

Systeme adrénergique

1. Définitions

c Système de contrôle: **SNC+ SNP**

c SNC: cerveau + moelle épinière

c SNP:

c Somatique:

c perception *monde environnant*

c réponse *volontaire*

c Végétatif (+ système endocrinien): → homéostasie

c contrôle *monde intérieur*

c fonctionnement *autonome*



2. Organisation du SNV

3 éléments principaux:

- c Branches afférentes (fibres sensibles)
- c Centres: hypothalamus, tronc cérébral, moelle épinière
- c Branches efférentes
 - c Système parasympathique (cholinergique): **paraΣ**
 - c Système sympathique (adrénergique): **SNE**
 - c Système ni cholinergique ni adrénergique (NANC): SNE



2. Médiateurs du SNΣ et paraΣ

c Fibres pré-ganglionnaires

c Acétylcholine (ACh)

c Fibres post-ganglionnaires

c Noradrénaline (NA) ou norépinéphrine (NE)

+++

c Adrénaline (épinéphrine)

c Dopamine

c ACh

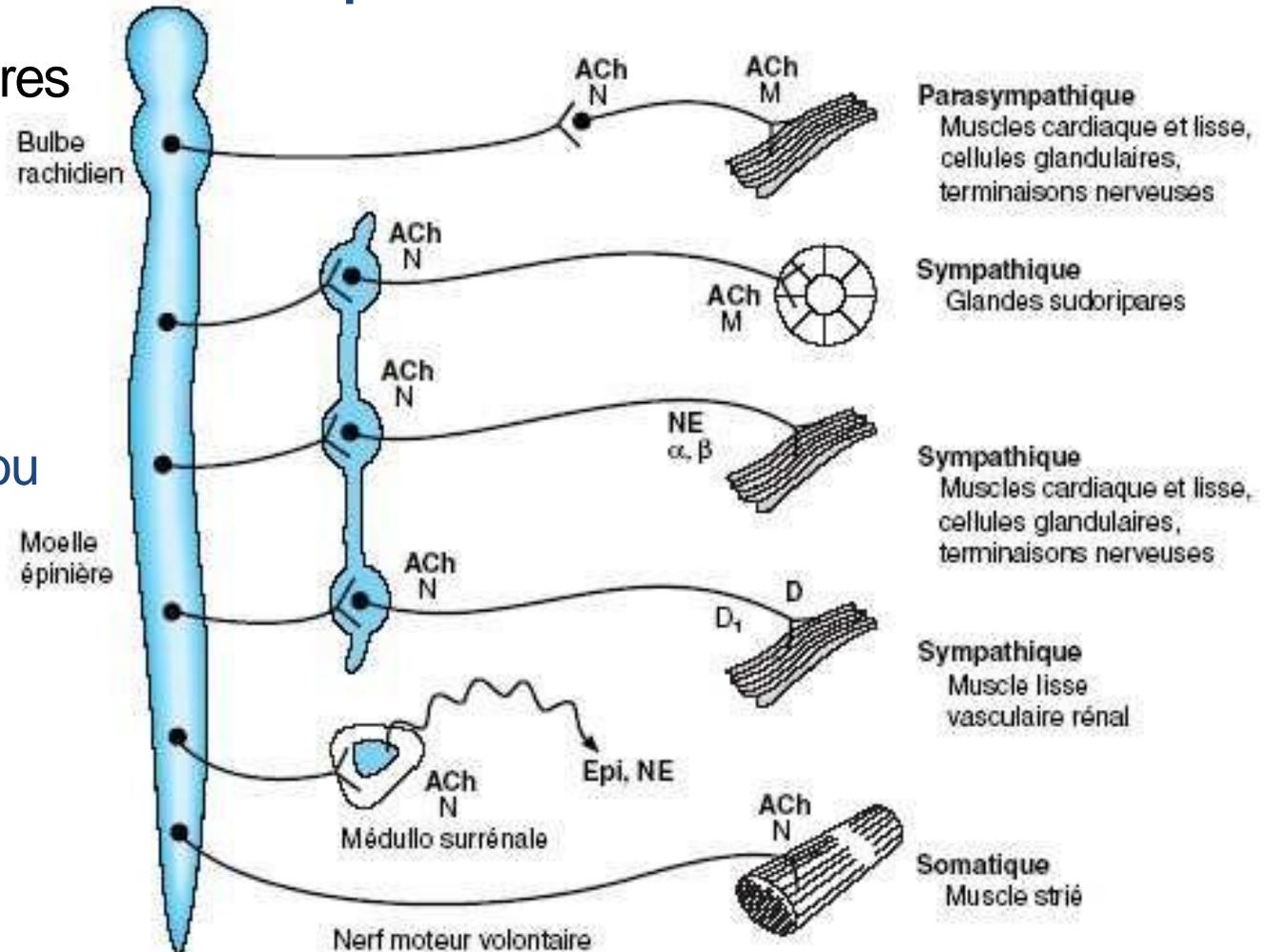


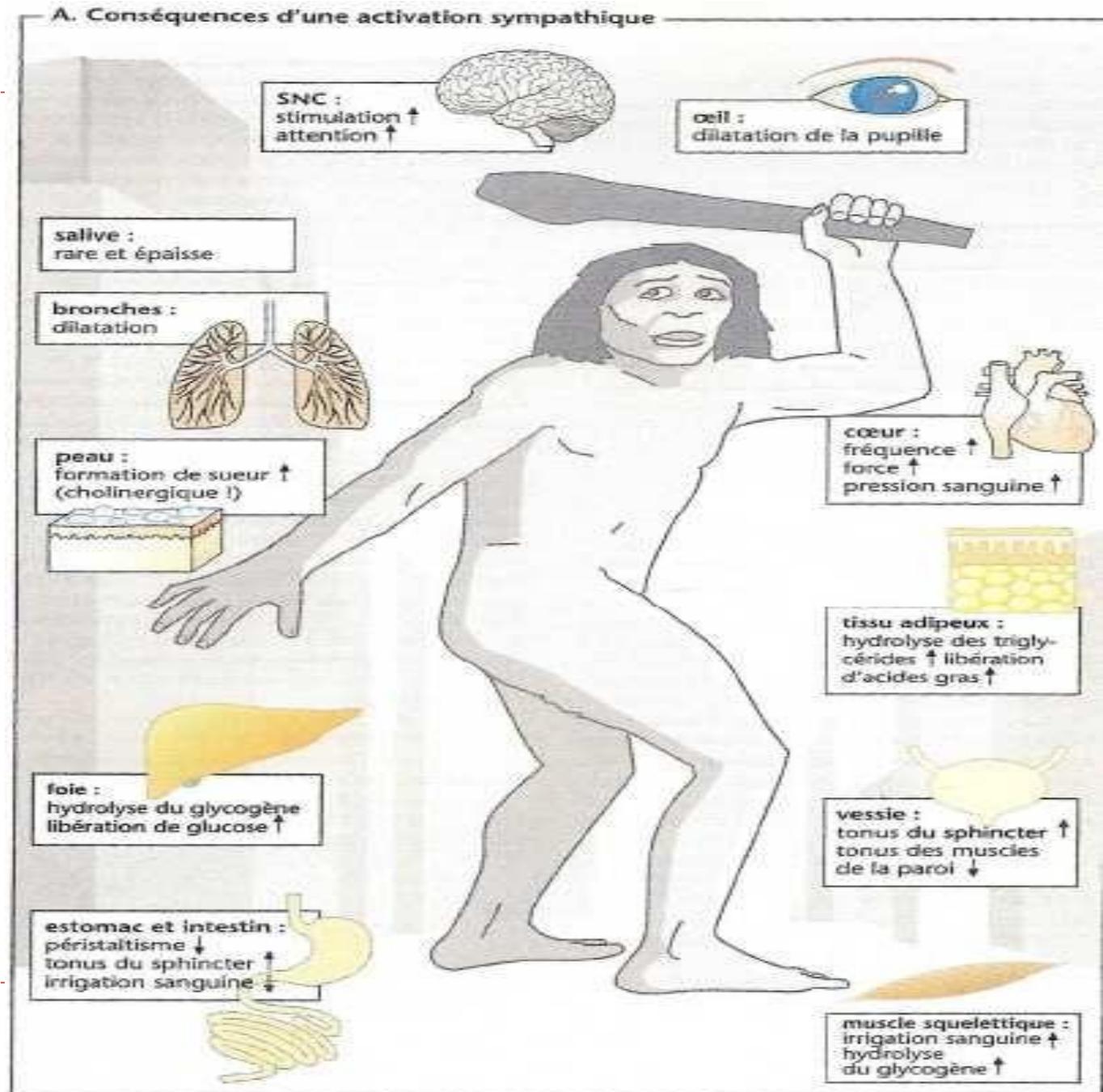
Figure 6-1. Schéma comparant certaines particularités anatomiques et de neurotransmission des nerfs moteurs autonomes et somatiques. Seules les substances médiatrices essentielles sont indiquées. Les ganglions parasympathiques ne sont pas indiqués car la plupart sont dans, ou près, de la paroi de l'organe innervé. Notez que certaines fibres sympathiques post-ganglionnaires libèrent de l'acétylcholine ou de la dopamine plutôt que de la norépinéphrine. La médullosurrénale, un ganglion sympathique modifié, reçoit des fibres pré-ganglionnaires sympathiques et libère de l'épinéphrine (adrénaline) et de la norépinéphrine (noradrénaline) dans le sang. (ACh, acétylcholine ; D, dopamine ; Epi, épinéphrine ; NE, norépinéphrine (noradrénaline) ; N, récepteurs nicotiques ; M, récepteurs muscariniques).

