

COURS N°2 :

SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE – RECEPTEURS ADRENERGIQUES

NA : Noradrénaline

CTC : Catécholamines

HTA : HyperTension Artérielle

TA : Tension Artérielle

NT : NeuroTransmetteur

La ronéo a été envoyée au prof. Dès qu'on a un retour, la version corrigée sera publiée sur le weebly.

Les différents noms des médicaments présents dans la diapo ne sont pas connaître, on ne les a donc pas mis dans la ronéo afin d'éviter toute confusion.

La prof a insisté sur :

- *Les parties III, IV et V avec :*
 - *la localisation préférentielle des récepteurs*
 - *leurs différents effets*

SOMMAIRE

- I. Système nerveux végétatif (SNV)
 - A) Rappels sur le système nerveux
 - B) Organisation du système nerveux végétatif
 - C) Anatomie du système nerveux sympathique
 - D) Médiateurs du système nerveux sympathique
 - E) Conséquence d'une activation sympathique
- II. Les neurotransmetteurs : Catécholamines
- III. Les récepteurs adrénergiques
- IV. Effets pharmacologiques des catécholamines
- V. Agonistes et antagonistes adrénergiques
 - A) Agonistes
 - 1) Médicaments sympathomimétiques directs
 - 2) Médicaments sympathomimétiques indirects
 - B) Antagonistes

I. SYSTEME NERVEUX VEGETATIF (SNV)

A) Rappel sur le système nerveux

Le système nerveux est formé par **deux** composantes :

- le système nerveux **central** (SNC) : cerveau et moelle épinière (ME) ;
- le système nerveux **périphérique** (SNP) : tous les nerfs.

On divise le SNP en **deux** parties :

- Système nerveux somatique :

Il est composé de **nerfs** qui vont :

- amener l'information du monde **extérieur** vers le **cerveau**, la **ME** et ainsi permettre la perception de l'environnement. Cette action est assurée par les **voies sensitives**.

L'information est ensuite élaborée au niveau du cerveau.

- agir au niveau des muscles striés et permettre un mouvement **volontaire**. Cette action est assurée par les **voies motrices**.

- Système nerveux végétatif (= autonome) (SNV = SNA) :

Le SNV, avec le système **endocrinien**, gèrent l'**homéostasie**. *C'est-à-dire qu'ils permettent que le corps, et en particulier les fonctions physiologiques, puisse fonctionner correctement.*

Par conséquent, ça contrôle notre monde intérieur et présente un fonctionnement **autonome**, contrairement au système nerveux somatique.

B) Organisation du système nerveux végétatif

Le SNA est composé de **trois** éléments principaux :

- les branches **afférentes** (= fibres sensitives) : amènent l'information de nos organes intérieurs vers les centres
- les **centres** (= hypothalamus, tronc cérébral, moelle épinière) : élaborent l'information
- les branches **efférentes** :
 - système nerveux **sympathique** (SNS) (adrénergique)
 - système nerveux **parasympathique** (cholinergique)
 - système ni adrénergique ni cholinergique (NANC) = système nerveux **entérique** : fonctionne avec d'autres médiateurs.

C) Anatomie du système nerveux sympathique (= système orthosympathique)

Schéma sur la page suivante

Le SNS est formé de la manière suivante :

- les **fibres** (= neurones) **pré-ganglionnaires**, également appelées spino-thoraciques et lombaires : sortent du SNC, de la ME, empruntent un nerf pour faire un relais au niveau des ganglions ;
- les **ganglions** : se trouvent au niveau des 2 chaînes para-vertébrales, très proches de la ME, et font le relais avec une 2^{ème} fibre nerveuse ;
- les **fibres post-ganglionnaires** (= 2^{ème} fibre nerveuse) : se terminent au niveau des organes à innover, c'est-à-dire les tissus effecteurs = tous les muscles lisses (des vaisseaux, des viscères, des glandes endocrines et exocrines).

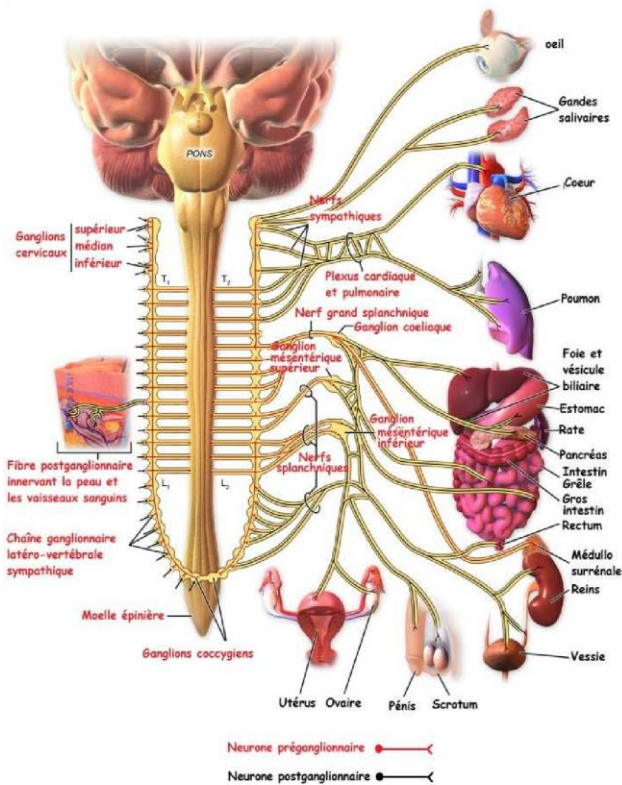
Particularité du SNS :

L'exception du SNS concerne la **médullosurrénale** (= ganglion sympathique modifié).

