

THESE

présentée devant

**L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE
(SCIENCES)**

en vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

Spécialité: PHARMACOLOGIE

par **Eric LAZARTIGUES**

**CONTROLE CENTRAL ET REGULATION DE LA PRESSION
SANGUINE ARTERIELLE PAR LES SYSTEMES
CHOLINERGIQUES CENTRAUX.
APPROCHE PHARMACOLOGIQUE.**

soutenue le 03 Novembre 1999 devant le jury:



Pr Olivier Rascol
Professeur à l'Université Paul Sabatier

Directeur de Thèse

Dr Patrick Dutar
Directeur de Recherches CNRS, INSERM U159

Rapporteur

Pr Jean-Luc Elghozi
Professeur à l'Université de Paris V

Rapporteur

Pr Jean-Michel Senard
Professeur à l'Université Paul Sabatier

Examineur

Pr Jean-Louis Montastruc
Professeur à l'Université Paul Sabatier

Président du jury

Recherches effectuées au Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, INSERM U317,
Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
OBJECTIFS DE LA THESE	4
SYSTEMES CHOLINERGIQUES CENTRAUX	6
1. ANATOMIE DES SYSTEMES CHOLINERGIQUES CENTRAUX	8
1.1. <i>Du prosencéphale au tronc cérébral</i>	8
1.2. <i>Localisation anatomique et fonction cardiovasculaire</i>	11
1.2.1. Bulbe ventral	11
1.2.2. Noyau du tractus solitaire	14
1.2.3. Hypothalamus	14
2. METABOLISME, STOCKAGE ET LIBERATION DE L'ACÉTYLCHOLINE	15
2.1. <i>Synthèse de l'acétylcholine</i>	15
2.2. <i>Stockage et libération de l'acétylcholine</i>	17
2.3. <i>Dégradation de l'acétylcholine</i>	19
3. RECEPTEURS ET MECANISMES D'ACTION	20
3.1. <i>Les récepteurs nicotiniques</i>	21
3.2. <i>Les récepteurs muscariniques</i>	23
3.2.1. Antagonistes et agonistes des récepteurs muscariniques	24
3.2.1.1. Antagonistes muscariniques	24
3.2.1.2. Agonistes muscariniques	26
3.2.2. Transduction du signal	27
3.2.3. Régulation de l'expression et du nombre de récepteurs	29
4. ROLE DE L'ACÉTYLCHOLINE AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	30
4.1. <i>Au niveau post-synaptique</i>	31
4.1.1. Réponse excitatrice (dépolarisante) à l'acétylcholine	31
4.1.2. Réponse inhibitrice (hyperpolarisante) à l'acétylcholine	33
4.2. <i>Au niveau pré-synaptique</i>	35
5. ACÉTYLCHOLINE ET PATHOLOGIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	35
REGULATION DE LA PRESSION SANGUINE ARTERIELLE	38
1. REGULATION A COURT TERME: LE BAROREFLEXE	40
1.1. <i>Récepteurs périphériques et voies afférentes</i>	42
1.1.1. Baroréflexe artériel (à haute pression)	42
1.1.2. Baroréflexe cardio-pulmonaire (à basse pression)	42
1.2. <i>Les centres bulbaires</i>	43
1.2.1. Le Noyau du Tractus Solitaire	43
1.2.2. L'aire ventrolatérale rostrale du bulbe (ou aire pressive)	45
1.2.3. L'aire ventrolatérale caudale du bulbe (ou aire dépressive)	46
1.3. <i>Les voies efférentes</i>	47
1.3.1. Les efférences parasympathiques	47
1.3.2. Les efférences sympathiques	48
1.4. <i>Fonctionnement du baroréflexe</i>	51
2. REGULATION A LONG TERME OU HUMORALE	55
2.1. <i>Système rénine-angiotensine-aldostérone</i>	55
2.1.1. Description du système rénine-angiotensine-aldostérone	55
2.1.1.1. L'angiotensinogène	56
2.1.1.2. La rénine	57
2.1.1.3. L'angiotensine I	59