3. Conséquences d'une activation sympathique

État d'activité élevée

- Fuite
- Combat
- Situations de stress

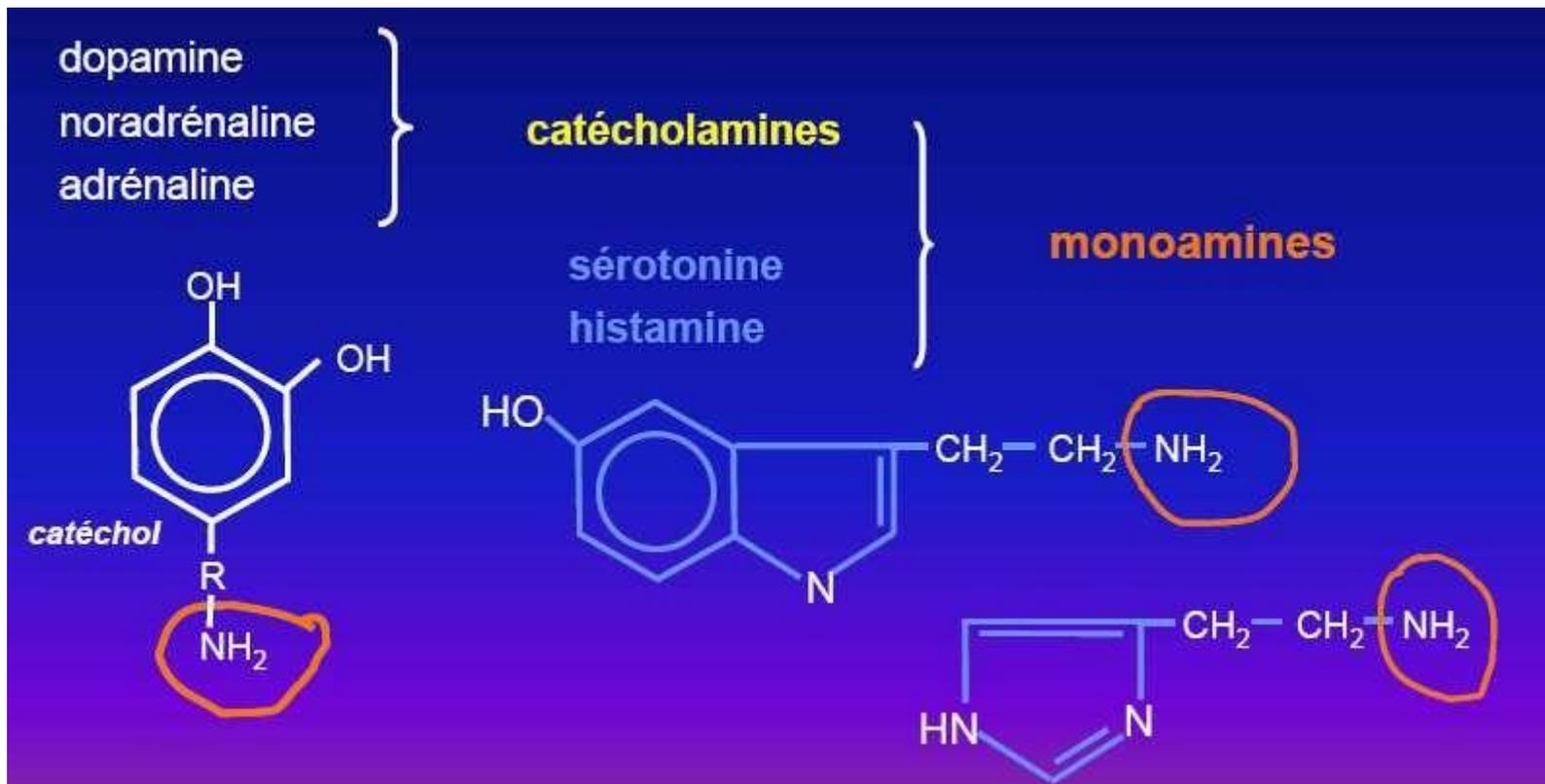
□ Système « ergotrope »



Catécholamines

1 neurotransmetteurs adrénrgiques

c Noyau catéchol + une fonction amine (= monoamines)



