurones présympathiques et ↑ des effets de la noradrénaline libérée par les voies sympathiques)

→ Bloque les canaux sodiques à forte dose → action anesthésique

80

Cocaïne (suite)

- sous forme de chlorhydrate
voie nasale et intraveineuse
- sous forme de base « crack »
inhalation



De : Landry et Gies figure 81
12.12

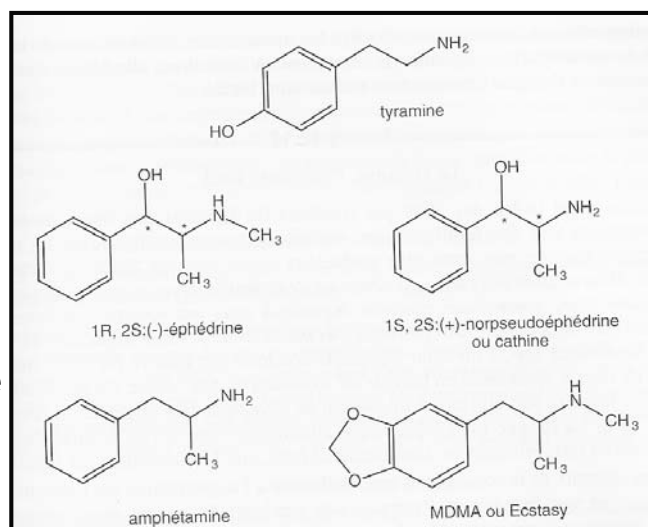
Amphétamines

Amphétamines et dérivés sont des molécules lipophiles → SNC

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

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

...

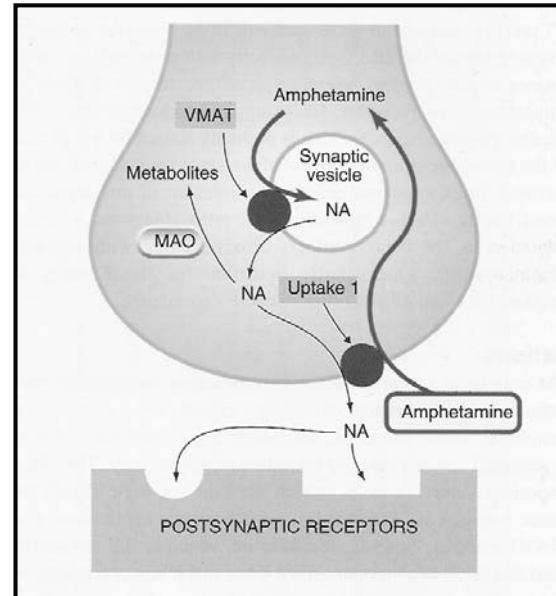


de: Landry et Gies : figure 181
10

Amphétamines (2)

Similitude avec la tyramine (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 Na^+ et de Nad dans le cytosol (processus non- Ca^{2+} -dépendent)
- Nad dans la synapse, disponible pour les récepteurs postsynaptiques



83

Amphétamines (3)

Methamphétamines... « Crystal »

.....Si Act up s'inquiète aujourd'hui de la progression du « crystal » c'est que le principal effet recherché de cette drogue est une intense stimulation de la libido et un retard à l'éjaculation. Ces sensations poussent les personnes en ayant consommé à multiplier les partenaires et à oublier toute prévention. « Dans le style drogue de synthèse, on n'a jamais fait aussi fort (...) et aussi dangereux.

J'ai vu un proche basculer : c'était une personne très rigoureuse et au bout de quatre jours d'utilisation, il avait des rapports sexuels sans préservatif », témoigne le fondateur d'Act up, Didier Lestrade, cité par Libération. La sensation de manque et la dépendance à cette drogue seraient pratiquement immédiates. Hallucinations, paranoïa et importantes dégradations dentaires comptent parmi les autres effets négatifs de cette nouvelle drogue. © Copyright 2005 <http://www.jim.fr>

84