

LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

BERRICHI

1. Définition
2. Système nerveux autonome: Rappels
3. Les différentes classe de médicaments du système nerveux autonome et leurs cibles
 - A. Le système orthosympathique
 - B. Le système parasympathique
4. Sympathomimétiques
5. Sympatholytiques

1. Définition

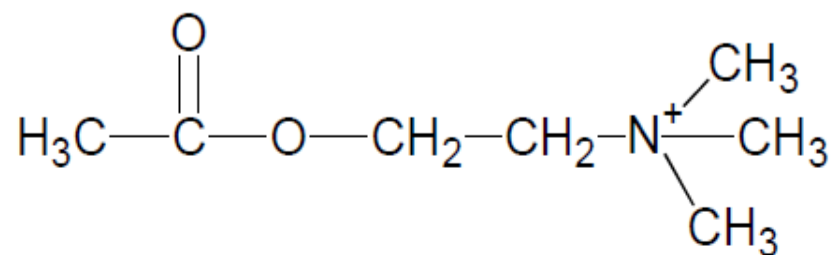
- **Contrôle Involontaire:** Le SNA gouverne les fonctions corporelles sans effort conscient, notamment le rythme cardiaque, la digestion, la respiration, etc.
- **Deux Branches:**
 - **Système Nerveux Sympathique:** "Fight or Flight" prépare le corps au stress ou aux urgences (augmentation du rythme cardiaque, de la vigilance).
 - **Système Nerveux Parasympathique:** "Rest and Digest" conserve l'énergie, ralentit le rythme cardiaque, favorise la digestion.

2. Rappels

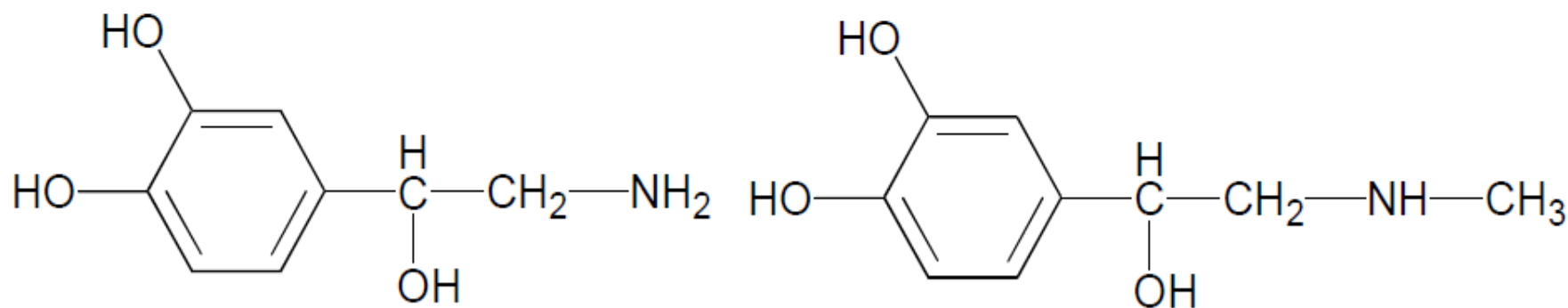
- Les neurones, après un potentiels d'action libèrent des neurotransmetteurs → récepteurs sur les membranes des cellules effectrices → l'effet crédité à l'innervation spécifique.
 - L'agoniste → mime les effets du neurotransmetteur.
 - L'antagoniste n'a pas d'effet → empêche l'agoniste ou le neurotransmetteur d'agir.

- Le système nerveux autonome a trois grandes composantes :
 - Le système sympathique: utilise la noradrénaline comme neurotransmetteur dans toutes les synapses, sauf dans les relais ganglionnaires où le neurotransmetteur est l'acétylcholine.
 - Le système parasympathique: l'acétylcholine comme neurotransmetteur tout au long de la chaîne de neurones qui le constitue.
 - Les glandes surrénales: secrètent de l'adrénaline et un peu de noradrénaline

La figure 1 représente les structures des médiateurs du système nerveux autonome et de l'adrénaline.