Synthèse

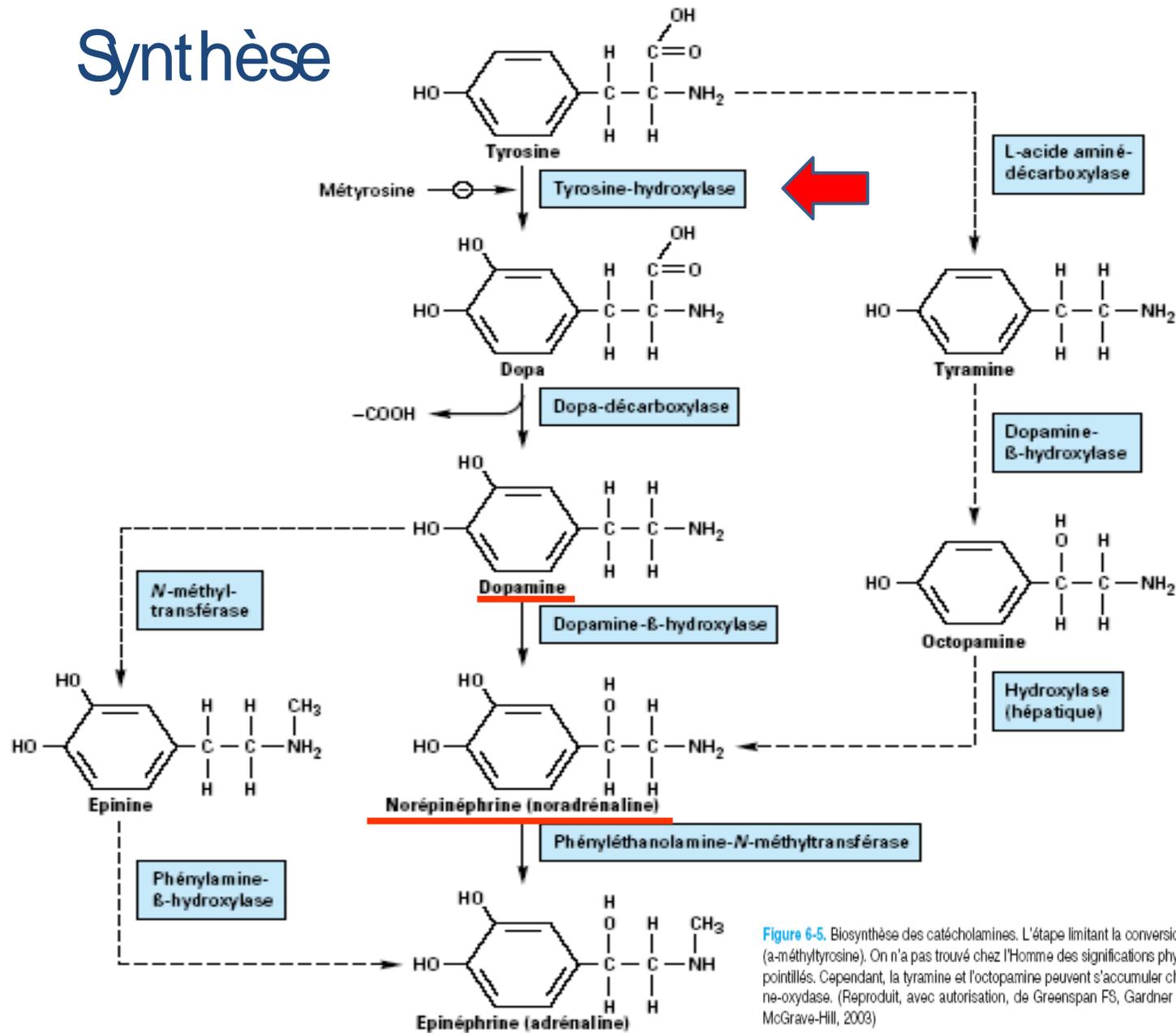


Figure 6-5. Biosynthèse des catécholamines. L'étape limitant la conversion de tyrosine en dopa peut être inhibée par la métyrosine (α-méthyltyrosine). On n'a pas trouvé chez l'Homme des significations physiologiques aux autres voies indiquées par les flèches en pointillés. Cependant, la tyramine et l'octopamine peuvent s'accumuler chez les malades traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. (Reproduit, avec autorisation, de Greenspan FS, Gardner DG (éditeurs) : *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003)

Catabolisme

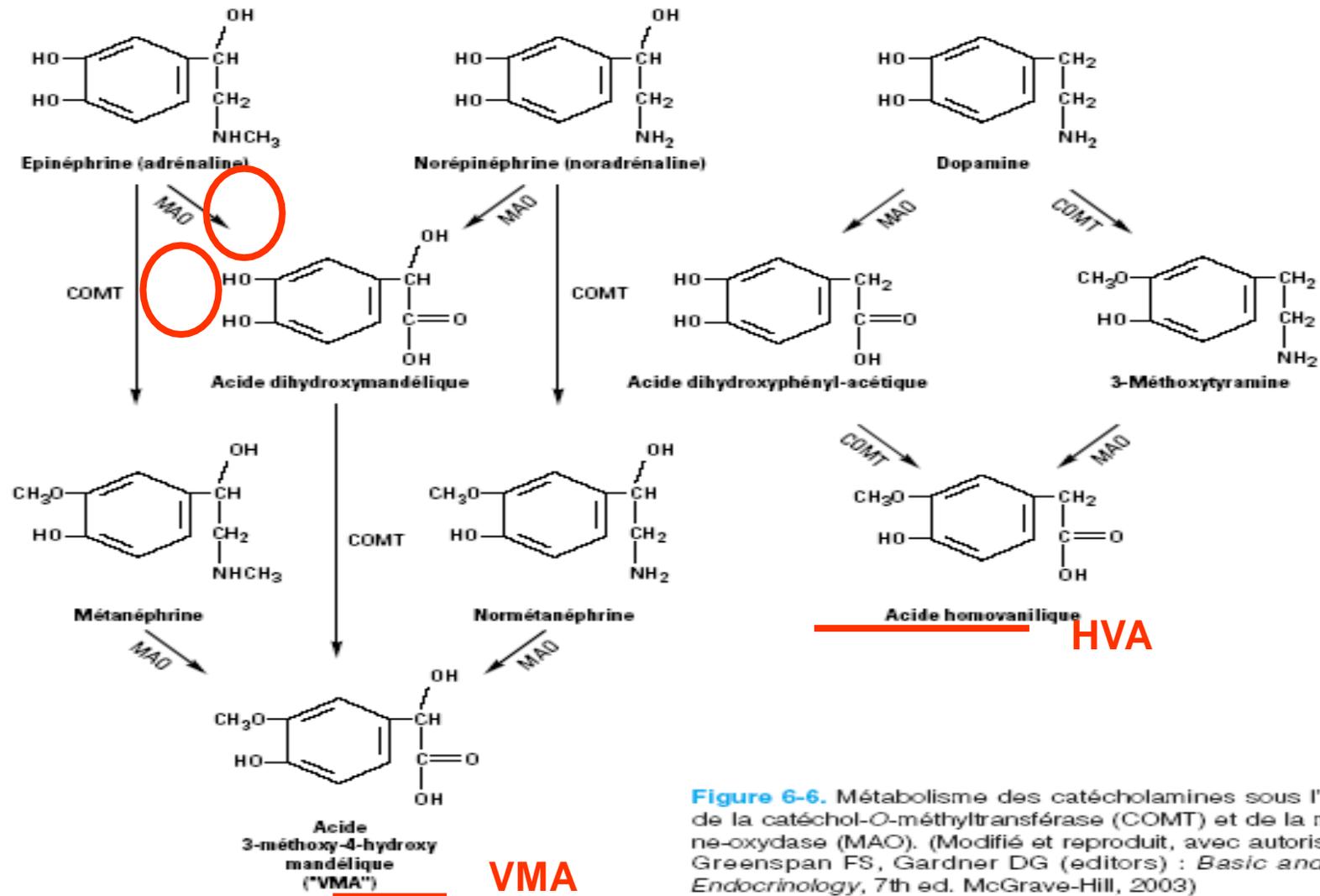
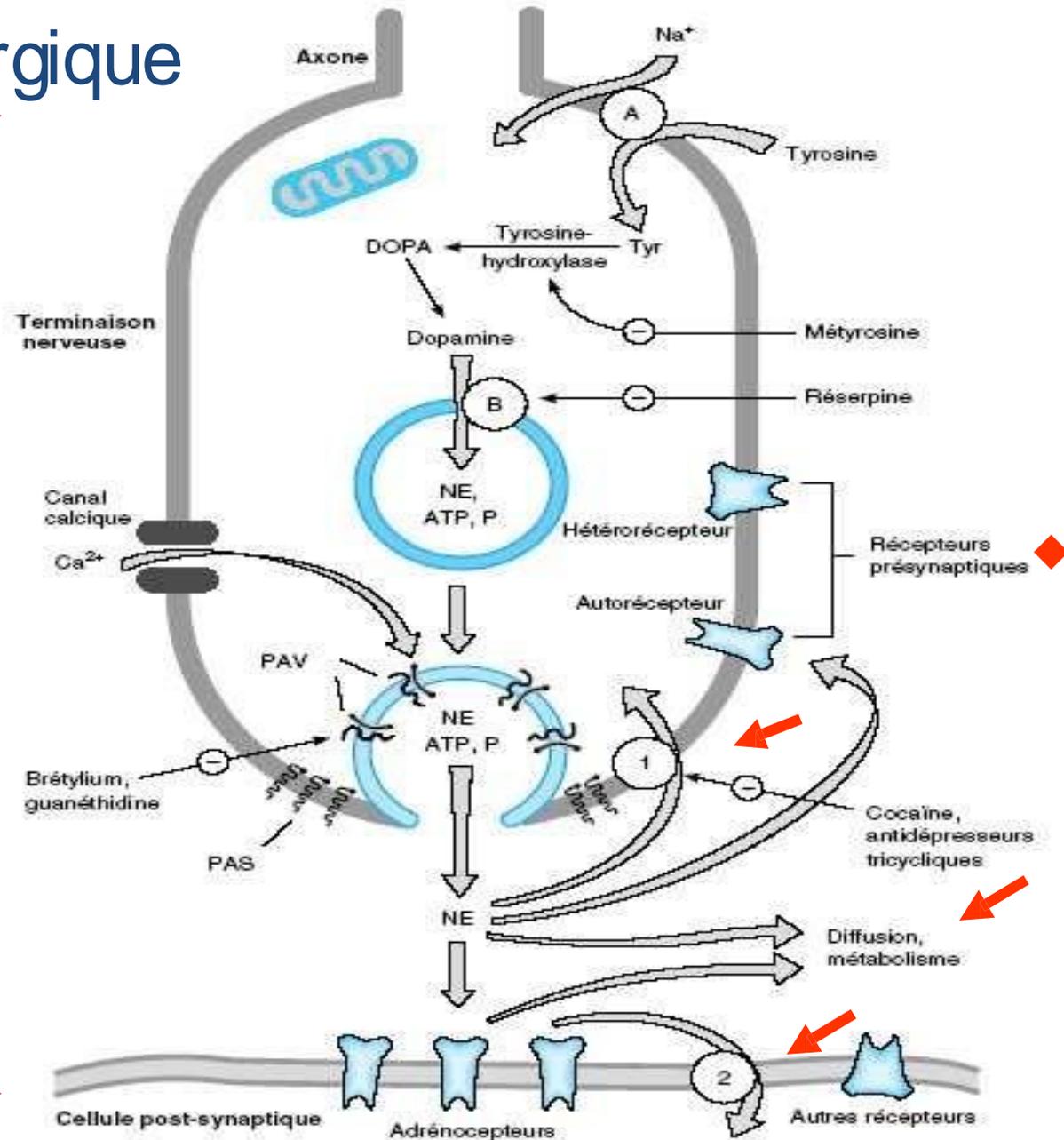