2.1.1.4. L'angiotensine II.....	60
2.1.1.5. L'angiotensine III et ses métabolites.....	63
2.1.2. Système rénine-angiotensine et hypertension artérielle.....	63
2.2. <i>La vasopressine (ou hormone antidiurétique)</i>	65
2.2.1. Origine et rôle de la vasopressine.....	66
2.2.2. Implications de la vasopressine dans l'hypertension artérielle.....	69
2.3. <i>Le facteur atrial natriurétique</i>	70
2.3.1. Effets cardiovasculaires et rénaux.....	72
2.3.2. Rôle dans l'hypertension artérielle.....	75
PRESSIION ARTERIELLE ET SYSTEMES CHOLINERGIQUES CENTRAUX.....	77
1. SITUATION DU SUJET.....	77
1.1. <i>Introduction</i>	77
1.2. <i>Effets de la stimulation des centres cholinergiques centraux</i>	79
1.2.1. Acétylcholine et agonistes cholinergiques.....	79
1.2.1.1. Le chat et le chien.....	80
1.2.1.2. Le rat.....	82
1.2.2. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	85
1.3. <i>Origine centrale de la réponse cardiovasculaire cholinergique</i>	88
1.3.1. Le tronc cérébral.....	90
1.3.2. L'hypothalamus.....	94
1.3.3. Les voies spinales.....	95
1.4. <i>Mécanismes périphériques relayant les réponses cardiovasculaires cholinergiques centrales</i>	96
1.4.1. Tonus orthosympathique.....	96
1.4.2. Vasopressine.....	97
1.5. <i>Neurones cholinergiques centraux et hypertension artérielle</i>	99
2. BUT DE NOTRE TRAVAIL.....	102
3. PRESENTATION ET DISCUSSION DES RESULTATS.....	104
3.1. <i>Effets de la stimulation cholinergique centrale sur la fonction cardiovasculaire</i>	104
3.1.1. Effets cardiovasculaires de l'acétylcholine.....	105
3.1.2. Effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	109
3.1.2.1. Réponse cardiovasculaire cholinergique chez le chien.....	110
3.1.2.2. Réponse cardiovasculaire cholinergique chez le rat.....	113
3.1.2.3. Effets de la tacrine sur des vaisseaux isolés.....	116
3.1.2.4. Effets de l'administration d'une dose de 40 mg de tacrine chez le volontaire sain.....	118
3.1.2.5. Effets de l'administration de doses thérapeutiques de tacrine chez le chien éveillé.....	124
3.2. <i>Mécanismes périphériques impliqués dans la réponse cholinergique pressive</i>	126
3.2.1. Tonus sympathique et récepteurs adrénérgiques.....	126
3.2.2. Le neuropeptide Y.....	127
3.2.3. La rénine.....	128
3.2.4. Le facteur atrial natriurétique.....	129
3.2.5. Le système vasopressinergique.....	129
3.3. <i>Effets des systèmes cholinergiques centraux sur le baroréflexe</i>	131
3.4. <i>Récepteurs centraux impliqués dans la réponse cholinergique pressive</i>	137
3.4.1. Récepteurs muscariniques centraux et réponse cholinergique pressive chez le rat.....	138
3.4.2. Récepteurs muscariniques centraux et réponse cholinergique pressive chez le chien.....	140
3.5. <i>Réponse pressive cholinergique et hypertension artérielle</i>	143
3.5.1. Etude in-vivo.....	144
3.5.2. Etudes de liaisons in-vitro ("Binding").....	152
3.5.2.1. Méthodologie.....	153
3.5.2.2. Présentation des résultats.....	154
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	163

Résumé

L'acétylcholine, impliquée dans les processus de mémorisation et mise en cause dans la maladie d'Alzheimer, intervient également dans la régulation centrale de la pression sanguine artérielle (PSA). Au cours de ce travail, nous avons précisé les mécanismes physiopathologiques responsables de son implication dans les mécanismes d'élévation de la PSA et de l'hypertension artérielle, chez le chien, le rat et l'homme.

Chez l'animal normotendu, l'administration centrale ou périphérique d'agents cholinomimétiques (acétylcholine et inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) engendre une augmentation de la PSA, associée à une bradycardie. Les récepteurs cholinergiques impliqués dans l'élévation de PSA sont de type muscarinique puisque cet effet presseur est antagonisé par l'atropine. D'autre part, l'absence de modification après administration intraveineuse de méthylatropine (antagoniste des récepteurs muscariniques périphériques) confirme l'origine centrale de cette réponse pressive. Cette mise en jeu des récepteurs muscariniques centraux se traduit à la périphérie par une augmentation du tonus orthosympathique, révélée par le dosage des catécholamines plasmatiques et l'utilisation d'antagonistes des récepteurs vasculaires α_1 adrénergiques. Le dosage des taux plasmatiques de vasopressine et l'utilisation d'antagonistes des récepteurs vasculaires V_{1A} témoignent également de la libération de vasopressine. Le sous-type de récepteurs muscariniques centraux, impliqué dans la réponse cholinergique pressive est majoritairement de type M_2 chez le rat et M_1 chez le chien. Chez le chien, les récepteurs cholinergiques centraux ne semblent pas impliqués dans l'arc baroréflèxe mais exercent un effet modulateur sur ce dernier.

Chez l'animal hypertendu, la réponse pressive est majorée chez le rat spontanément hypertendu (SH) et minorée chez le chien hypertendu-obèse. D'autre part, chez le rat SH des modifications des récepteurs centraux de type M_1 , en terme d'expression ou d'affinité, semblent être à l'origine de l'hypersensibilité de cette souche aux agents cholinomimétiques.

Chez l'homme, les posologies de tacrine utilisées (40 mg per os) n'ont pas permis de retrouver ces résultats.