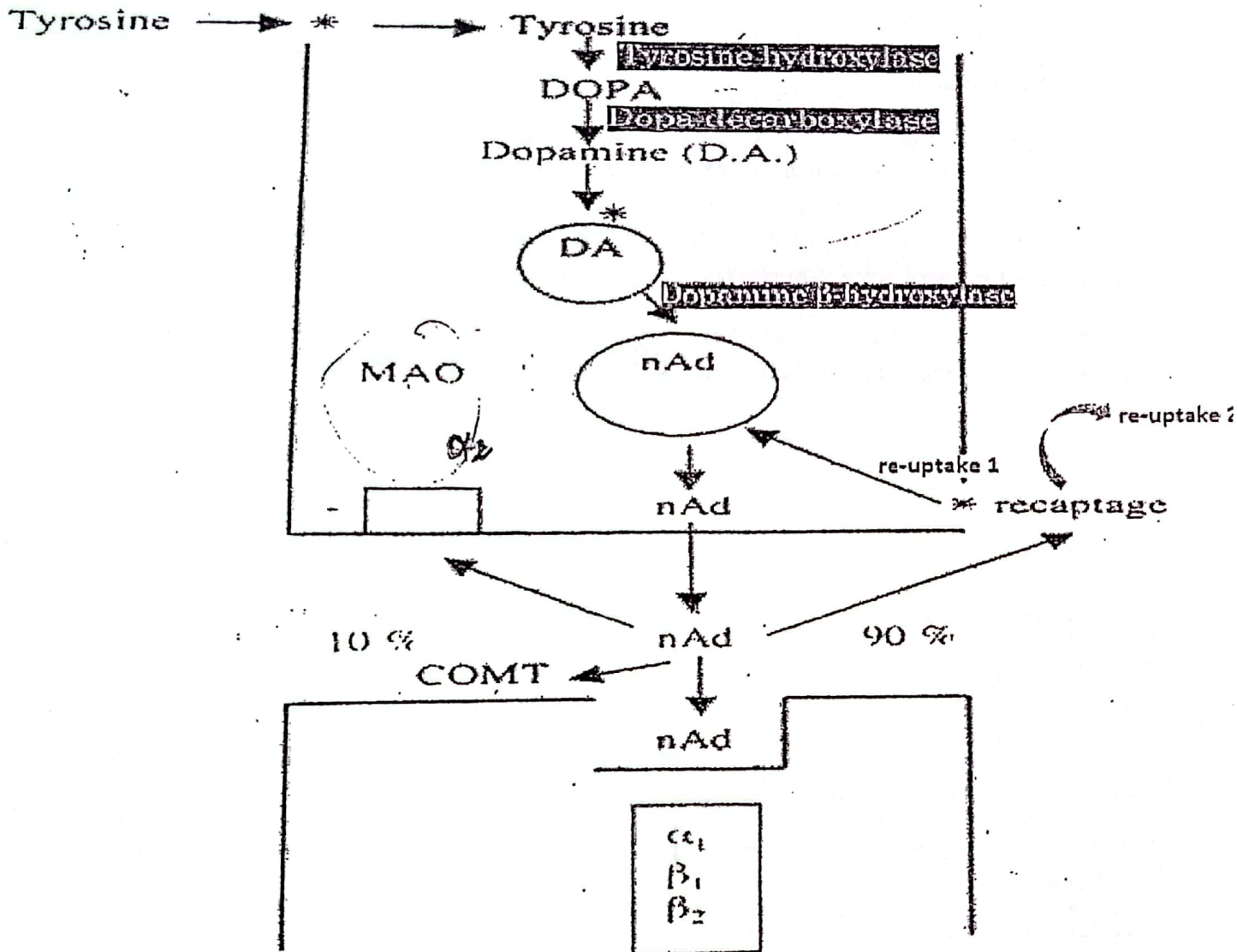


MEDICAMENT DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME III

MEDICAMENTS DU SYMPATHIQUE :

I/ Pharmacologie du médiateur physiologique du sympathique : Noradrénaline

L'ensemble des étapes allant de la synthèse, stockage, libération, action, élimination et dégradation sont résumées avec les enzymes mises en jeu dans le schéma qui suit



A noter que le précurseur qui est la tyrosine (acide aminé apporté par l'alimentation) est incorporé dans la fibre post ganglionnaire par un transporteur actif spécifique. Notons aussi qu'au niveau de la glande medullo-surrénale, la noradrénaline (NA) est méthylée en adrénaline. La tyrosine hydroxylase est l'étape limitante. Elle est soumise à un rétro-contrôle négatif par les concentrations cytoplasmiques de NA. Elle est stimulée en cas de stimulation sympathique chronique.