Figure 6-6. Métabolisme des catécholamines sous l'influence de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et de la monoamine-oxydase (MAO). (Modifié et reproduit, avec autorisation, de Greenspan FS, Gardner DG (editors) : *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003)

Synapse adrénérrique

Figure 6-4. Représentation schématique d'une jonction noradrénérrique globale (non à l'échelle). La tyrosine est transportée dans la terminaison noradrénérrique ou la varicosité par un transporteur dépendant du sodium (A). La tyrosine est convertie en dopamine (voir la figure 6-5 pour les détails), qui est transportée dans la vésicule par un transporteur (B) qui peut être bloqué par la réserpine. Le même transporteur transporte également la norépinéphrine (noradrénaline) et plusieurs autres amines dans ces granules. La dopamine est convertie en norépinéphrine dans la vésicule par la dopamine β -hydroxylase. La libération du transmetteur survient quand un potentiel d'action ouvre les canaux calciques liés au potentiel et augmente le calcium intracellulaire. La fusion des vésicules avec la surface membranaire entraîne l'expulsion de la norépinéphrine, des co-médiateurs et de dopamine β -hydroxylase. La libération peut être bloquée par des médicaments comme la guanéthidine et le brétylium. Après sa libération, la norépinéphrine diffuse hors de la fente ou est transportée dans le cytoplasme des terminaisons (capture 1 [1], bloquée par la cocaïne, les antidépresseurs tricycliques) ou dans la cellule post-synaptique (capture 2 [2]). Des récepteurs de régulation sont présents sur la terminaison présynaptique. (PAS, protéines associées au synaptosome ; PAV, protéines membranaires associées à la vésicule)



Recapture 1 et 2

c Recapture 1 (*re-uptake 1*):

- c Dans la terminaison nerveuse pré-synaptique pour y être
 - c soit dégradée par la MAO
 - c soit re-stockée (faible partie)

c Recapture 2 (*re-uptake 2*):

- c Dans la cellule cible (p.e. *muscle lisse*)
 - c dégradation



Distribution tissulaire

c Noradrénaline +++

- c Système nerveux périphérique+++
- c SNC

c Adrénaline

- c Médullosurrénale+++
- c SNC

c Dopamine

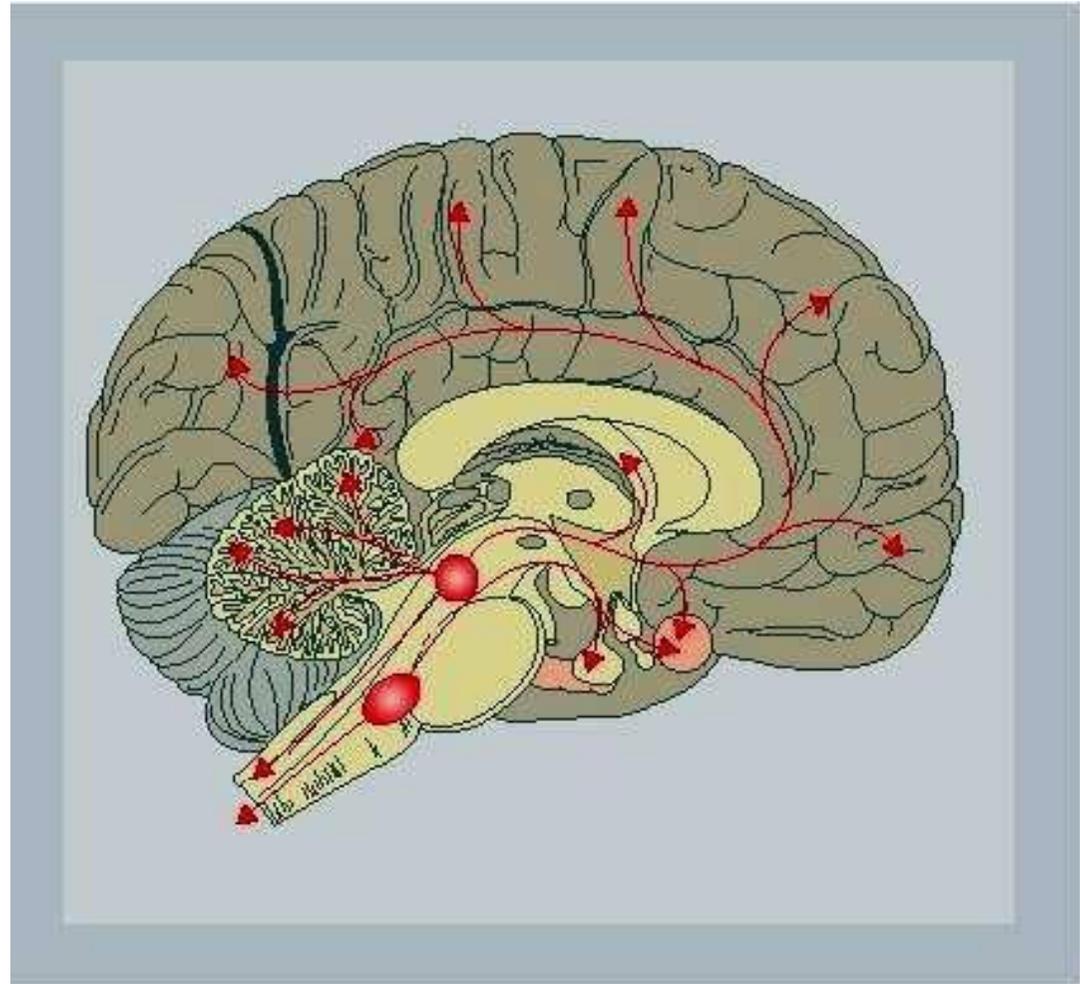
- c SNC+++
- c SNP



Voies Noradrénergiques (SNC)

- c Locus coeruleus
- + Protuberance annulaire
 - c Système limbique (émotions)

- c NA joue un rôle dans
 - c Cycle veille-sommeil
 - c Vigilance, états d'alerte
 - c Emotions, troubles affectifs (dépression)
 - c Apprentissage + mémorisation