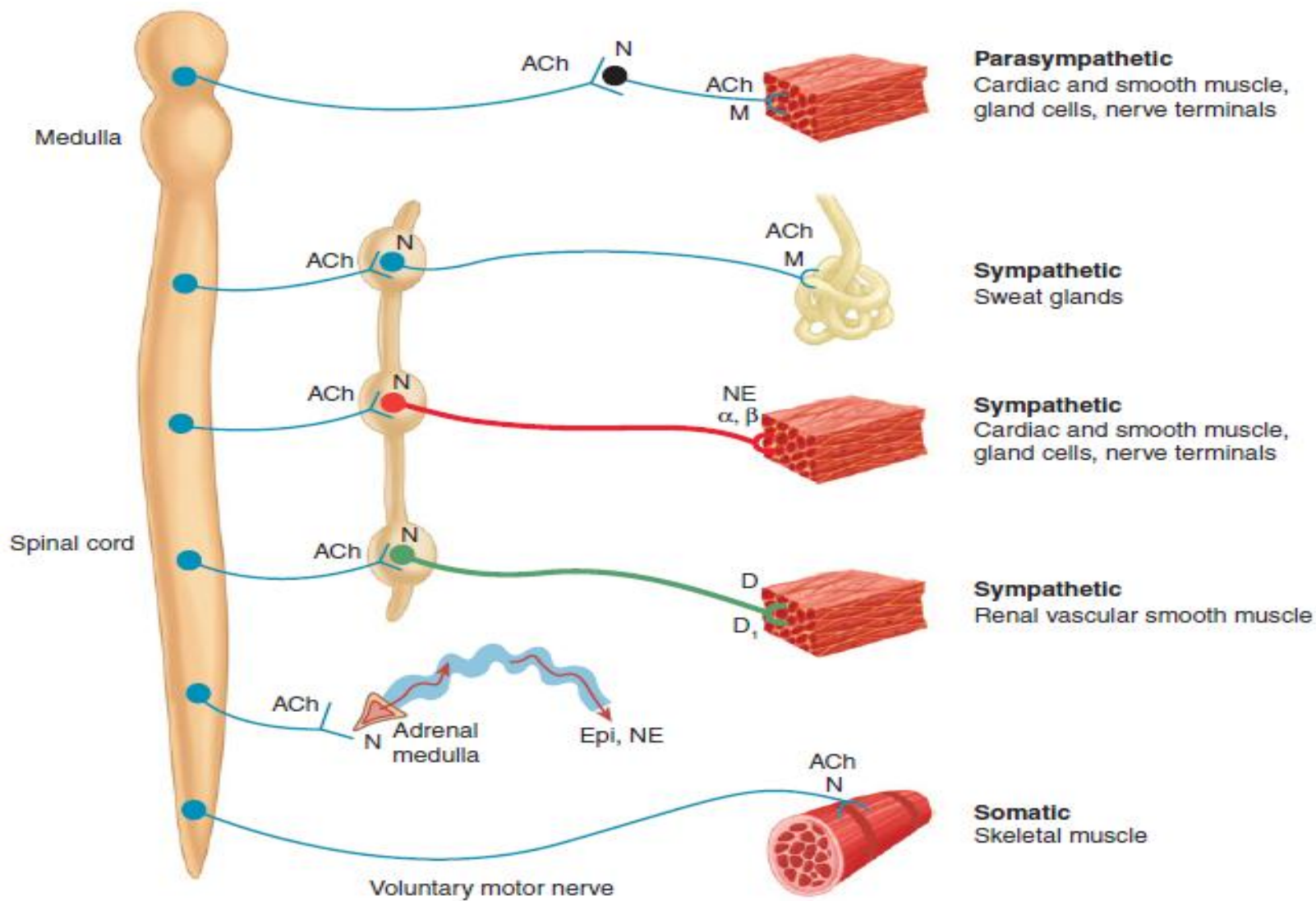
Acétylcholine



Noradrénaline

Adrénaline

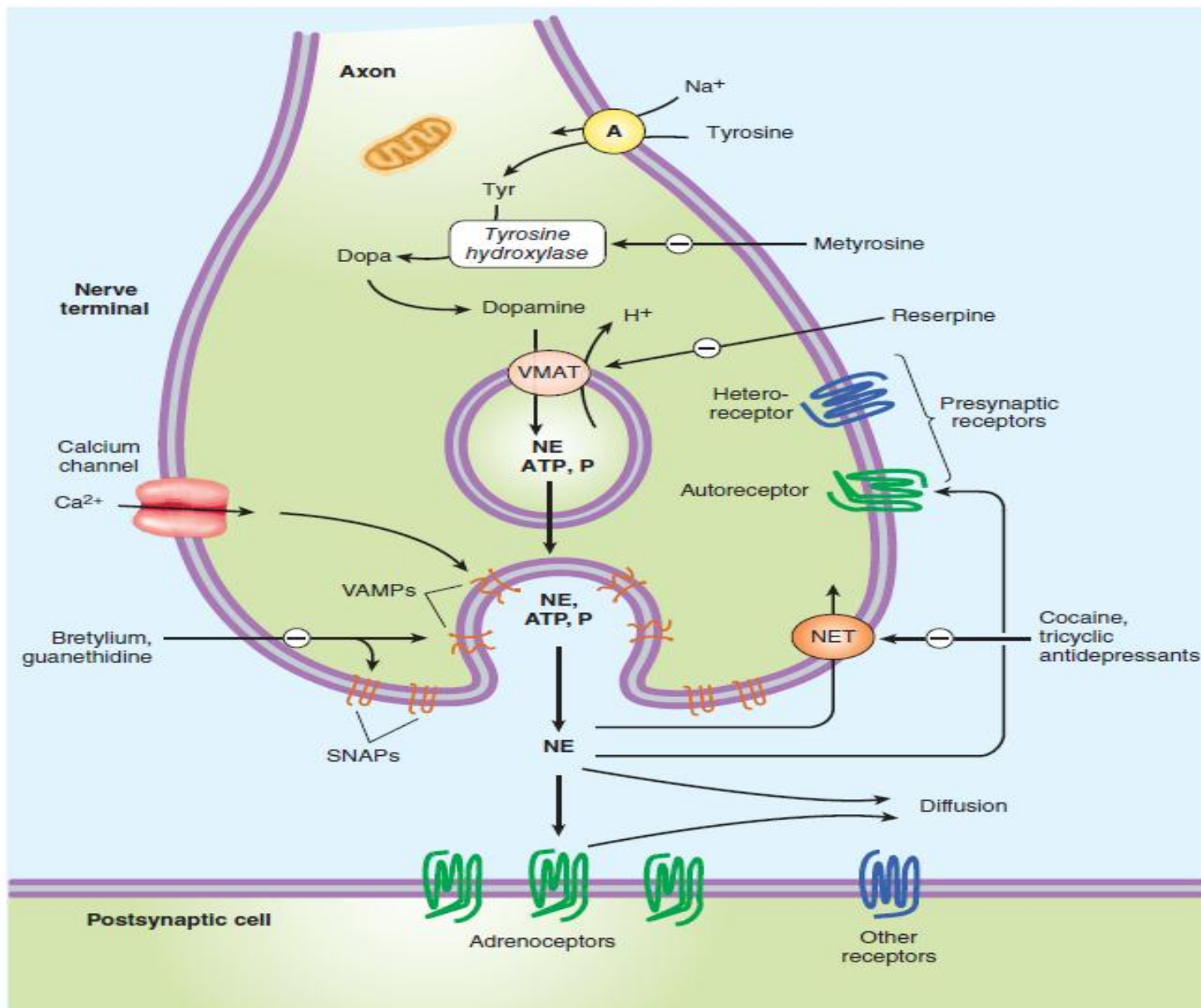
- NB: un organe innervé par les deux systèmes, orthosympathique et parasympathique, présentent des réponses opposées lorsqu'il organe reçoit une double stimulation et