Les catécholamines (Dopamine, Noradrénaline ou adrénaline) libres présentes dans le cytoplasme (c.-à-d. non incluse dans une vésicule), sont détruites par des enzymes, les mono-amino-oxydases (MAO).

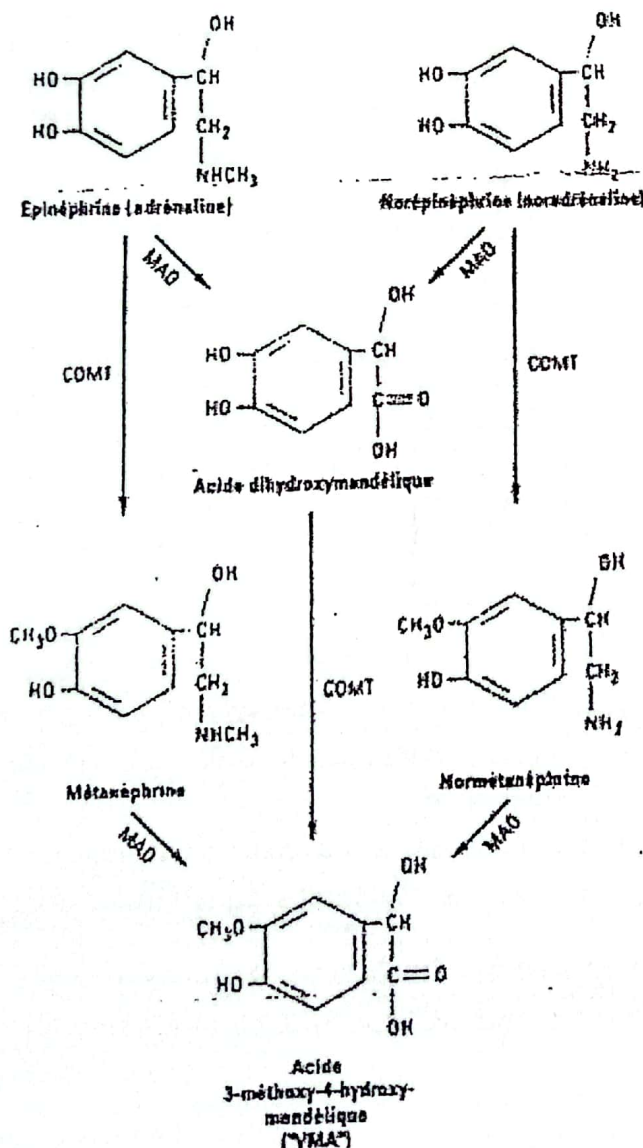
1) Devenir de la noradrénaline après libération

Après libération dans l'espace synaptique (suite à l'arrivée d'un influx nerveux), la noradrénaline stimule les récepteurs adrénergiques post-synaptiques alpha et beta (ce qui provoque l'effet), diffuse dans les espaces extra-synaptiques (re-uptake 2) et y subit une dégradation mais elle est également en grande partie recaptée activement (re-uptake 1) par les terminaisons pré-synaptiques pour y être soit dégradée (monoamine oxydase) soit re-stockée (pour une faible part). De plus, la noradrénaline possède des autorécepteurs situés sur la membrane présynaptique, dont la stimulation freine en général sa propre libération. La noradrénaline disparaît de la fente synaptique soit par recapture (re-uptake 1 et 2) soit par effet catabolique.

2) Catabolisme

Les MAO (mono-amine oxydase) et COMT (catéchol-o-méthyl transférase) 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).