Récepteurs Adrénérgiques

a. Sous-types + mécanisme moléculaire (1)

c Adrénocepteurs alpha

c 2 sous-types: α_1 , α_2

c $\alpha_1 \rightarrow$ protéine Gq \rightarrow phospholipase C

c $\alpha_2 \rightarrow$ protéine Gi \rightarrow inhibition adénylyl-cyclase

c Adrénocepteurs bêta

c 3 sous-types: β_1 , β_2 , β_3

c β_1 , β_2 , $\beta_3 \rightarrow$ protéine Gs \rightarrow stimulation adénylyl-cyclase



Mécanisme moléculaire R. α_1

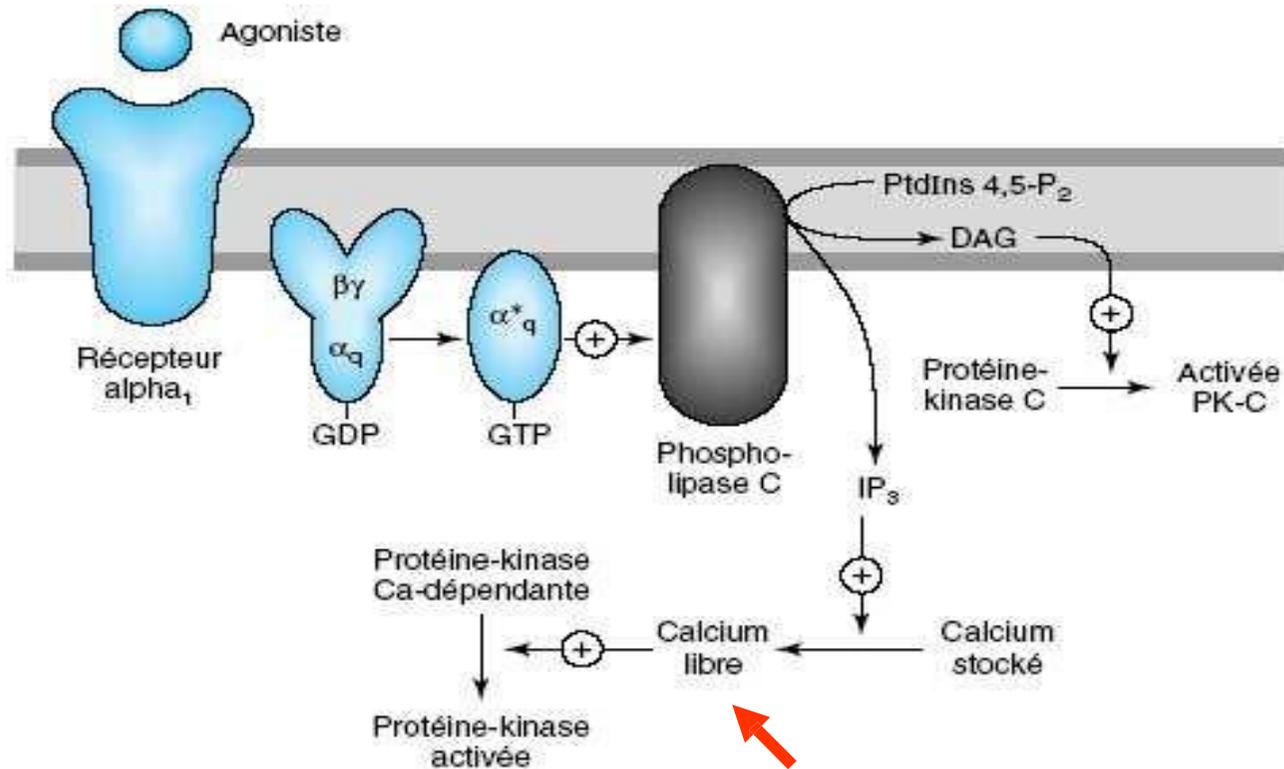


Figure 9-1. Production des effets α_1 . On pense que la stimulation des adrénorécepteurs α_1 par les catécholamines entraîne l'activation d'une protéine de couplage G_q . Cette protéine G active l'effecteur, une phospholipase C, qui entraîne la libération d'IP₃ (1,4,5-triphosphate d'inositol) et de diacylglycérol (DAG) à partir du 4,5-biphosphate de phosphatidyl-inositol (4,5P₂ PtdIns). L'IP₃ stimule la libération des stocks de calcium (Ca) séquestrés, entraînant une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium. Le calcium peut alors activer des protéines-kinases dépendant du calcium, qui à leur tour phosphorylent leurs substrats. Le DAG active la protéine-kinase C. Voir texte pour les autres effets de l'activation de l'adrénorécepteur α_1 .

