

Physiopathologie de la ventilation respiratoire après modulation génétique et pharmacologique du système cholinergique

Type de contenu : Texte

Type de médiation : sans médiation

Type de support : Volume

Titre(s) : Physiopathologie de la ventilation respiratoire après modulation génétique et pharmacologique du système cholinergique : mise en place d'un modèle d'analyse de la ventilation par système de pléthysmographie double chambre / par Aurélie Nervo ; sous la direction d'Éric Krejci et Florian Nachon

Auteur(s) : Nervo, Aurélie (1989-....)

Autre(s) responsabilité(s) : Krejci, Eric (1960-....) (Directeur de thèse)

Nachon, Florian (Directeur de thèse)

Université Sorbonne Paris Cité - Organisme de soutenance

École doctorale Cerveau, cognition, comportement Paris - 996

Université Paris Descartes 1970-2019 - 985

France, Institut de recherche biomédicale des armées - 985

COGNAC-G - Cognition and Action Group Université Paris Descartes (Paris 5) - 981

Editeur, producteur : 2018

Description matérielle : 1 vol. (408 p.) : ill., tableaux ; 30 cm

Note sur la responsabilité : École doctorale : École doctorale cerveau, cognition, comportement (3C) ED 158

Partenaires associés : Université Paris Descartes, Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), Cognition and action group (UM 8257) (Laboratoire)

Note sur l'exemplaire : (BCSSA) Version électronique disponible au format pdf

Note sur les bibliographies et les index : Bibliogr. p. 199-218

Note sur le contenu : En appendice, choix de documents (111 annexes)

Note de thèses et écrits académiques : Reproduction de Thèse de doctorat Neurosciences, neuropharmacologie Sorbonne Paris Cité 2018

Résumé ou extrait : Les intoxications produites par les inhibiteurs de cholinestérases (IChE) comme les composés organophosphorés (OP) ou les carbamates peuvent être létales. Bien que ces intoxications affectent de nombreuses fonctions physiologiques, la mort est généralement provoquée par arrêt

respiratoire. Prévenir les altérations de la respiration est donc la priorité thérapeutique. Les insuffisances respiratoires ont largement été décrites comme provenant de l'inhibition des ChE du système nerveux central (SNC), ce qui perturbe les synapses cholinergiques des centres respiratoires. Cependant, certaines données suggèrent la contribution des ChE périphériques dans ces processus d'altération de la ventilation. Nous avons donc tenté d'établir le rôle de l'inhibition des ChE centrales et périphériques dans les modifications de la respiration induites par les IChE. Grâce à l'utilisation d'un système de pléthysmographie double chambre qui mesure de nombreux paramètres de la ventilation respiratoire avant et pendant les intoxications, nous avons montré que, dans la plupart des intoxications, le développement de longues pauses post inspiratoires (EIP) était une cause majeure de la dépression de la respiration. La comparaison des effets d'IChE (le paraoxon et la physostigmine) qui passent la barrière hémato-encéphalique et ceux d'IChE qui ne la passent pas (pyridostigmine), nous a permis de conforter le schéma classique selon lequel l'inhibition des ChE centrales joue un rôle important dans les altérations de la respiration. Néanmoins, l'analyse des effets des IChE chez des souris pour lesquelles l'AChE a été sélectivement supprimée soit des synapses cholinergiques du SNC (souris PRiMA KO), soit de la jonction neuromusculaire (JNM) (souris Colq KO et AChE1iRR) indique que l'inhibition des ChE périphériques joue un rôle majeur dans les altérations de la ventilation et dans l'apparition des EIP. Nous faisons l'hypothèse que l'inhibition de ces ChE est corrélée à un débordement de l'acétylcholine (ACh) de la JNM à l'origine d'un afflux d'ACh qui atteint les récepteurs périphériques de l'ACh. Nous suggérons que ces récepteurs correspondent à ceux identifiés dans les voies afférentes responsables de l'activation de réflexes tels que les EIP dans des conditions physiologiques ou lors d'inhalation de molécules irritantes. En effet, l'eucalyptol, une molécule qui agit sur les récepteurs des neurones sensoriels et connue pour diminuer les EIP provoquées par les molécules irritantes, diminue aussi de manière significative les EIP produites par les IChE. Physiologiquement, la fixation aux voies afférentes de l'ACh libérée à la JNM est empêchée par deux types de ChE, celles de la JNM d'une part, et celles du sang et des tissus périphériques d'autre part. Les EIP apparaissent lorsque les deux systèmes sont bloqués par les IChE. Pour cette raison, l'apport de ChE exogènes pourrait être administré comme traitement thérapeutique de l'intoxication aux IChE, non pas comme simple épurateur des IChE, mais en vue de l'élimination de l'excès d'ACh neuronale qui pourrait atteindre des récepteurs non synaptiques normalement activés par l'ACh non neuronale.

Intoxications induced by cholinesterase (ChE) inhibitors (ChEIs) like organophosphorus compounds (OPs) or carbamates can be lethal. Although these intoxications affect many physiological functions, death is usually triggered by respiratory failure. Preventing respiratory failure is therefore the immediate therapeutic priority. The respiratory failure has been widely assumed to be due to an inhibition of ChEs in the brain, leading to a perturbation of the cholinergic synapses in the respiratory centers. But some data suggested the contribution of inhibition of peripheral ChEs. We tried to establish the relative roles of central and peripheral ChEs inhibitions in the respiratory failure induced by ChEIs. Using a double chamber plethysmograph to measure various respiratory parameters before and during the intoxications, we found that the development of long "end inspiratory pauses" (EIP) was a major cause of the depressed breathing during most intoxications. Comparing the effects of two ChEIs (paraoxon, physostigmine) which both cross the blood brain barrier with those of a ChEI which does not (pyridostigmine) supported the classical view that inhibition of central ChEs plays a major role in respiratory failure. However, the analysis of the effects of ChEIs on mice in which acetylcholinesterase (AChE) had been selectively deleted from either the central cholinergic synapses (PRiMA KO mice) or from the neuromuscular junction (NMJ) (Colq KO and AChE1iRR mice) indicated that inhibition of peripheral ChEs provokes the alteration of breathing and, more particularly, the development of EIPs. We hypothesize that this role involves a spillover of acetylcholine (ACh) from the NMJ and that the consequent ACh flood reach and

activate peripheral ACh receptors, and we suggest that these receptors are those identified in the afferent pathway of the reflex which triggers EIPs in physiological conditions or when irritants are inhaled. Indeed, eucalyptol, a compound acting on receptors of afferent sensory neurons and known to reduce the EIPs triggered by irritants, strongly reduced the ChEI-induced EIP. In physiological conditions, ACh released at the NMJ is prevented from reaching the afferent pathways by two sets of ChEs, those of the NMJ and those of the blood and peripheral tissues. EIPs appear when both systems are blocked by ChEIs. Thus, in the treatment of ChEIs intoxications, exogenous AChE or butyrylcholinesterase (BChE) used as scavenger of OPs could also serve to clear neuronal ACh which could reach non-synaptic receptors normally activated by non-neuronal ACh.

Sujet - Nom commun : Cholinestérasés -- Toxicologie -- Thèses et écrits académiques

Intoxication aiguë -- Thèses et écrits académiques

Phosphore -- Composés organiques -- Thèses et écrits académiques

Respiration -- Thèses et écrits académiques