Notons qu'il y a 02 types de MAO : A et B. La MAO A dégrade catécholamines, sérotonine et autre. La MAO B métabolise les catécholamines (dopamine en particulier) mais pas la sérotonine.



3) Neuromodulation et rôle des récepteurs présynaptique

Il existe sur les terminaisons présynaptiques (au niveau du neurone qui libère le neurotransmetteur) des récepteurs qui sont dits récepteurs présynaptiques. Ces récepteurs sont soit stimulés par :

- Le neurotransmetteur libéré par le neurone présynaptique, on parlera alors d'autorécepteurs.
- Ou par un neurotransmetteur autre que celui qu'a libéré par le neurone présynaptique, on parlera alors d'hétéro-récepteurs

Quoiqu'il en soit la stimulation des récepteurs présynaptiques aura pour effet de modifier la libération de la NA par les neurones présynaptiques (soit en l'augmentant ou en la diminuant).

Augmentent la libération de Noradrénaline	angiotensine II, bêta 2 adrénergiques β_2
Diminuent la libération de Noradrénaline	M2 (muscarinique), A2 (adénosine), alpha-2 adrénergiques, récepteurs du neuropeptide Y, des prostaglandines E ₂ , du GABA, etc...

II/ Les récepteurs adrénergiques :

La classification des récepteurs adrénergiques (ou adrénoccepteurs) repose sur l'affinité relative des agonistes et sur la spécificité des antagonistes.

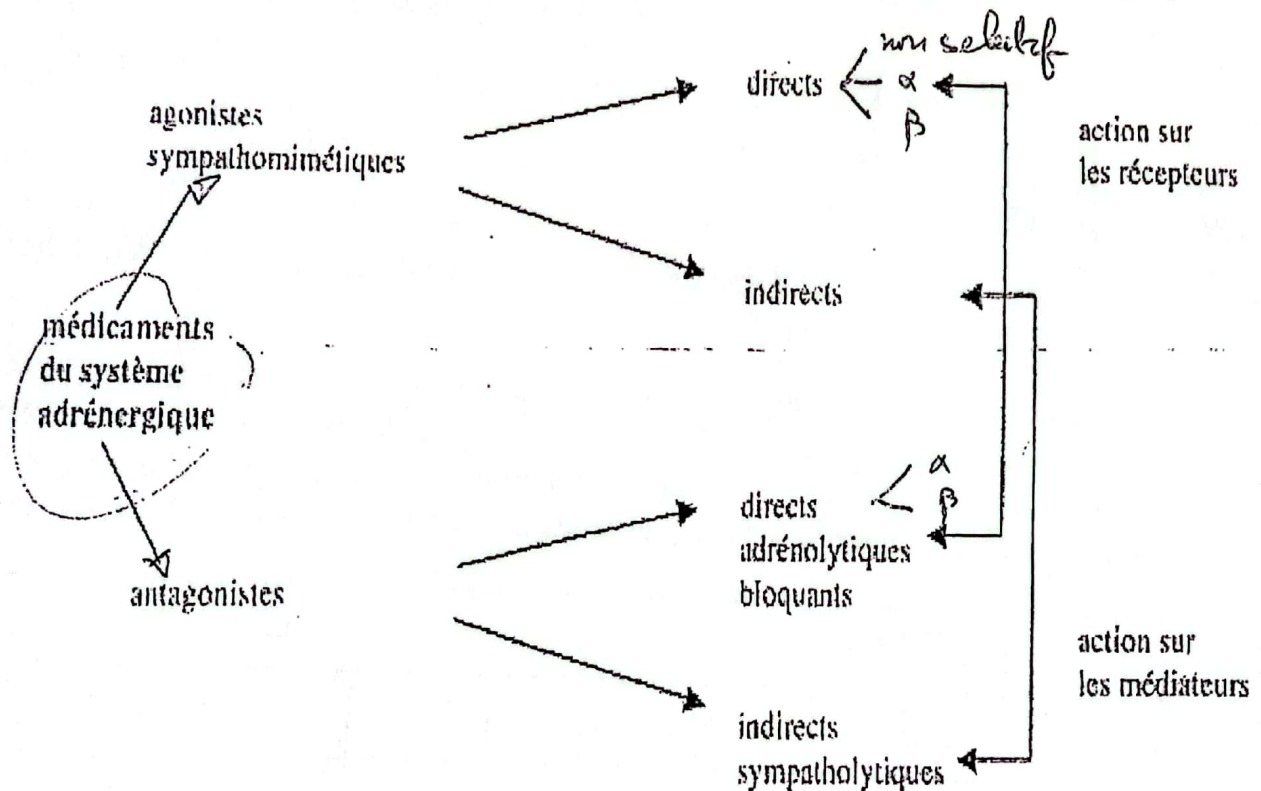
On en distingue deux types : récepteurs α -adrénergiques avec deux sous-types (α_1 et α_2) et récepteurs β -adrénergiques avec trois sous-types (β_1 , β_2 et β_3). Les récepteurs α induisant un effet de type «constricteur» sauf au niveau de l'intestin, et les récepteurs β un effet de type relaxant (sauf au niveau cardiaque). Voici un schéma résumant localisation et effets des différents sous-types de récepteurs :