Mécanisme moléculaire R. α_2 + bêta

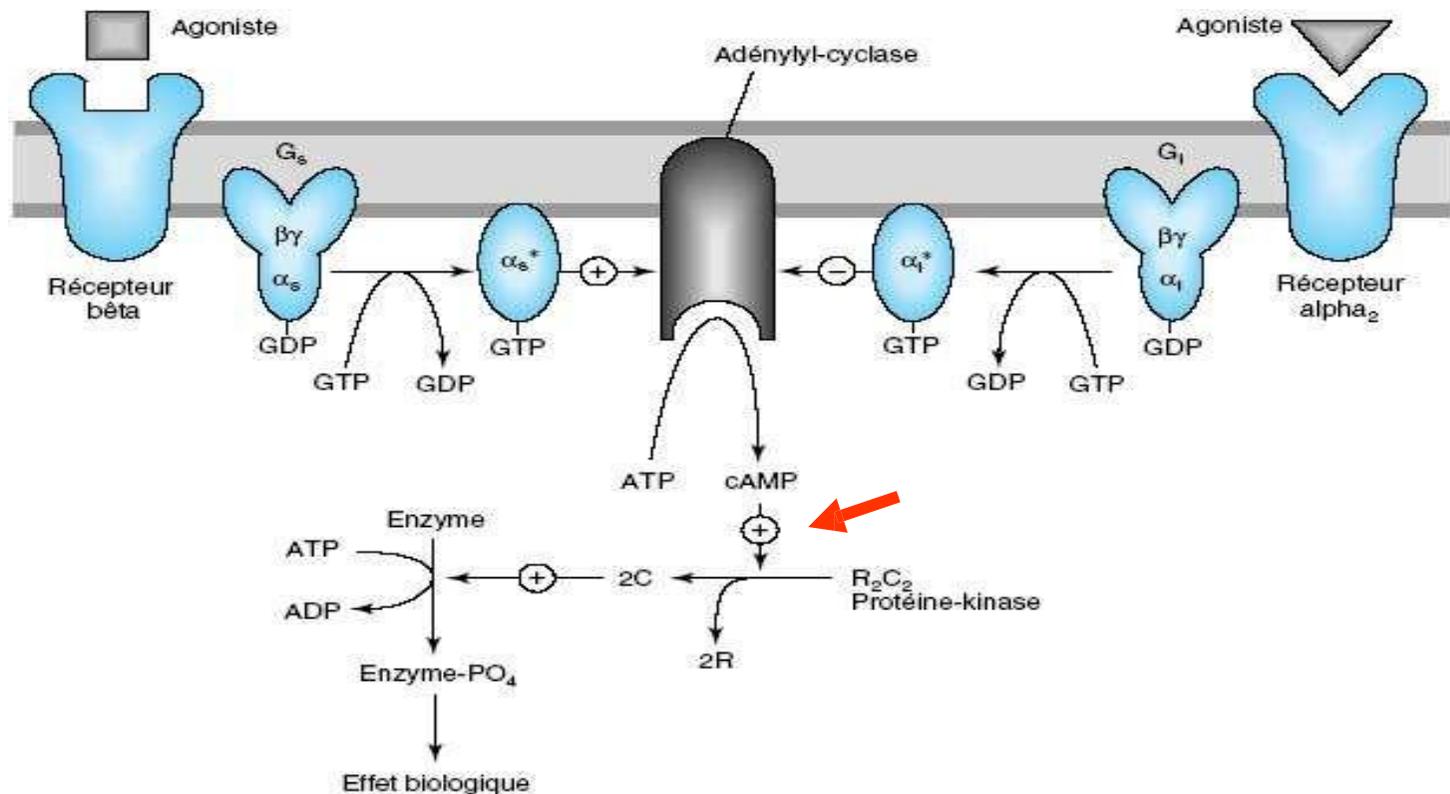


Figure 9-2. Activation et inhibition de l'adénylyl-cyclase par des agonistes qui se lient aux récepteurs des catécholamines. La liaison aux adrénocéphes stimule l'adénylyl-cyclase (AC) en activant la protéine G stimulatrice, G_s, ce qui entraîne la dissociation de sa sous-unité alpha chargée du GTP ([1]) ; cette sous-unité α_s active directement l'AC, entraînant une augmentation de la vitesse de synthèse de l'AMPc ([2]). Les ligands de l'adrénocéphes α_2 inhibent l'adénylyl-cyclase en provoquant la dissociation de la protéine G inhibitrice, G_i, en ses sous-unités ; c'est-à-dire, une sous-unité α_i chargée du GTP et une sous-unité β - γ . Le mécanisme par lequel ces sous-unités inhibent l'AC est incertain. L'AMPc inhibe la sous-unité régulatrice (R) de la protéine-kinase dépendant de l'AMPc, entraînant la libération ([4]) des sous-unités catalytiques actives (C) qui phosphorylent des substrats protéiques spécifiques et modifient leur activité. Ces unités catalytiques phosphorylent aussi la protéine sur laquelle se fixe l'élément de réponse de l'AMPc (CREB), qui modifie l'expression du gène. Voir le texte pour les autres actions des adrénocéphes β et α_2 .

c. Localisation (1): adrénoccepteurs

c La proportion des récepteurs varie selon les tissus

c α_1 → postsynaptiques (m. lisse)

c α_2 → postsynaptiques (SNC)
+ présynaptiques

c β_1 → postsynaptiques (cœur)

c β_2 → postsynaptiques (m.lisse)
+ présynaptiques

c β_3 → postsynaptiques (t. adipeux)

Type	Tissu	Actions
α_1	La plupart des muscles lisses vasculaires (innervés).	Contraction.
	Muscle pupillaire dilatateur.	Contraction (dilata la pupille).
	Muscle lisse pilomoteur.	Hérisse le poil.
	Prostate.	Contraction.
	Cœur.	Augmente la force de contraction.
α_2	Adrénoccepteurs post-synaptiques du SNC.	Probablement multiples.
	Piaquettes.	Agrégation.
	Terminaisons nerveuses adrénergiques et cholinergiques.	Inhibition de la libération du médiateur.
	Certains muscles lisses.	Contraction vasculaires (non innervés).
	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
β_1	Cœur.	Augmente la force et la fréquence de la contraction.
	Adipocytes.	Inhibition de la lipolyse.
β_2	Muscles lisses respiratoire, utérin et vasculaire.	Entraîne le relâchement du muscle lisse.
	Muscle squelettique.	Favorise le captage du potassium.
	Foie de l'Homme.	Active la glycogénolyse.
β_3	Adipocytes.	Active la lipolyse.



d. Régulation présynaptique

c **Auto-récepteurs:** Rétrocontrôle par le NT

c α_2 présynaptique: libération de NA

c β_2 présynaptique: libération de NA

c M_2 présynaptique: ↓ libération d'Ach

c **Hétéro-récepteurs**

c Diverses substances libérées par d'autres terminaisons nerveuses



D. EFFETS PHARMACOLOGIQUES

Effets pharmacologiques des catécholamines

Récepteurs α_1

c Effets périphériques → *contraction fibres lisses*

c Vasoconstriction

c Contraction des bronches

SAUF: péristaltisme T Δ !

c Contraction utérine

c Contraction du sphincter urétral

c Mydriase

c Effets centraux →

c Éveil, vigilance

c Humeur



Récepteurs α_2

c Effets périphériques

c Présynaptique: libération de NA+++

c Postsynaptique:

c Vasoconstriction

c Agrégation plaquettaire

c péristaltisme TΔ

c sécrétion rénine et insuline, lipolyse

c Effets centraux →

c Présynaptique: libération de NA = sédation,
hypotension centrale

c Postsynaptique: humeur?



Effets périphériques: $Rc\beta_1$, β_2 , β_3 (1)

C $Rc\beta_1$: cœur

- c Inotrope +=  contraction
- c Chronotrope +=  FC
- c Dromotrope +=  conduction A-V
- c Bathmotrope +=  excitabilité

C $Rc\beta_2$: m.lisses

- c Vasodilatation
 - c Bronchodilatation
 - c  contractions utérines
 - c Relaxation digestive
 - c Présynaptiques:  de la libération de
- } Postsynaptiques

▶ NA

Effets périphériques: $Rc\beta_1$, β_2 , β_3 (2)

C $Rc\beta_1$, β_2 : hormones + métaboliques

- C glycogénolyse hépatique
- C sécrétion de rénine
- C lipolyse
- C production de l'humeur aqueuse dans l'oeil

C $Rc\beta_3$: tissu adipeux

- C lipolyse



Effets centraux: $Rc\beta_1$, β_2 , β_3

c Surtout β_2 présynaptique:  libération de la NA

= effet antidépresseur +++



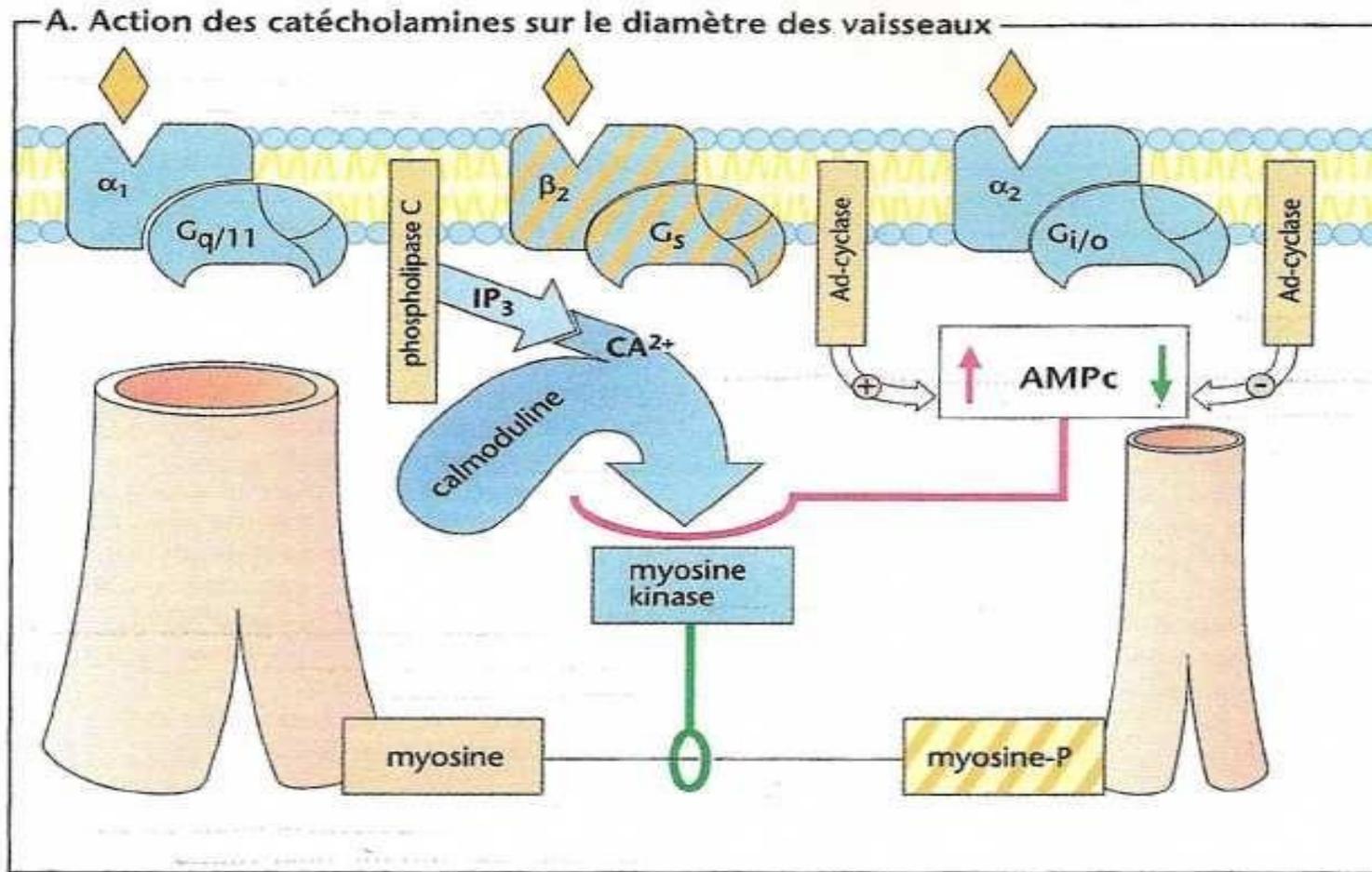
Effets de la stimulation des adrénoccepteurs