Le fonctionnement physiologique de tels organes est le fruit d'une balance entre ces deux systèmes. Toute altération de cette balance donne lieu à des pathologies.



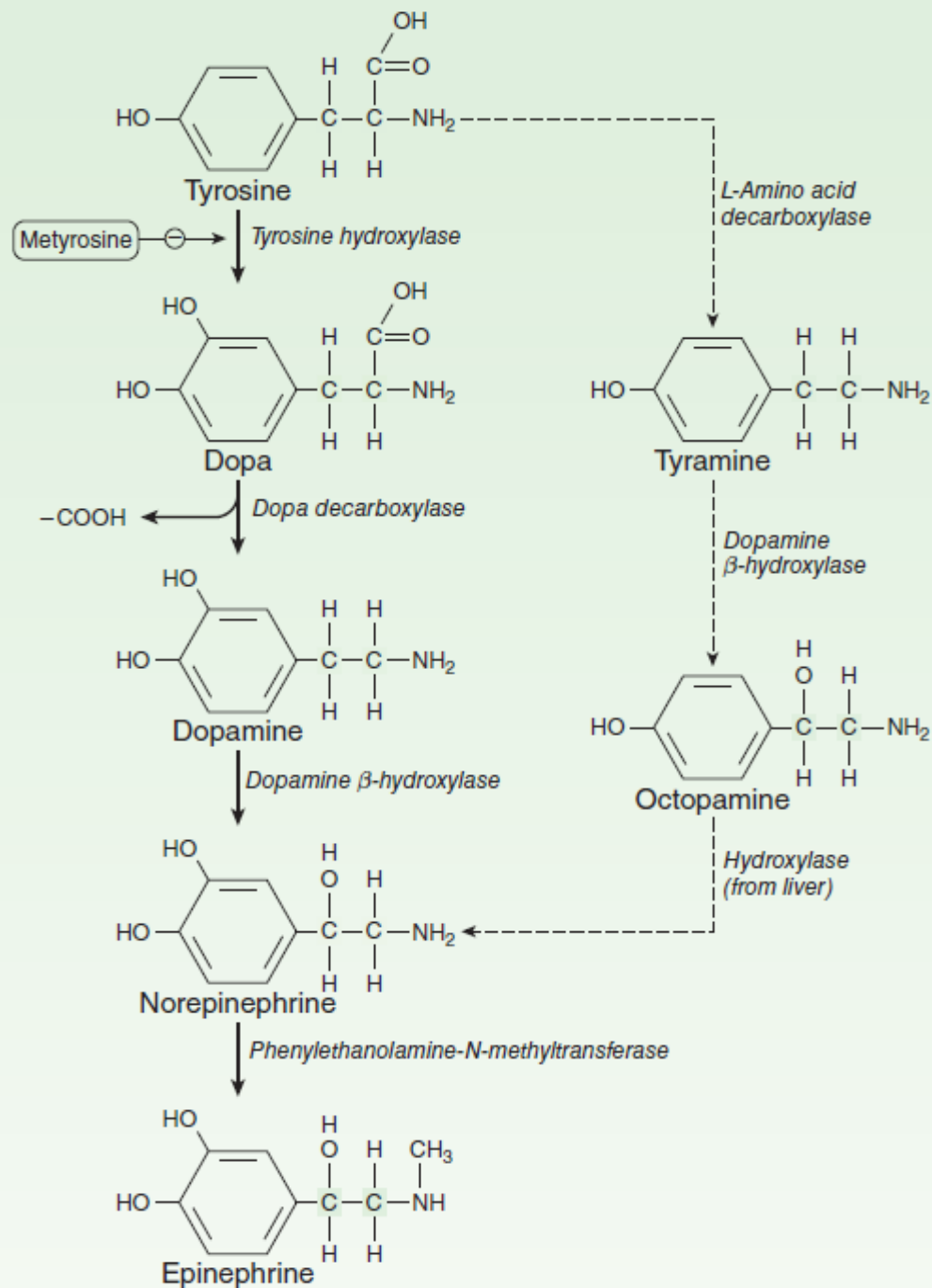
3. Les différentes classe de médicaments du système nerveux autonome et leurs cibles