ALPHA			BETA		
α_1	α_2	α_2	β_1	β_2	β_3
Post synaptique	Pré synaptique	post synaptique	Post synaptique	Post synaptique	Post synaptique
Vaisseaux Cœur Foie SNC	Ubiquitaire	Vaisseaux Plaquettes SNC	Cœur SNC Foie	Bronches Cœur Vaisseaux Muscle lisse	Tissu adipeux Cœur
↓ constrict° ML: • Vaisseau • Bronches • Utérus • Sphincter urethral • Mydriase	↓ Libérat° NA ↓	↓ Agregat° Plq	↓ Chronotrope+ Inotrope+	↓ dilatation ML: Vaisseau Bronches Utérus	↓ lipolyse ↑

III/ classification des médicaments du domaine adrénérurgique :

Le domaine adrénérurgique correspond au système sympathique. Il y a deux types de médicaments dans le domaine adrénérurgique :

- Les agonistes (ou sympathomimétiques): Ils entraînent une stimulation du fonctionnement de la synapse adrénérurgique et peuvent être :
 - o *Directs* : ils se fixent directement sur le récepteur adrénérurgique et l'activent.
 - o *Indirects* : ils n'ont pas d'action directe sur le récepteur mais ils agissent en augmentant la quantité de NA au niveau de la synapse
- Les antagonistes (ou sympatholytiques): ils entravent le fonctionnement de la synapse adrénérurgique et peuvent aussi être:
 - o *Directs* : ils se fixent directement sur le récepteur adrénérurgique mais ne l'activent pas.
 - o *Indirects* : ils diminuent la quantité de NA mise à la disposition de la synapse.



A. Agonistes directs :

La nature des effets d'un agoniste dépend :

- des densités des différents types de récepteurs dans chaque organe
- de ses affinités et efficacités pour chaque type de récepteurs
- de la possibilité d'atteindre par la voie d'administration choisie les organes (passage intestinale et de la BHE).

Sur l'organisme entier, la réponse dépend de l'ensemble de ces effets et de la mise en jeu éventuelle de réflexes homéostatiques.

A.1. Agonistes non sélectifs α et β :

Deux produits figurent parmi ce groupe : il s'agit de l'Adrénaline et la Noradrénaline mais qui diffère par leur profil d'affinité pour les récepteurs adrénergiques.

En effet, l'Adrénaline présente une affinité identique pour les différents types de récepteurs adrénergiques, par contre la NA a une plus grande affinité pour les récepteurs alpha puis une affinité moindre pour les récepteurs bêta-1 alors que l'affinité la plus faible est celle pour les récepteurs bêta-2.