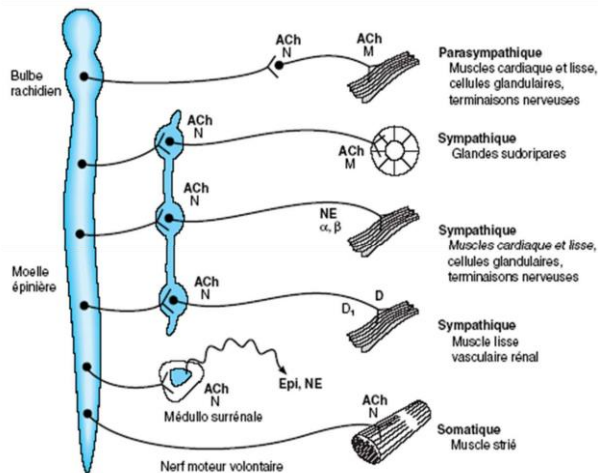
En effet, 1 nerf va sortir du SNC pour aller directement innervé la médullosurrénale qui va alors sécréter essentiellement de l'**Adrénaline**.

Le tissu effecteur (= médullosurrénale) est donc innervé directement par une fibre pré-ganglionnaire et non pas post-ganglionnaire, d'où l'exception.

L'adrénaline, qui est un neurotransmetteur (NT), fonctionne comme une hormone.



D) Médiateurs du système nerveux sympathique



La 1^{ère} fibre pré-ganglionnaire du système sympathique sécrète **TOUJOURS** de l'**Acétylcholine**, qui fait relais au niveau des ganglions et stimule la 2^{ème} fibre post-ganglionnaire, qui sécrète à son tour soit de la **Noradrénaline** (NA), l'**Adrénaline** ou la **Dopamine** (sera vu dans un autre cours).

E) Conséquences d'une activation sympathique

La stimulation du système sympathique nous prépare pour aller au **combat**, faire un **effort**. On est très en alerte, très motivé. C'est un système « **ergotrope** » : il produit de l'énergie.

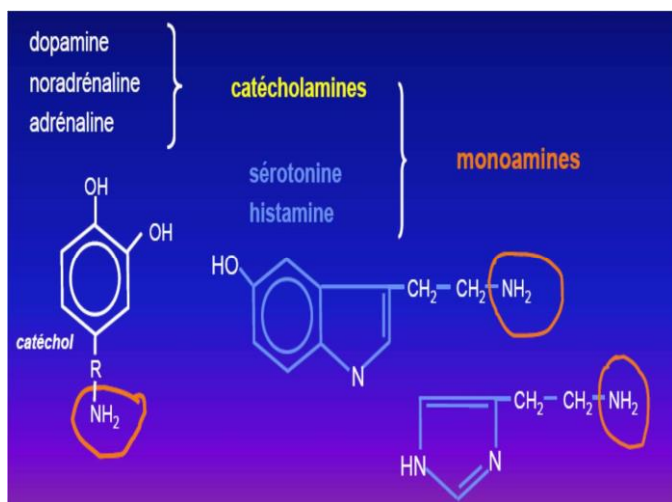
Lorsqu'on veut faire un effort, le SNS est responsable :

- de la **dilatation des bronches** permettant ainsi d'avoir plus d'air, plus d'oxygène ;
- de la **tachycardie** : pomper davantage de sang pour l'envoyer dans les muscles, pour bien vasculariser notre cerveau ;
- de la **mydriase** = dilatation des pupilles ;
- de l'hydrolyse du glycogène (foie) + triglycérides (tissu adipeux) : fabriquer de l'**énergie** pour nos muscles.

Ce qui ne va pas fonctionner quand on va se préparer pour aller au combat :

- **vessie** et l'**intestin** : contraction des sphincters, arrêt du péristaltisme et des sécrétions intestinales.

II. LES NEUROTRANSMETTEURS : CATECHOLAMINES (CTC)



Définition :

On retrouve 3 neurotransmetteurs adrénergiques :

- **Dopamine**
- **Adrénaline**
- **Noradrénaline**

Ils ont une structure commune composée de :

- un **noyau catéchol**
- une **fonction amine**

De par leur fonction amine, les CTC font également parties de la famille des **monoamines**, avec la sérotonine et l'histamine.

Synthèse :

Ces 3 CTC sont produites à partir de la **Tyrosine** qui, sous l'action de la **tyrosine hydroxylase**, va donner : **Dopa** → **Dopamine** → **Noradrénaline** = Norépinephrine → **Adrénaline** = Epinephrine.