A. Le système orthosympathique

- Les substances qui miment les effets du système orthosympathique sont appelés *sympathomimétiques*.
- Les substances qui inhibent ou bloquent les effets de ce système sont appelés *sympatholytiques*.



the vesicle-associated transporter (VAT), VAMPs, vesicle-associated membrane proteins
 SNAPs, synaptosome-associated proteins



- Les *récepteurs adrénergiques* sont de deux types : α et β . Chacun de ces types de récepteurs comporte des sous-types : α_1 et α_2 ; β_1 , β_2 , et β_3

B. Le système parasympathique

- Les substances mimant les effets de la stimulation du système parasympathique sont appelées médicaments
- Les substances qui inhibent ou bloquent les effets du système parasympathique sont appelées médicaments *parasympatholytiques* ou *cholinolytiques*

- On distingue deux types de *récepteurs de l'acétylcholine* : les récepteurs *muscariniques* et les récepteurs *nicotiniques*.
- Des récepteurs muscariniques et nicotiniques sont distribués dans le système nerveux central.
- En périphérie, les récepteurs ganglionnaires sont nicotiniques et les récepteurs des jonctions neuro-effectrices sont muscariniques.

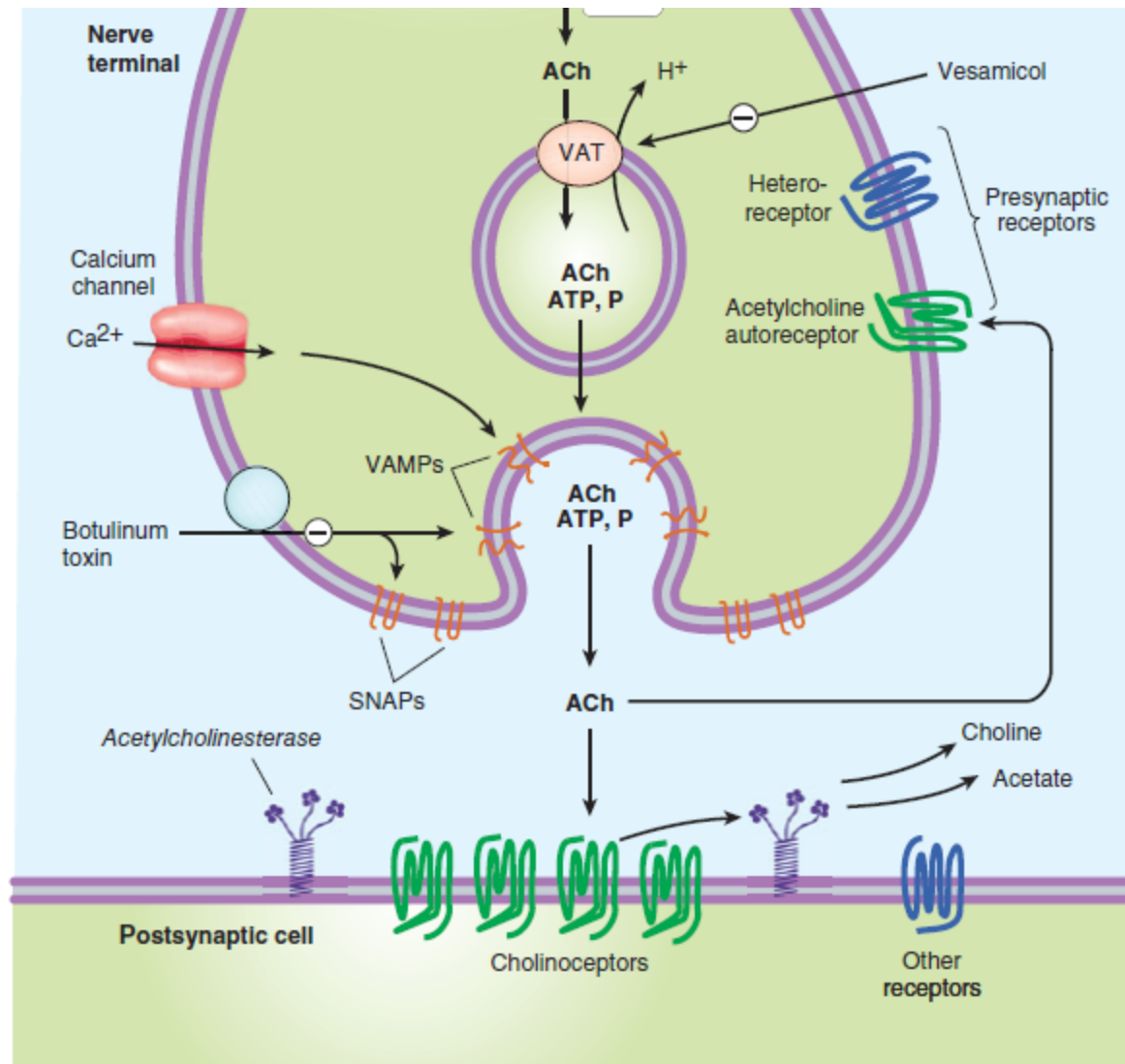
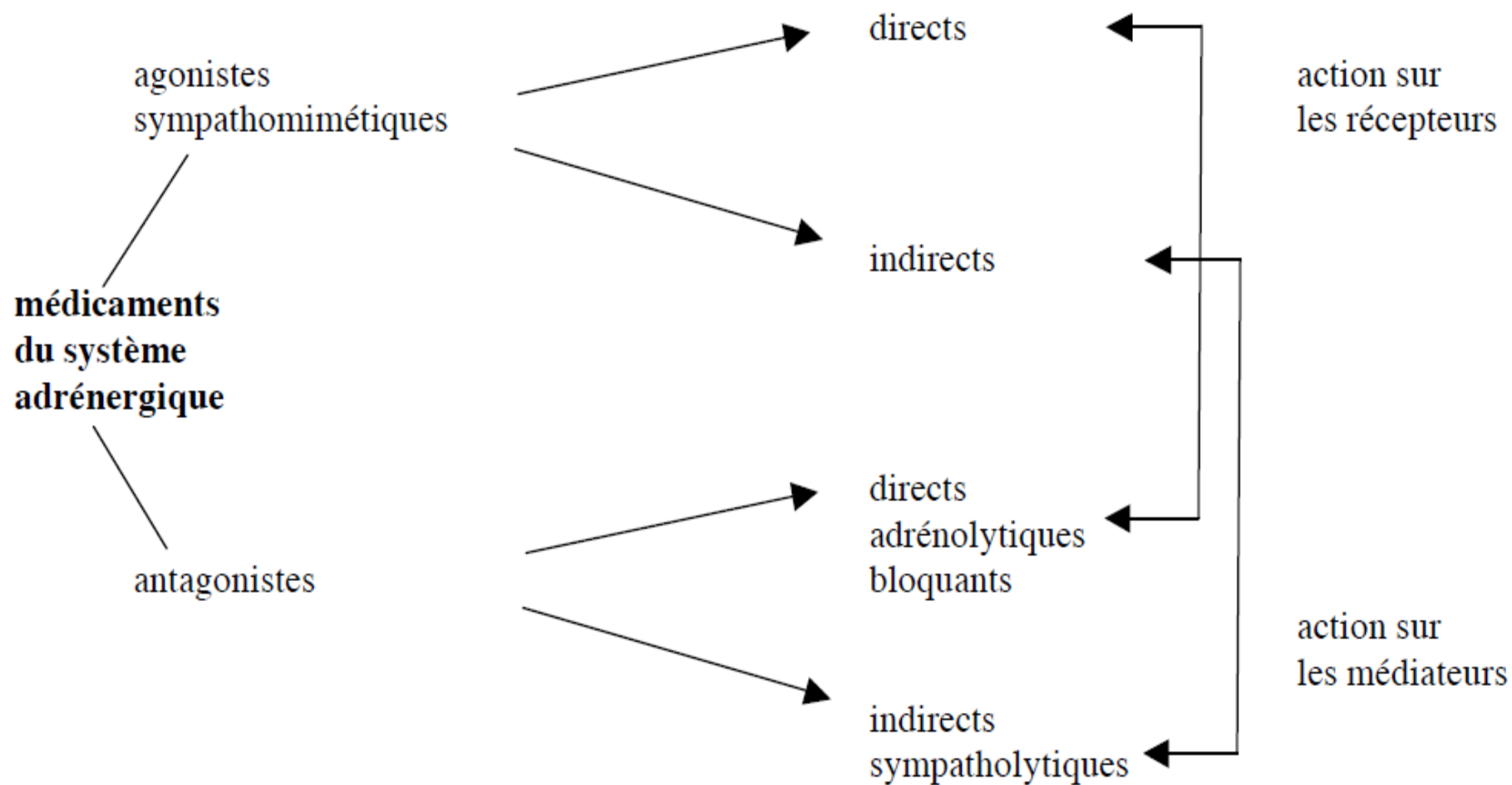