Ils sont principalement utilisés comme traitement d'urgences ou sont mis à profit les effets de vasoconstriction et de stimulation cardiaque qu'ils entraînent. Ils sont utilisés par :

- Iv (adrénaline ou noradrénaline) dans les cas de :
 - Arrêt cardiaque
 - Choc anaphylactique, hémorragique ou traumatique
- Im, sc (adrénaline) : dans les cas de choc anaphylactique

L'adrénaline est aussi utilisée en association aux anesthésiques locaux car la vasoconstriction localisée qu'elle provoque au site d'administration de l'anesthésique local permet de ralentir de l'absorption de ce dernier favorisant ainsi son effet local

A.2. Agonistes alpha-adrénergiques :

a) Agonistes sélectifs α_1 :

- Décongestionnant nasal (vasoconstricteur) et Mydriatique : Phényléphrine et Naphazoline
- Hypotension orthostatique sévère (vasoconstriction) : Midodrine
- Psychostimulant non-amphétaminiques

b) Agonistes sélectifs α_2 :

Au niveau central, ils diminuent la libération du médiateur dans le centre vasopresseur, donc le tonus vasopresseur. Ce sont des antihypertenseurs mais de troisième choix en raison de leurs effets indésirables pouvant être sévères (sédation, dépression). L' α -métyldopa peut causer de plus anémies hémolytiques et hépatites. Il est parfois encore employé dans les hypertensions au cours de la grossesse. La clonidine est aussi utilisée comme antihypertenseur central et présente les mêmes inconvénients.

A.3. Agonistes bêta-adrénergiques :

a) Agonistes β_1 et β_2 :

L'isoprénaline a un métabolisme assez rapide, par les mêmes voies que les catécholamines. Elle est utilisée en urgence comme cardiostimulant (dans le bloc auriculo-ventriculaire et les bradycardies extrêmes pour ses effets chronotrope et dromotrope positifs). Elle présente aussi une autre indication dans l'asthme, comme bronchodilatateur au cours de la crise mais on lui préfère des agonistes β_2 plus spécifiques

b) Agonistes Bêta-1 sélectifs

Tous les médicaments qui stimulent les récepteurs β_1 ont des effets cardiaques : ils augmentent la contractilité myocardique (effet inotrope positif), donc le débit cardiaque, sans modifier les résistances périphériques ; ils entraînent des risques de troubles du rythme par l'augmentation de l'excitabilité (effet bathmotrope positif). type : dobutamine
Ils ne présentent pas d'intérêt thérapeutique majeur par rapport à l'isoprénaline
Xamotérol et dénopamine entraînent surtout vasodilatation des coronaires.

c) Agonistes Bêta-2 sélectifs

Leur chef de file est le Salbutamol ^{VENTOLINE}. Ces produits conservent une action bronchodilatatrice et utéro-relaxante d'intérêt thérapeutique et aux doses usuelles ont peu d'effets d'activation des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques qui limitent l'emploi des agonistes β -adrénergiques non sélectifs. Ils sont donc utilisables dans le traitement de la crise d'asthme et dans le traitement préventif des accouchements prématurés et des hypercinésies lors du travail.

* Produits indiqués dans l'asthme

• Action brève

- Aérosol (salbutamol, terbutaline, fénotérol, pirbutérol)
- Poudre (salbutamol, terbutaline)

• Action prolongée

- Poudre : (formotérol, salmétérol)
- LP (Terbutaline, bambutérol)
- Injectables (Salbutamol, terbutaline)

* Produit Utéro-relaxant : Ritodrine

B. Agonistes indirects :

Ce sont des substances augmentant la quantité de médiateur mise à la disposition de la synapse adrénergique. On ne fera que les citer car ils n'ont pas d'action spécifique à la transmission adrénergique.

1. inhibiteur de phosphodiesterase : Potentialisation de la signalisation associée au récepteur (AMPc augmenté). La théophylline est utilisée comme bronchodilatateur dans l'asthme
2. Inversion des transporteurs de recapture (éphédrine, tyramine, amphétamine)
3. Inhibition des transporteurs de recapture (imipraminiques et cocaïne)
4. Inhibition du catabolisme (IMAOs et ICOMTs)

C. Antagonistes directs :

C.1 Antagonistes alpha-adrénergiques :

a) alpha-adrénolytiques Non sélectifs (α_1 et α_2)

Phentolamine : fut utilisé comme antihypertenseur

b) Alpha-1 bloquants (vasculaire)

Les alpha-bloquants post-synaptiques réduisent le tonus vasoconstricteur sympathique : leur utilisation pour le traitement de l'hypertension artérielle apparaît donc particulièrement logique sur le plan pharmacologique. L'antihypertenseur de référence dans cette classe est la prazosine, en particulier sous une forme à libération prolongée.