Catabolisme :

Il y a 2 enzymes qui viennent dégrader les CTC :

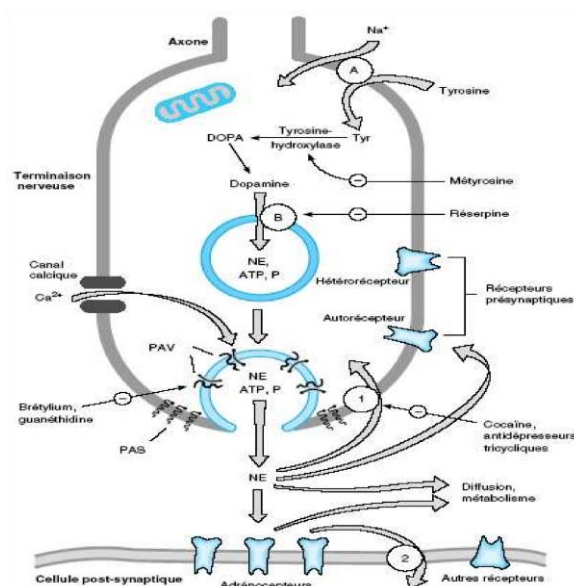
- **MAO** (MonoAmine Oxydase)
- **COMT** (Catéchol-O-MéthylTransférase)

Elles donnent 2 produits de dégradation :

- **HVA** (Acide HomoVanilique)
- **VMA** (Acide VanylMandélique)

Le dosage de ces deux produits est réalisé par exemple lorsqu'on veut vite faire un diagnostic de tumeur de la médullosurrénale, tumeur qui sécrète beaucoup de CTC et donc les produits de dégradation sont très fortement augmentés. Ce qui caractérise une production qui n'est pas normale.

Synapse adrénergique d'une fibre post-ganglionnaire :



*Comme vu précédemment, la Tyrosine va être transformée au cours de la synthèse en **Noradrénaline** qui joue ici le rôle de NT.*

Les **mécanismes** qui vont permettre la libération du NT :

1. Stimulation de la fibre avec l'arrivée d'un potentiel d'action
2. Ouverture des canaux calciques voltage-dépendants
3. Entrée du Calcium dans la cellule
4. Fusion des vésicules contenant le NT avec la membrane
5. Exocytose des vésicules
6. Libération de la noradrénaline dans la fente synaptique

Une fois que la NA est sécrétée dans la fente synaptique, elle va agir au niveau des **adrénorécepteurs** (= récepteurs post-synaptiques) du tissu effecteur.

De plus, on retrouve des récepteurs **pré-synaptiques** qui vont avoir un rôle de **régulation**.

En effet, si beaucoup de NA a été sécrétée, on peut avoir un rétrocontrôle négatif car ce n'est pas la peine d'en sécréter plus par exemple.

Il existe également **2** phénomènes de **recapture** de la NA :

- **Recapture 1** (*re-uptake 1*) : NA réintégrée dans la terminaison nerveuse pré-synaptique pour y être :
 - soit dégradée par la MAO
 - soit re-stockée (faible partie)
- **Recapture 2** (*re-uptake 2*) : dans la cellule cible (par exemple le muscle lisse) où elle sera la plupart du temps :
 - dégradée.

Distribution tissulaire :

Noradrénaline +++	- Système nerveux périphérique +++ (<i>relais entre le système nerveux et le tissu effecteur</i>) - SNC - Médullosurrénale
Adrénaline	- Médullosurrénale +++ - SNC
Dopamine	- SNC - SNP

Voies noradrénergiques (SNC) :

Il y a **2** centres d'où partent les neurones qui conduisent la NA :

- **locus coeruleus**
- **protubérance annulaire**

Ces derniers vont ainsi projeter la NA sur les centres qui se situent au niveau **cortical** et **sous-cortical** et surtout au niveau du **système limbique** (= structure qui véhicule les émotions, les comportements...) +++

NA joue un rôle dans :

- **cycle veille-sommeil ;**
- **vigilance, états d'alerte ;**
- **émotions** (surtout positives). *Une hypothèse a été formulée concernant les états dépressifs qui surviendraient chez des gens qui ont des anomalies au niveau des voies noradrénergiques, donc moins de NA.*
- **Apprentissage et mémorisation.**

III. LES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

Il existe **2** types de récepteurs adrénérgiques :

- adrénorécepteurs **alpha** :
 - **2** sous-types : α_1 , α_2
 - α_1 → activation protéine Gq → activation phospholipase C (PLC)
 - α_2 → activation protéine Gi → inhibition adénylyl-cyclase
- adrénorécepteurs **beta** :
 - **3** sous-types : β_1 , β_2 , β_3

Mécanisme moléculaire de l'adrénorécepteur α_1 :

La stimulation du récepteur α_1 par les CTC va permettre l'activation de la **PLC** qui, à l'aide de différents médiateurs (*exemple : IP₃*), vient libérer le calcium stocker dans la cellule entrainant une **augmentation** de la concentration plasmatique de **calcium**.

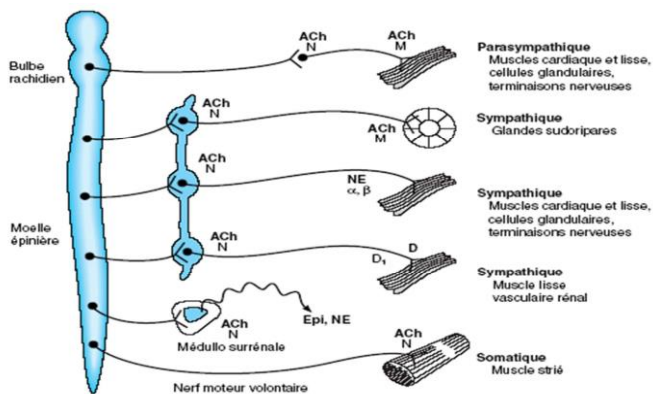
Mécanisme moléculaire des adrénorécepteurs α_2 et β :

Ces deux récepteurs passent par une **adénylyl-cyclase** qui est :

- **activée** par la liaison du ligand au récepteur β entrainant une **augmentation** de la quantité d'**AMPC** dans la cellule ;
- **inhibée** par la liaison du ligand au récepteur α_2 entrainant une **diminution** de la quantité d'**AMPC**.