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	α_1 Activation de la <i>phospholipase C</i>	α_2 Inhibition de <i>l'adénylyclase</i>	β_1 Activation de <i>l'adénylyclase</i>	β_2 Activation de <i>l'adénylyclase</i>
Coeur	Inotrope – Chronotrope – ▲ risque arythmies	Présynaptique libération de NA ↓	Inotrope – Chronotrope – Dromotrope – Batmotrope –	Chronotrope – Présynaptique libération de NA ↓
Vaisseaux	Vasocostriction	Vasocostriction (effet plus lent) Présynaptique libération de NA ↓		Vasodilatation
Bronches	Bronchostriction (en pathologie)	Présynaptique libération de NA ↓		Bronchodilatation
Tractus digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utrés	Contractions			Relâchement (↓ contractions) ↓
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Œil	Mydriase			

Principaux effets α et β périphériques des catécholamines

Différence majeure récepteurs alpha et bêta

c Action sur le muscle lisse +++



E. AGONISTES ET ANTAGONISTES

Agonistes adrénergiques

Médicaments sympathicomimétiques: 2 types

1. Action directe sur les récepteurs:

c agonistes adrénergiques = action sympathicomimétique directe

2. Action indirecte par de la concentration de NA, adrénaline au niveau synaptique:

c médicaments à action sympathicomimétique indirecte



1. Médicaments sympathomimétiques directs

1.1 Agonistes adrénérgiques mixtes: $\alpha + \beta$

C **Noradrénaline (norépinéphrine):**

C Stimule Rca α_1 , α_2 , β_1

C Hypertension artérielle (pas d'effet β_2 vasculaire) → *collapsus, chutes tensorielles importantes*

C **Adrénaline (épinéphrine)**

C Stimule Rca α_1 , β_1 , β_2

C Effets cardiaques + vasculaires: vasoconstriction > vasodilatation = $\boxed{\nearrow}$ TA
(à fortes doses IV) → *choc anaphylactique + arrêts cardiaques*

C Bronchodilatatrice → *aérosols (asthme, œdème de la glotte)*

C Mydriatique → *collyre (glaucome)*



1.2 Agonistes adrénergiques spécifiques: α_1

c À effets périphériques:

c Vasoconstriction

- c Hypotension orthostatique → étiléfrine (EFFORTIL®)
- c Traitement de la migraine → ergotamine (GYNERGENE®)
- c Traitement de la congestion nasale → naphazoline

c Contraction utérine

- c après délivrance → méthylergométrine (METHERGIN®)

c Mydriatique

- c ophtalmo → phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®)

c À effets centraux:

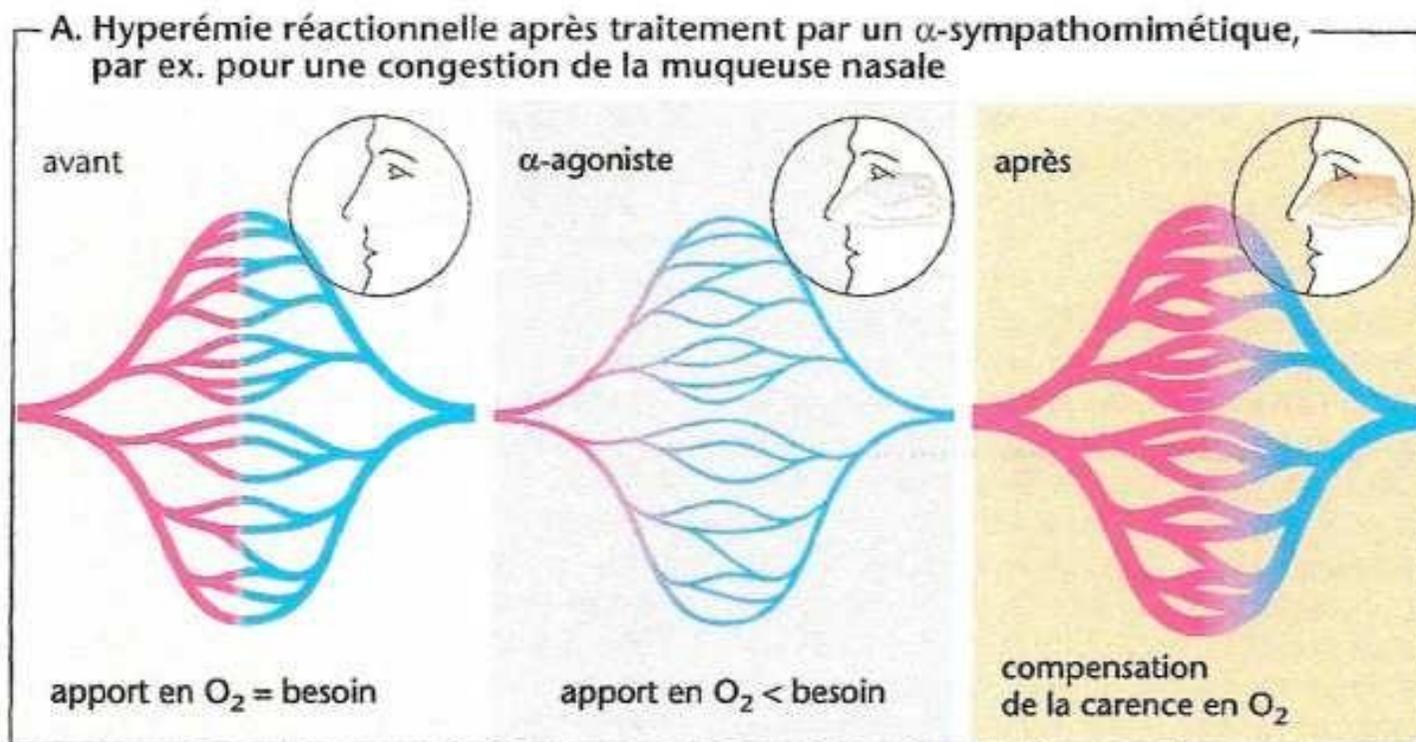
c Stimulants de la vigilance

- c Narcolepsie → modafinil (MODIODAL®)
 - c Psychostimulant → adranifil (OLMIFON®)
-



1.2 Agonistes adrénergiques spécifiques: α_1 (suite)

- c Vasoconstriction \rightarrow traitement de la congestion nasale (naphazoline) \rightarrow *cercle vicieux*



1.3 Agonistes adrénergiques spécifiques: α_2

c Effet vasoconstricteur périphérique <<<  de la libération de NA en présynaptique

c « Hypotenseurs centraux »

c α -méthyldopa (ALDOMET®)

c clonidine (CATAPRESSAN®)

c Mais:

c Risque d'un état dépressif

c Effet rebond si arrêt brutal



1.4 Agonistes adrénergiques spécifiques: β_1 , β_2

c Rc β_1 :

c Stimulation cardiaque

c insuffisance cardiaque, sd de bas débit → dobutamine (DOBUTREX®)

c Rc β_2 :

c Dilatation des branches

c Asthme → salbutamol (VENTOLINE®)

→ terbutaline (BRICANYL®)

c contractions utérines

c Menaces d'accouchement prématuré → ritodrine (PRE-PAR®)

c Effets indésirables (voie IV ou per os):

c tachycardie, palpitations, agitation, sueurs, tremblements...