Ils sont utilisés dans les troubles de la motilité vésicale induits par l'adénome de la prostate.

3) α_2 Alpha-2 bloquants (neuronale, pré-synaptique)

Seule la yohimbine est commercialisée. Elle est utilisée dans le traitement de certaines impuissances (pour son effet vasodilatateur) et des hypotensions orthostatiques (car son action présynaptique facilite la libération de la noradrénaline lors de la stimulation sympathique lors du passage en position debout).

C.2. Antagonistes bêta-sélectifs ou β -bloquants :

Propriétés:

1- Sélectivité relative bêta-1 – bêta-2 (cardiosélectivité): certains produits (exp. Métoprolol) présente une affinité supérieure pour les récepteurs β_1 ; ils sont dits « cardiosélectifs ». Leurs effets sur les muscles lisses sont relativement moins importants.

Etant donné que certaines indications sont liées aux récepteurs β_1 et certains effets indésirables aux récepteurs β_2 , ceci peut être parfois un avantage.

Toutefois, il ne s'agit que d'une sélectivité qui disparaît lorsque les posologies augmentent et l'intérêt de cette caractéristique ne doit pas être surestimé. Par précaution, tous les β -bloquants sont contre-indiqués chez les asthmatiques

2- Stabilisation de membrane : (propranolol)

Cet effet n'est en rien lié aux actions sur les récepteurs adrénergiques. Il consiste en une inhibition des échanges ioniques transmembranaires et se traduit par une action anesthésique locale (pouvant être retrouvée au niveau de la cornée après application de collyre bêta-bloquant) et des effets myocardiques analogues à ceux de la quinidine (d'où son appellation d'effet "quinidine-like") réduisant l'automatisme, la conduction et la force de contraction du myocarde. Le propranolol est à cet égard le plus actif. L'effet stabilisant de membrane s'ajoute aux effets bêta-bloquants : il peut paraître bénéfique en majorant l'activité antiarythmique. En fait, il est quasiment inexistant aux doses thérapeutiques habituelles.

3- Agoniste partielle : pindolol

Certains bêta-bloquants présentent ce qu'il a été convenu d'appeler une activité intrinsèque bêta-stimulante : lorsqu'ils se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques pour les bloquer, certains bêta-bloquants sont capables d'y exercer un effet bêta-agoniste partiel. En thérapeutique, cette activité agoniste partielle peut présenter un intérêt.

Indications thérapeutiques

HTA, Insuffisance coronaire, Insuffisance cardiaque
Hyperthyroïdie, glaucome.

Contre-indications

- Asthme.
- Bradycardie sinusale importante
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré.

D. Antagonistes indirects :

Ils diminuent la quantité de médiateur dans la synapse adrénergique

1) blocage de la synthèse

- inhibiteur spécifique de la tyrosine-hydroxylase (α méthyltyrosine: réactif pharmacologique)
- inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (carbidopa utilisé dans la maladie de Parkinson)

2) inhibition de la libération

Ils entraînent une hypotension orthostatique marquée avec perte des réflexes de posture, donc dangereuse. Parmi eux, des antihypertenseurs (guanéthidine, ...) mais qui ont été abandonnés à cause d'effets indésirables graves. La guanéthidine agit par blocage des canaux Na au niveau présynaptique ce qui inhibe le potentiel d'action nécessaire à la libération des granules de stockage de NA

3) déplétion des granules de stockage

La réserpine fut utilisée pour traiter la HTA mais es abandonnée en thérapeutique. Elle empêche l'inclusion des médiateurs dans les vésicules de stockage ce qui entraîne leurs dégradation au niveau cytoplasmique. L'action porte aussi sur les neurones centraux dopaminergiques et sérotoninergiques

4) faux transmetteur passif

Substances qui se substituent au médiateur et sont pourvues d'affinité mais non d'efficacité pour les récepteurs adrénergiques.

L'octopamine se forme au cours des traitements par les IMAO. Cette formation peut être à l'origine de chutes de tension par diminution du tonus vasopresseur.