Localisation des adrénorécepteurs :

Récepteurs	Synapse	Tissu préférentiel
α_1	Post-synaptique	Muscle lisse
α_2	Post-synaptique	SNC
	Pré-synaptique : rôle de récepteurs de régulation	SNP
β_1	Post-synaptique	Cœur
β_2	Post-synaptique	Muscle lisse
	Pré-synaptique : rôle de récepteurs de régulation	
β_3	Post-synaptique	Muscle lisse, tissu adipeux



La prof est revenue sur le schéma vu précédemment et a également fait une parenthèse sur le lien entre système nerveux sympathique et parasympathique :

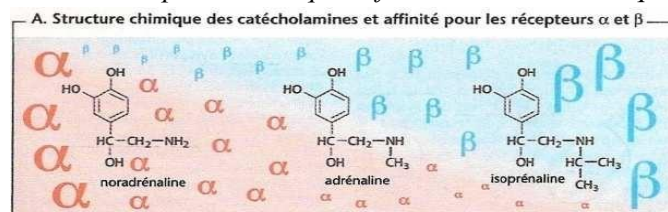
- En gros, une fibre sympathique possède également des récepteurs cholinergiques (parasympathiques) et inversement. Donc ce sont deux systèmes qui vont agir l'un sur l'autre et se réguler entre eux.
- A propos du schéma, il y a **UNE** exception : l'innervation des **glandes sudoripares** (qui fait bien partie du SNS) ayant pour médiateur post-synaptique l'**Acétylcholine** (= médiateur cholinergique).

Le reste est à médiation **adrénergique** : Noradrénaline, Adrénaline et Dopamine.

Relation structure-activité :

La structure de ces CTC +++ :

- les **2** groupements hydroxyles (**-OH**) sont **indispensables** pour l'affinité aux récepteur α et β
- plus on ajoute des groupements au niveau de la fonction amine (azote N), plus grande est l'affinité pour les récepteurs β par rapports aux α . **Important lorsqu'on fait des médicaments qui seront ensuite agonistes des récepteurs β .**



Mais :

- ces 2 –OH vont **diminuer** leur caractère **lipophile**, ce qui aura pour conséquence :
 - une diminution de l'**absorption intestinale**
 - **NE passent PAS** la **barrière hémato-encéphalique** (BHE) !

Du coup si on donne de l'Adrénaline ou de la NA par voie orale, ils ne vont pas être absorbés. Ainsi, pour les agonistes de ces derniers, on joue sur leur structure afin qu'ils puissent être absorbés au niveau de l'intestin.

Par conséquent, le choix de la molécule est un compromis entre biodisponibilité et affinité.

Sélectivité des récepteurs :

La **sélectivité** signifie : qu'un médiateur endogène ou un médicament peut activer un sous-groupe de récepteurs à des concentrations trop faibles pour activer l'autre sous-groupe

La **sélectivité** n'est jamais absolue (un médiateur endogène ou un médicament n'est **pas spécifique** d'un récepteur) : toutes les classes des récepteurs apparentés peuvent être occupées par un agoniste/antagoniste à des concentrations plus élevées. *C'est-à-dire si on donne une concentration élevée d'une CTC, on peut agir sur tous les récepteurs.*

Les facteurs influençant la sélectivité sont :

- le **type** de récepteur :
 - la Noradrénaline va agir préférentiellement sur : $\alpha_1 = \alpha_2 \gg \beta_1 \gg \beta_2$
 - l'Adrénaline va agir quasiment de la même façon sur : $\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
- la **localisation** du récepteur : ganglion ou jonction neuromusculaire
- la **sélectivité de l'organe** : administration directement sur l'organe sur lequel on a envie d'agir (par exemple : le collyre pour les yeux)

Régulation pré-synaptique :

Au niveau pré-synaptique, on va retrouver :

- les **auto-récepteurs**, sur lesquels le NT va exercer un **rétrocontrôle**, présentent deux populations ayant des actions différentes :
 - α_2 qui, lorsqu'ils sont stimulés, vont **diminuer** la libération de NA supplémentaire
 - β_2 au contraire vont **augmenter** la libération de NA.
- les **hétéro-récepteurs**, sur lesquels vont agir diverses substances libérées par d'autres terminaisons nerveuses. *Ce sont eux qui font le lien entre les systèmes sympathique et parasympathique.*

Régulation post-synaptique :

Le nombre et la fonction des récepteurs varient en fonction :

- **âge**
- **états pathologiques, maladies**
- réponse à une **augmentation ou diminution de la stimulation** de ces récepteurs :
 - si on donne un agoniste très important, on aura une **désensibilisation** des récepteurs, du tissu induite par une **hyperstimulation** des récepteurs ce qui va engendrer une internalisation ou une **diminution** de la synthèse de ces derniers.
Cela aboutit à un phénomène de **tolérance, tachyphylaxie**. *C'est-à-dire qu'il faut augmenter la quantité de la substance pour avoir le même effet car les tissus sont moins sensibles à cet agoniste.*

- au contraire, si on donne des **antagonistes** qui vont bloquer les récepteurs, on aura une **hypersensibilisation** du tissu induite par le blocage chronique de la transmission ou des récepteurs ce qui va engendrer une **augmentation** du nombre de récepteurs.
C'est pour cela qu'on ne peut pas arrêter de manière brutale des médicaments qui sont antagonistes car cela va aboutir à un **effet rebond**.