1.5 Agonistes adrénergiques spécifiques: β_1 , β_2 , β_3

c Mixtes $\beta_1 + \beta_2$

c Isoprenaline (ISUPREL®)

c Vasodilatation, bronchodilatation, contractions utérines

c Effets non spécifiques alors utilisation seulement dans indications CV:
bradycardies, chocs, BAV...

c R β_3

c Obésité

c Antidépresseur?



Molécules en cours d'étude



2. Médicaments sympathomimétiques indirects

Généralités

c Augmentation de la concentration des CTC

c 

synthèse c



libération c



recapture

c  catabolisme

c Entraîne une stimulation des Rc → désensibilisation par excès d'agoniste (tolérance)

c Effets périphériques et centraux

c Indications préférentielles

1. Vasoconstricteurs (Décongestionnant nasal + mydriatique)

▶ 2. Stimulants de la vigilance

3. Antidépresseurs

2.2 Stimulants de la vigilance (1)

c **Amphétamine/Cocaïne**

c Amphétamine:  libération et inhibe la recapture: NA << **dopamine**

→effets périphériques <<< **effets centraux**

c Cocaïne: Inhibe la recapture des CTC

c **Effets**

c Stimulent la vigilance/humeur

c Diminuent sommeil et fatigue, effet anorexigène...

c **Effets indésirables**

c Cardiovasculaires: cocaine+++ (tachycardies, arythmies ventriculaires, IDM, hyperTA...)

c Risque de dépendance +++/ cocaine: dépendance psychique très forte+++

▶ c Phénomène de tolérance

2.2 Stimulants de la vigilance (2)

c **Méthylphenidate**

c RITALINE®, CONCERTA®

c Inhibe la recapture de NA << dopamine

c Indications:

c Troubles de l'attention avec hyperactivité

c Effets indésirables

c Irritabilité

c Insomnie

c Diminution de l'appétit

c Délire, hallucinations



Antagonistes adrénergiques

Généralités

- c Antagonistes adrénergiques = adrénolytiques = médicaments sympatholytiques
- c S'opposent de manière compétitive aux effets de CTC
- c Ont beaucoup d'affinité pour les Rcadrénergiques ***mais*** sans capacité de les stimuler
- c L'inhibition est d'autant plus apparente que la stimulation par les CTCendogènes est importante



1. Antagonistes $\alpha_1 = \alpha_1$ bloquants

c À indications vasculaires

- c  de la vasoconstriction artérielle:  TA
- c HTA, Isd de Raynaud
- c Prazosine (MINIPRESS®)

c À indications urologiques

- c  constriction du sphincter urétral= facilitation de la miction
- c Adénome de la prostate
- c Alfuzosine (XATRAL®)

c Effet indésirable? Sédatif



3. Antagonistes β = bêta bloquants

c Effets cardiovasculaires+++

- c FC, travail du cœur, besoins en O₂
- c HTA pathologique (ne pas TA normale!)
- c Angor, tachycardie, IDM ...
- c Hémorragies digestives par hypertension portale

c Effets oculaires

- c sécrétion d'humeur aqueuse = P° intra-oculaire (glaucome)

c Effets indésirables:

- c aggravation d'une condition cardiaque, maladie asthmatique, artérite
- c troubles métaboliques (hypoglycémie chez les diabétiques...)



3. Antagonistes β = bêta bloquants

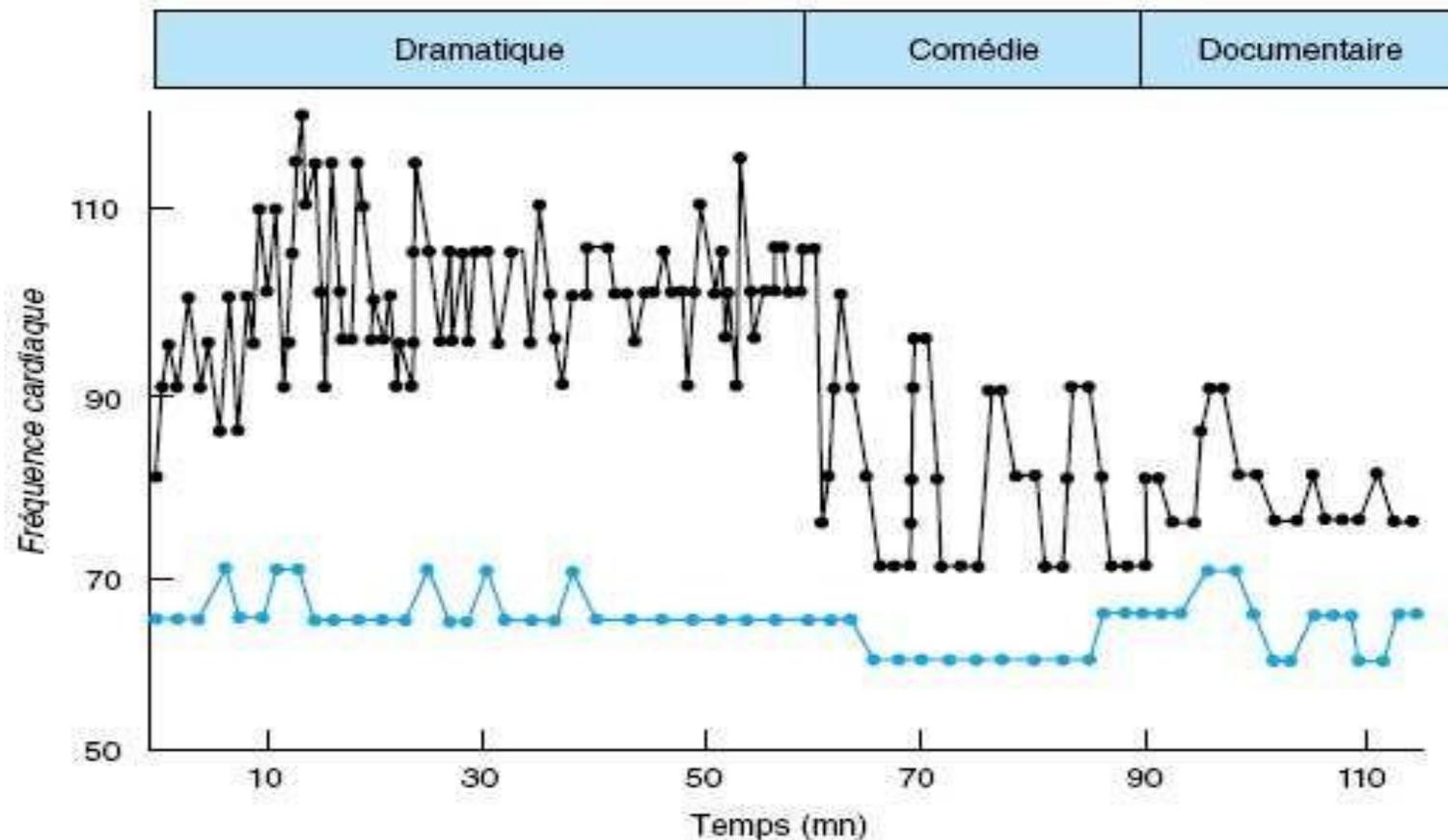


Figure 10-7. Fréquence cardiaque mesurée par télémétrie chez un malade présentant une atteinte cardiaque ischémique, alors qu'il regarde la télévision. Les mesures ont commencé une heure après qu'il eut reçu un *placebo* (tracé supérieur, noir) ou 40 mg d'oxprenolol (tracé inférieur, couleur), β -bloqueur non sélectif possédant une activité agoniste partielle. Non seulement la fréquence cardiaque diminue sous l'effet du médicament dans les conditions de cette expérience, mais elle varie beaucoup moins sous l'effet des stimuli. (Reproduit et modifié, avec autorisation, de Taylor SH : Oxprenolol in clinical practice. *Am J Cardiol* 1983 ; 52 : 34D).