FIGURE 6-3 Schematic illustration of a generalized cholinergic junction (not to scale). Choline is transported into the presynaptic nerve terminal by a sodium-dependent choline transporter (CHT). This transporter can be inhibited by hemicholinium drugs. In the cytoplasm, acetylcholine is synthesized from choline and acetyl-CoA (AcCoA) by the enzyme choline acetyltransferase (ChAT). Acetylcholine is then transported into the storage vesicle by a second carrier, the vesicle-associated transporter (VAT), which can be inhibited by vesamicol. Peptides (P), adenosine triphosphate (ATP), and proteoglycan are also stored in the vesicle. Release of transmitter occurs when voltage-sensitive calcium

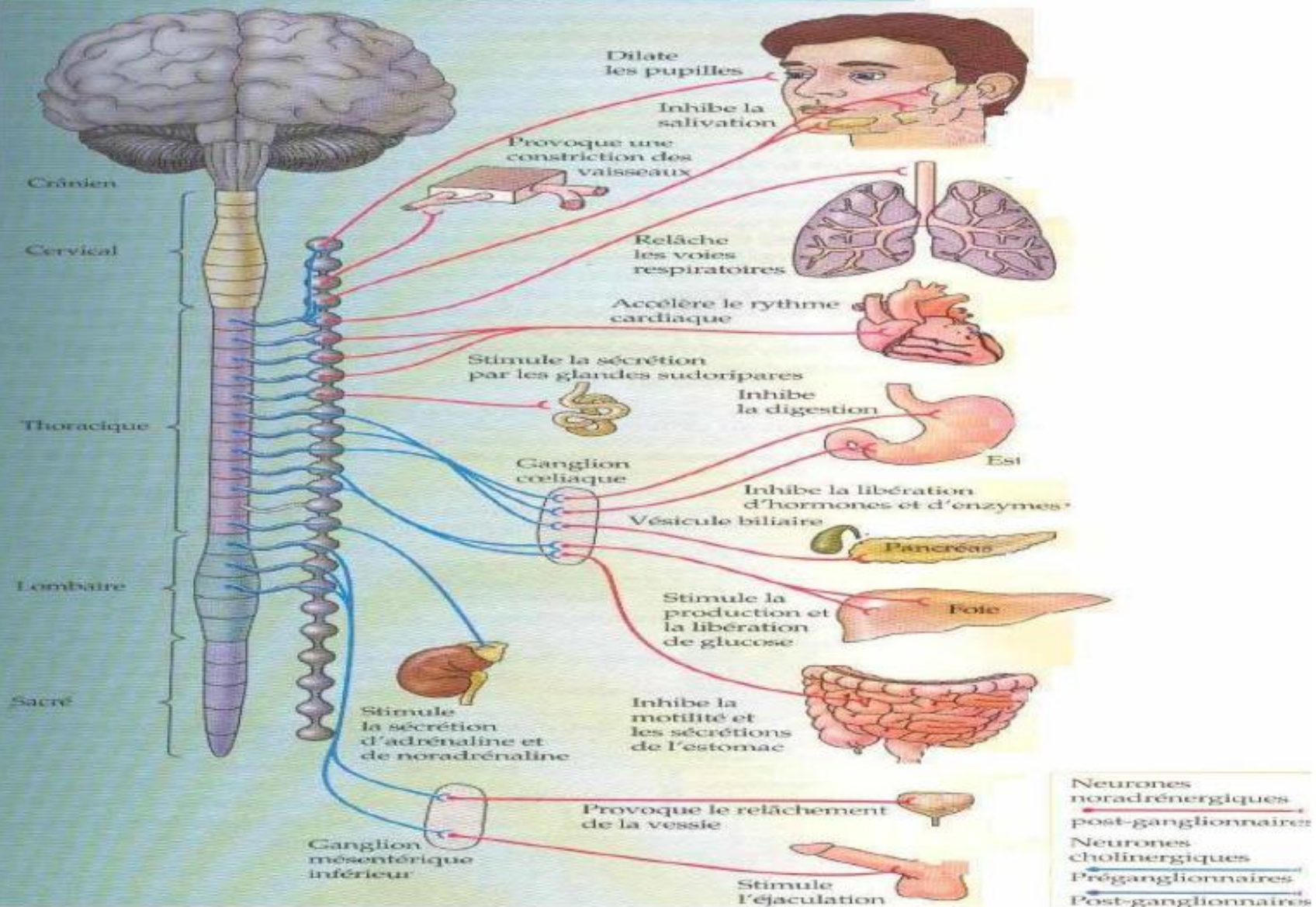


III. Agonistes ou sympathomimétiques

- L'adrénaline et la noradrénaline sont 2 agonistes endogènes (physiologiques) des récepteurs adrénergiques.
- Les principales actions résultant de la stimulation des récepteurs adrénergiques figurent dans le tableau:

Organe	Orthosympathique	
	Effet	Récepteur
Coeur	- tachycardie - ↑ force contraction - ↑ vitesse conduction - ↑ excitabilité	β_1
Vaisseaux	- dilatation - constriction - ↑ pression art.	β_2 α_1
Muscles lisses (ML)	- contraction des sphincters - bronchodilatation - relâchement ML intestin, vessie	α_1 β_2 β_2, α_1
Oeil	- mydriase	α_1
Sécrétions		

Système sympathique



A. Direct

1 .L'adrénaline

Actions sur la pression artérielle:

- dépendent de la dose: Aux doses fortes augmente rapidement la PA (α_1)
- A doses faibles: c'est l'effet de stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques vasculaires qui est prépondérante → relaxation → la PA diminue.

- **Actions sur le cœur**
 - effet chronotrope, inotrope, bathmotrope positif (β_1).
- **Actions sur les muscles lisses non vasculaires**
 - Bronchodilatation par action sur des récepteurs β_2 -adrénergiques
 - D'une façon générale, elle relâche le tractus gastro-intestinal (idem).
 - l'utérus (récepteurs β_2 -adrénergiques) dépend de la phase du cycle ou de celle de la gestation.
très utéro-relaxante en fin de grossesse et pendant l'accouchement : effet tocolytique

- **Effets métaboliques.**

- ↗ glycémie par stimulation de la glycogénolyse hépatique, diminution de l'insulinosecrétion pancréatique et inhibition de l'utilisation périphérique du glucose (beta2)
- Elle a une action lipolytique (beta3)
- .

- **Pharmacocinétique.**

- L'adrénaline est détruite par le suc gastrique. Elle est métabolisée dans le foie (conjugaison et oxydation).
- Éliminée par voie urinaire surtout sous forme métabolisée par la COMT et la MAO
- l'élimination urinaire de catécholamines non métabolisées (phéochromocytome)

- **Utilisations thérapeutiques :**
 - Traitement de la crise d'asthme,
 - prolongation des effets des anesthésiques locaux
 - Traitement de l'arrêt cardiaque et d'états de chocs et de collapsus,
 - Traitement du glaucome chronique à angle ouvert.
 - Traitement du choc cardiovasculaire

2. La noradrénaline

- 10 à 20 % des catécholamines secrétées normalement par des glandes surrénales
- Doses faibles ou moyennes ne stimule pratiquement que les récepteurs α -adrénergiques

- **Effets cardiovasculaires**

- ↑ **PA** systolique et diastolique

- Le débit cardiaque reste inchangé
 - Les résistances périphériques augmentent en conséquence d'une vasoconstriction généralisée (bradycardie réflexe)

- **Autres effets**

- hyperglycémies et des hyperlipidémies
 - contracte l'utérus

- **Pharmacocinétique**

- Elle n'est pas résorbée sous forme active par voie orale
- Élimination urinaire sous forme métabolisée par la COMT et la MAO

- **Utilisations thérapeutiques**

- parfois employée en perfusion dans le traitement du choc ou collapsus cardiovasculaire.

3. Les autres médicaments

α -mimétiques directs

- Ils ont été subdivisés en alpha 1 et 2 selon leurs affinités différentes pour divers agonistes et antagonistes.

alpha 1	alpha 2
Haute affinité pour la methoxamine (agoniste) la prazosine (antagoniste)	haute affinité pour la clonidine (agoniste) la yohimbine et le piperhexane (antagonistes)
Couplage G protéine $\Rightarrow$ phospholipase C : production d'Inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycerol	Couplages — G protéine inhibitrice de l'adénylcyclase : l'AMPc diminue — échangeur Na-H — canaux calciques

3. Les autres médicaments α -mimétiques directs à effets α_1

la phényléphrine, la méthoxamine, la midodrine

+ sélective des récepteurs α -adrénergiques que la noradrénaline

mêmes actions que la NA mais elles sont plus longues et – efficace

- Indications: Ils sont actuellement utilisés en thérapeutique essentiellement comme agents vasoconstricteurs locaux.

- à effets α_2

Effet thérapeutique due à l'action centrale →

↘ la libération du médiateur dans le centre vasopresseur, donc le tonus vasopresseur.

clonidine (CATAPRESSAN®)

4. Les médicaments α -mimétiques indirects

médicaments agissent indirectement:

augmentation de la libération du médiateur:

Tyramine, éphédrine et pseudo-éphédrine
(décongestionnant nasal),

- La seule famille de médicaments présentant un
réel intérêt médical sont les amphétamines

Mécanisme: stimuler la libération de noradrénaline
à partir de ses sites de stockage

inhibition du recaptage

Cocaïne, antidépresseurs tricycliques

inhibition de la dégradation

Ce sont les inhibiteurs des enzymes du catabolisme du médiateur

inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO),

IMAO-A: moclobemide, IMAO-B: selegeline

inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT: entacapone)

5. Les agonistes β -adrénergiques:

- β -stimulants ou β -mimétiques, ces substances sont dénuées de toute propriété agoniste α -adrénergique.
- En revanche, certaines sont dites non sélectives, parce qu'elles sont reconnues et stimulent les récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques alors que d'autres sont sélectives des récepteurs β_2 -adrénergiques.