IV. EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

Généralités :

Les CTC et leurs récepteurs se trouvent dans le **SNA** (en périphérie) et dans le **SNC**.

On a vu précédemment que les CTC ne sont pas très lipophiles et qu'elles **NE passent PAS** la **barrière hémato-encéphalique**. (+++)

On a donc une production de CTC qui est séparée car :

- une CTC présente dans la périphérie aura uniquement un effet pharmacologique périphérique.
- une CTC présente dans le SNC aura uniquement un effet pharmacologique central.

Récepteurs α_1 :

Après stimulation des récepteurs α_1 (situés au niveau des muscles lisses), on aura :

- effets **périphériques** dus à la contraction des fibres lisses :
 - vasoconstriction
 - contraction des bronches
 - contraction utérine
 - contraction du sphincter urétral
 - mydriase (= contraction du muscle de l'iris)

Le seul muscle lisse qui n'est **PAS CONTRACTE** est le muscle lisse **intestinal**. On observe donc une **diminution du péristaltisme** du tube digestif.

- effets **centraux** :
 - éveil
 - vigilance
 - bonne humeur
 - apprentissage, mémorisation...

Récepteurs α_2 :

Après stimulation des récepteurs α_2 , on aura :

- effets **périphériques** :
 - en **pré-synaptique** : **diminution** de la libération de NA
 - en **post-synaptique** : **vasoconstriction** mais de manière plus faible par rapport aux α_1 (+++), **diminution** du péristaltisme du tube digestif, **diminution** de la sécrétion de rénine et d'insuline, **diminution** de la lipolyse, **agrégation plaquettaire**
- effets **centraux** :
 - en **pré-synaptique** : diminution de la libération de NA = **sudation** et **hypotension centrale**
 - en **post-synaptique** : agissent peut-être sur l'humeur, *on ne sait pas exactement l'effet que ça fait*

Effets périphériques obtenus après stimulation des récepteurs β :

- Récepteurs β_1 (**cœur**) sont :
 - **inotropes** : augmentation de la contraction du muscle cardiaque
 - **chronotropes** : augmentation de la fréquence cardiaque
 - **dromotropes** : augmentation de la conduction atrio-ventriculaire
 - **bathmotrope** : augmentation de l'excitabilité

Ils stimulent vraiment le cœur. C'est leur effet principal.

- Récepteurs β_2 (**muscles lisses**) :
 - **post-synaptiques** :
 - vasodilatation
 - bronchodilatation
 - diminution des contractions utérines
 - relaxation digestive
 - stimulation cardiaque mais moindre que β_1
 - en **pré-synaptique** : **augmentation** de la libération de NA

- Récepteurs β_1 et β_2 (**hormones + métaboliques**) :
 - augmentation de la glycogénolyse hépatique
 - augmentation de la lipolyse
 - augmentation de la sécrétion de rénine
 - augmentation de la production de l'humeur aqueuse de l'œil

- Récepteurs β_3 qui se trouvent au niveau :
 - **muscles lisses des vaisseaux**, de l'**utérus**, de la **vessie** : relaxation des fibres musculaires
 - **tissu adipeux** : lipolyse

Effet central obtenu après stimulation du récepteur β_2 :

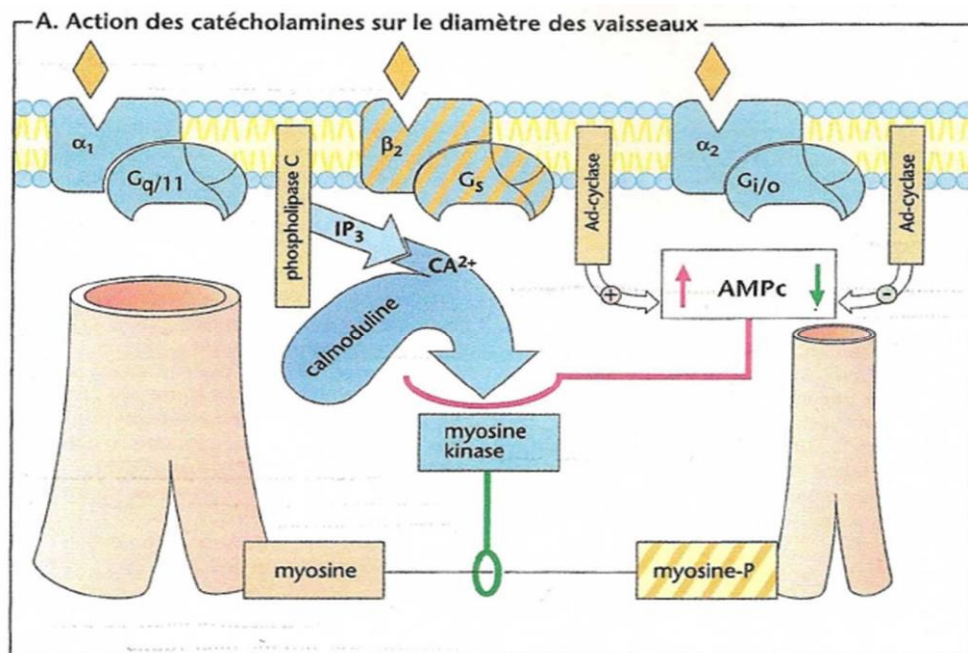
Au niveau **pré-synaptique**, la stimulation du récepteur β_2 augmente la libération de la NA = **effet très antidépresseur !**

Les éléments marqués d'une étoile sont à bien connaître !

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	α_1 Activation de la phospholipase C	α_2 Inhibition de l'adénylcyclase	β_1 Activation de l'adénylcyclase	β_2 Activation de l'adénylcyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ★	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope + ★	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA
Vaisseaux	Vasoconstriction ★	Vasoconstriction (effet plus lent) Présynaptique: libération de NA		Vasodilatation ★
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie) ★	Présynaptique: libération de NA		Bronchodilatation ★
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions ★			Relâchement (↓ contractions) ★
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	Mydriase ★			

▶ Principaux effets α et β périphériques des catécholamines

Différence majeur entre les récepteurs α et β :



Récepteur	Cascade biochimique intracellulaire	Effet final
α_1	<ul style="list-style-type: none"> - Activation de la protéine Gs - Activation de la phospholipase C - Augmentation de la quantité de calcium dans la cellule - Activation de la calmoduline - La myosine kinase transforme la myosine en myosine phosphorylée 	<p>VASOCONSTRICTION / Contraction des cellules musculaires lisses</p> <p>Intense et importante</p>
α_2	<p>L'AMPc inhibe la calmoduline.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activation de la protéine Gi - Inhibition de l'adénylcyclase - Diminution de la concentration en AMPc (qui normalement freine l'interaction entre le calcium et la myosine kinase) - Calmoduline activée - La myosine kinase phosphoryle la myosine 	<p>VASOCONSTRICTION / Contraction des cellules musculaires lisses</p> <p>Manière beaucoup moins importante que les α_1</p>
β_2	<ul style="list-style-type: none"> - Activation de la protéine Gs - Stimulation de l'adénylcyclase - Augmentation de la concentration en AMPc - Calmoduline inhibée - La myosine kinase demeure inactive 	<p>VASODILATATION / Relaxation des cellules musculaires lisses</p>

V. AGONISTES ET ANTAGONISTES ADRENERGIQUES

A) Agonistes adrénériques

Agonistes adrénériques mixtes : $\alpha + \beta$

Les médicaments sympathicomimétiques sont de **2** types :

- à **action directe** sur les récepteurs, appelés agonistes adrénériques = médicaments à action sympathicomimétique directe
- à action **indirecte** : ils vont **augmenter** la quantité de **NA** et **d'adrénaline** au niveau de la synapse, puis la NA se fixe sur les adrénorécepteurs. Ce sont des médicaments à action sympathicomimétique indirecte.

1) Médicaments sympathomimétiques directs

Noradrénaline (= norépinephrine) va stimuler les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 pour permettre :

- **effet vasoconstricteur.**
La vasoconstriction des vaisseaux va **augmenter la pression artérielle** (pas d'effet des récepteurs β_2 en cas de sécrétion de NA). Cet effet vasoconstricteur permet de remédier aux **collapsus vasculaires** et aux **chutes tensionnelles importantes**.

Adrénaline (= épinéphrine) va stimuler les récepteurs α_1 , β_1 , β_2 pour permettre :

- effets **cardiaques et vasculaires** :
 - vasoconstriction supérieure à la vasodilatation
 - augmentation de la fréquence cardiaque
 - augmentation de la pression artérielleIls permettent de remédier aux **chocs anaphylactiques** et **arrêts cardiaques**.
- effet **bronchodilatateur** :
 - **aérosols** pour soigner **l'asthme** et **l'œdème de la glotte**
- effet **mydriatique** :
 - utilisation de **collyres**. *On les utilise afin de dilater la pupille pour réaliser un fond de l'œil ou en cas de chirurgie.*

Ephédrine va stimuler les récepteurs α et β pour permettre :

- **hypertension et tachycardie** :
 - utilisée par voie intraveineuse pour la prise en charge **d'hypotension** au cours d'anesthésies.

Agonistes adrénériques spécifiques : α_1

Après stimulation des récepteurs α_1 , on aura :

- effets **périphériques** :
 - **vasoconstriction** qui va permettre :
 - traitement de **l'hypotension orthostatique**
 - traitement de la **migraine** (*qui est une vasodilatation des vaisseaux cérébraux*)
 - traitement de la **congestion nasale**. Ça peut entraîner une **hyperémie réactionnelle** de la muqueuse nasale (= vasodilatation excessive) afin de palier à la carence en O_2 provoquée par la vasoconstriction. Du coup, le patient reprend un agoniste pour restimuler la vasoconstriction nasale = **CERCLE VICIEUX**.
C'est pour ça qu'on ne les prescrit pas pour une durée très prolongée afin d'éviter ce genre de phénomène.