L'isoprénaline ou isoprotérénol:

- Non sélective mais $\beta_1++\beta_2$
- vasodilatatrice et diminue donc la pression artérielle
- inotrope, bathmotrope, chronotrope et dromotrope positive.
- broncho-dilatatrice
- utéro-relaxante (action tocolytique)

indications: des troubles lents du rythme cardiaque
l'insuffisance cardiaque aiguë,
le choc cardiovasculaire
le traitement de la crise d'asthme

Sympathomimétiques directs à effets β_1

effets cardiaques prédominant: dobutamine

- Ils augmentent la contractibilité 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).

Les agonistes sélectifs des récepteurs β 2-adrénergiques

- Leur chef de file est le Salbutamol
- 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.
- le traitement de la crise d'asthme et dans le traitement préventif des accouchements prématurés

Les effets indésirables des agonistes β -adrénergiques

- Tachycardie
- crise d'angine de poitrine
- Hyperglycémie

5. Sympatholytiques

- **Antagonistes:** Substances qui diminuent ou suppriment la stimulation des récepteurs adrénergiques et par suite, les effets de celle-ci.

Antagonistes directs ou adrénolytiques:

Adrénolytiques : substances pourvues d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs adrénergiques. Ce sont des antagonistes de compétition ou « bloquants ».

Adrénolytiques α ou α bloquants

Les antagonistes α non sélectifs ne sont plus utilisés comme la phénoxybenzamine

- **A. α_1 bloquants:**

bloquent les récepteurs α_1 postsynaptiques de la synapse neuro-effectrice de l'orthosympathique

Cardiovasculaire: vasodilatation donc baisse des résistances périphériques et baisse de la tension artérielle $\longrightarrow$ diminution du retour veineux et du débit cardiaque.

- indications sont l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque

Prazosine, urapidil

- Prostate: relaxation des muscles lisses

Indication : adénome de la prostate

Alfuzosine, doxazocine, prazosine, tamsulosine

B. α_2 bloquants:

Substances qui bloquent les récepteurs α_2 présynaptiques et postsynaptiques.

Les effets sont centraux (excitation, vertiges,) et périphériques (vasodilatation pelvienne).

Le type est la yohimbine,

C. $\alpha_{1,2}$ bloquants:

Substances unissant les deux blocages. Les effets vasculaires superposent vasoconstriction et vasodilatation selon les territoires, plus le réflexe cardiaque β

Les indications sont la maladie de Raynaud, la sénescence et les troubles de l'érection.

Dihydroergotoxine, Moxisylyte, nicergoline

- *Adrénolytiques β ou β bloquants*

Les substances bêta-bloquantes

Non sélectifs (beta-1 et 2)		Sélectifs beta 1	
Avec ASI*	sans ASI	avec ASI	sans ASI
Oxprenolol Pindolol Alprenolol Penbutolol	Propranolol Timolol Nadolol Carvedilol Sotalol Labetalol	Acebutolol° Celiprolol	Atenolol° Metoprolol Bisoprolol Nebivolol
		° le plus vendu en France (Sectral*)	°le plus vendu dans le monde

*ASI : activité sympathomimétique intrinsèque

- une classe majeure au sein de la pharmacopée de part leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire : hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque.

Mode d'action

- Bloquent les recepteurs β_1 et β_2
- L'effet thérapeutique $\rightarrow$ blocage des récepteurs $\beta_1 \rightarrow \searrow$ du tonus sympathique cardiaque
- Chronotrope, dromotrope, bathmotrope et inotrope négative $\rightarrow \searrow$ consommation du O_2

- Prévalence cardiaque (cardioselectivité)

Affinité pour les récepteurs β_1

Avantage: moins d'effet secondaire

A forte dose effet β_2 observé

Atenolol, metoprolol, bisoprolol

Activité intrinsèque

- Activité sympathique intrinsèque ASI ou activité agoniste partielle; pindolol
- Cet effet n'apparaît que lors d'un blocage étendu des récepteurs β

Action non spécifique

- Effet quinidine like ou anesthésique locale
- Stabilisant de membrane
- β bloquant très lipophile (propanolol)
- Observé à forte doses

Vasodilatation: carvidelol

- Effet β bloquant et α_1 antagoniste → vasodilatation périphérique

Indication:

Angine de poitrine stable

Prophylaxie de la récurrence d'infarctus

Insuffisance cardiaque

Arrhythmies

- Effet secondaire:

Trouble de rythme lents: bradycardie et blocs SA et AV

Obstruction bronchique

Effet rebond après arrêt brutale

- Contre indication

Hypovolémie

Insuffisance cardiaque décompensée

Grossesse

Allergie

Maladie des voies respiratoire obstructives