- **contraction utérine :**
 - après la délivrance, la mère a parfois des **hémorragies** dues à un défaut de contraction de l'utérus. La stimulation de la contraction utérine permet de **limiter les pertes de sang**.
- **effet mydriatique :**
 - utilisé en ophtalmologie à l'aide du collyre pour des opérations du **fond de l'œil**.
- effet **central :**
 - **stimulants de la vigilance :**
 - traitement de la **narcolepsie**
 - action **psychostimulante**

Agonistes adrénérgiques spécifiques : α_2

Après stimulation des récepteurs α_2 , on aura :

- effets **périphériques :**
 - **pré-synaptique :** **diminution** de la libération de NA
 - **post-synaptique :** effet **vasoconstricteur** (*moins important que pour les α_1*)
- effet **central :**
 - **pré-synaptique :** **diminution** de la libération de NA
 - On va utiliser des agonistes des récepteurs α_2 en tant **qu'hypotenseurs centraux**. **MAIS :** risque d'**état dépressif** (*touche surtout les personnes âgées*) et d'un **effet rebond** si arrêt brutal des traitements (*diminution de la libération de NA → les centres ne sont plus stimulés → augmentation du nombre de récepteurs → hypersensibilité au niveau des centres*).

Agonistes adrénérgiques spécifiques : $\beta_1, \beta_2, \beta_3$

Après stimulation des récepteurs β_1 , on aura :

- effet **périphérique :**
 - **stimulation cardiaque** permettant :
 - traitement de l'**insuffisance cardiaque**
 - traitement du **syndrome de bas débit**

Après stimulation des récepteurs β_2 , on aura :

- effets **périphériques :**
 - dilatation des bronches = **bronchodilatation** permettant :
 - traitement de l'**asthme**
 - **diminution des contractions utérines** permettant :
 - traitement des **menaces d'accouchement prématuré**
- effets **indésirables** possibles (voie intraveineuse ou per os) :
 - tachycardie
 - palpitations
 - agitation
 - sueurs, tremblements...

Il existe des médicaments mixtes qui stimulent $\beta_1 + \beta_2$, on aura :

- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • effets périphériques : <ul style="list-style-type: none"> - vasodilatation - bronchodilatation - diminution des contractions utérines | } | <p>Effets non spécifiques alors utilisation seulement dans des indications cardio-vasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bradycardies - Chocs - Blocs atrio-ventriculaires (BAV) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Après stimulation des récepteurs β_3 , on aura :

- effets **périphériques** :
 - diminution des **contractions vésicales** permettant :
 - traitement de l'**hyperactivité vésicale** à l'aide d'antispasmodique urinaire
 - **lipolyse** permettant :
 - traitement de l'**obésité**

+ Possible action en tant **qu'antidépresseur**.

2) Médicaments sympathomimétiques indirects

Généralités :

Ce sont eux qui vont **augmenter les effets** des CTC de manière indirecte (= ils n'agissent pas sur les récepteurs adrénergiques) par :

- augmentation :
 - synthèse des CTC
 - libération
- diminution :
 - recapture
 - catabolisme

Ils entraînent une stimulation des récepteurs mais, très souvent, cela aboutit à une désensibilisation par excès d'agoniste et on finit par être **tolérant**. Ils ont des effets à la fois **périphériques et centraux**.

On en donne principalement en tant que :

- **vasoconstricteurs** (décongestionnant nasal et mydriatique)
- stimulants de la **vigilance** et **anorexigènes**
- **antidépresseurs**

Vasoconstricteurs :

L'éphédrine agit à la fois en tant qu'agoniste direct et indirect, comme ici.

Ephédrine, pseudoéphédrine augmente la libération de NA :

- aboutit à une **vasoconstriction**
- **administration locale** sous forme de :
 - décongestionnant nasal
 - mydriatique (collyre)
 - gouttes auriculaires. *Lorsqu'on a mal à l'oreille, l'anesthésiant est associé à un agoniste direct ou indirect permettant la vasoconstriction = l'anesthésique sera moins résorbé et va rester plus longtemps dans les tissus pour agir.*

Stimulants de la vigilance :

Amphétamine augmente la **libération** et inhibe la **recapture** des CTC : NA <<< **Dopamine**.

Elle présente des effets **périphériques** <<< effets **centraux** :

- stimule la vigilance
- diminue le sommeil et la fatigue
- effet anorexigène

Elle présente également des effets **indésirables** :

- cardiovasculaires
- risque de dépendance
- phénomène de tolérance

Méthylphénidate inhibe la **recapture de NA <<< Dopamine** :

- traitement des **troubles de l'attention** (+++) avec hyperactivité.

Elle présente également des effets **indésirables** :

- irritabilité
- insomnie
- diminution de l'appétit
- délire, hallucinations

Cocaïne inhibe la **recapture des CTC (NA et Dopamine)**, pénètre très rapidement dans le cerveau.

C'est une **drogue** avec :

- **dépendance psychique** très importante (+++)
- **effets toxiques immédiats** : tachycardies, arythmies ventriculaires, infarctus du myocarde, hypertension artérielle, convulsions...

Son utilisation chronique entraîne des réactions de type **psychotique**.

Elle est détectable dans les urines 2-3 jours après une consommation unique (pas besoin de le retenir).

Amphétamines anorexigènes :

A un moment donné, il y avait dans le commerce des médicaments qui étaient des amphétamines anorexigènes ayant pour effet :

- **réduction de l'appétit** : traitement de l'**obésité**

Ils ne sont plus commercialisés en France à cause de leurs nombreux effets **indésirables** :

- **dépendance** (++)
- risque de **dépression** à l'arrêt du traitement.

Antidépresseurs :

Les antidépresseurs à effet **noradrénergique prédominant** :

- inhibent la recapture et augmentent la libération de NA, au niveau central, permettant :
 - **amélioration de l'humeur** en 2-3 semaines

Les antidépresseurs à effet **mixte** (noradrénergique et sérotoninergique) :

- inhibent la recapture de NA et Sérotonine
- sont de **2** types :
 - antidépresseurs **tricycliques**
 - **IRSNA** (Inhibiteurs mixtes de la **Recapture** de la **Sérotonine** et de la **NA**)

Il y a également des vieux antidépresseurs à **activité IMAO** (Inhibiteur de la **MonoAmine Oxydase**) :

- inhibent le **catabolisme des monoamines** (NA, Dopamine, Sérotonine)
- quasiment plus prescrits

Un de leurs effets indésirables est « l'effet fromage » :

- les produits fermentés (fromage) et d'autres produits (charcuterie, sardines, poisson fumé/mariné, levures...) contiennent et apportent donc beaucoup de **tyrosine**, ce qui a pour effet **d'augmenter les CTC** et comme le catabolisme des CTC est inhibé par les antidépresseurs → **HYPERTENSION**.
- Il faut prendre des précautions surtout si on est traité par :
 - inhibiteurs de la **MAO A**
 - inhibiteurs **non sélectifs**
 - inhibiteurs **irréversibles**

B) Antagonistes adrénérgiques

Généralités :

Les antagonistes adrénérgiques = adrénolytiques = médicaments sympatholytiques vont :

- s'opposer de manière compétitive aux effets des CTC (= *empêcher les CTC d'agir dessus*)
- avoir beaucoup d'affinité pour les récepteurs adrénérgiques **MAIS** sans capacité de les stimuler

L'inhibition est d'autant plus importante que la stimulation par les CTC endogènes est importante.

Antagonistes $\alpha_1 = \alpha_1$ bloquants :

Au niveau **vasculaire**, ils vont permettre :

- diminution de la vasoconstriction artérielle → diminution de la pression artérielle permettant :
 - traitement de l'hypertension artérielle (**HTA**), **l'insuffisance cardiaque** et le **syndrome de Raynaud**

Au niveau **urologique**, ils vont permettre :

- Diminution de la constriction du sphincter urétral → facilitation de la miction permettant
 - traitement de **l'adénome de la prostate** (= *difficultés urinaires chez l'homme*)

Le seul effet **indésirable** de ces médicaments α_1 bloquants : quand ils passent le SNC, ils peuvent avoir un effet un peu **sédatif**.

Antagonistes $\beta =$ bêta bloquants :

Les bêta bloquants sont des antagonistes des récepteurs β , certains peuvent être :

- **non sélectifs** des récepteurs β_1 et β_2
- **sélectifs** des récepteurs β_1

Ces médicaments ont été développés surtout pour des **indications cardio-vasculaires** (+++) :

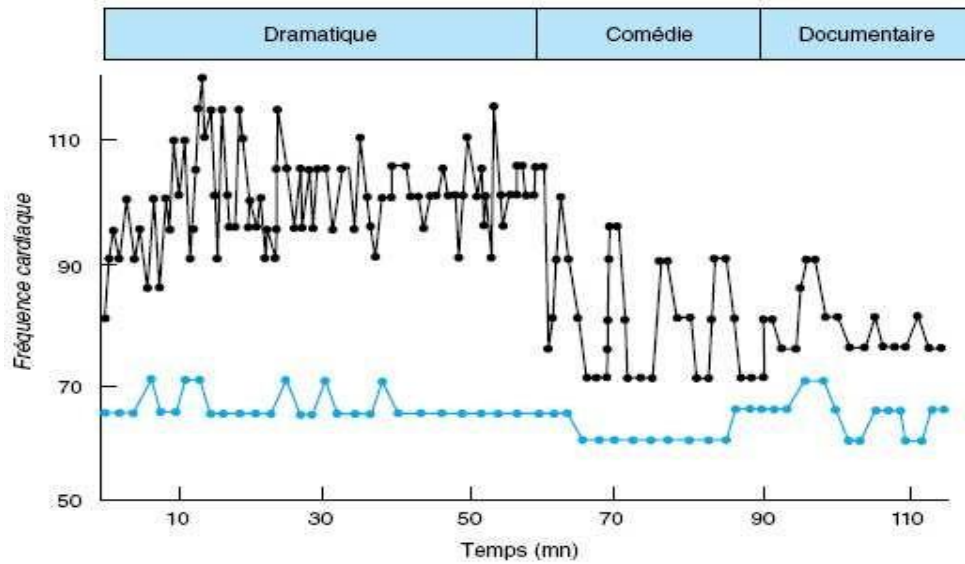
- diminution de la fréquence cardiaque, du travail du cœur et des besoins en O_2
- traitement de l'**HTA pathologique** (ne diminue pas la TA normale !)
- traitement de l'**angor**, la **tachycardie**, l'**infarctus du myocarde**, l'**insuffisance cardiaque**...
- traitement des **hémorragies digestives** par hypertension portale

Ils ont des effets **oculaires** :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse → diminution de la pression intra-oculaire
 - traitement du **glaucome**.

Ils présentent également des effets **indésirables** :

- aggravation d'une condition cardiaque, maladie asthmatique, artérite
- troubles métaboliques : risque d'hypoglycémie chez le diabétique...



Ce graphique représente les variations de la fréquence cardiaque d'une personne qui regarde la télé.

L'administration de β bloquants diminue la fréquence cardiaque, elle est plus stable et elle varie beaucoup moins sous l'effet des stimuli.

Pas de dédicace, j'ai déjà pas le temps de finir la ronéo. Si ma caution elle saute pas j'suis chaud

