

Chapitre 15 : **LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME
ET DE LA PLAQUE MOTRICE :**
rappels sur l'organisation et le fonctionnement général – les substances
sympathomimétiques

Plan

Introduction

- I. Rappels sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux autonome**
- II. Les différentes classe de médicaments du système nerveux autonome et leurs cibles**
 - A. Le système orthosympathique
 - B. Le système parasymphathique
- III . Les substances sympathomimétiques**
 - A. L'adrénaline
 - B. La noradrénaline
 - C. Les autres médicaments α -sympathomimétiques directs
 - D. Les médicaments α -sympathomimétiques indirects
 - E. Les agonistes β -adrénergiques

Introduction

Il s'agit d'une famille très importante de médicaments puisque le système nerveux autonome joue lui-même un rôle essentiel dans la régulation d'un grand nombre d'organes et de fonctions. Le système nerveux autonome est constitué d'un ensemble de mécanismes nerveux et humoraux qui régule les fonctions des organes végétatifs dont le fonctionnement est indépendant (autonome) de la volonté.

Exemples : respiration, circulation, digestion, fonctionnement de l'œil, des bronches, des glandes exocrines, de la vessie...

Le rôle crucial que joue le système nerveux autonome dans les phénomènes d'adaptation a été décrit pour la première fois par Claude Bernard et développé par Cannon.

Le système nerveux autonome peut servir de cible pour des médicaments dans le traitement de maladies dont l'étiologie n'est pas forcément connue. En effet, ces médicaments permettent de réguler des fonctions qui sont altérées dans les pathologies considérées parce qu'ils activent ou au contraire inhibent le fonctionnement du système nerveux autonome. C'est en quelque sorte un levier que l'on peut actionner dans de telles situations.

Exemple : Pour traiter l'hypertension artérielle essentielle, c'est-à-dire dont on ne connaît précisément pas la ou les causes, il existe plusieurs classes de médicaments dont la cible est le système nerveux autonome.

I Rappels sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux autonome :

Le système nerveux autonome comprend des centres situés dans le système nerveux central qui reçoivent des influences sensorielles et donnent naissance à des nerfs qui transmettent l'information vers les organes effecteurs en relayant dans des synapses qui sont incluses dans le système nerveux

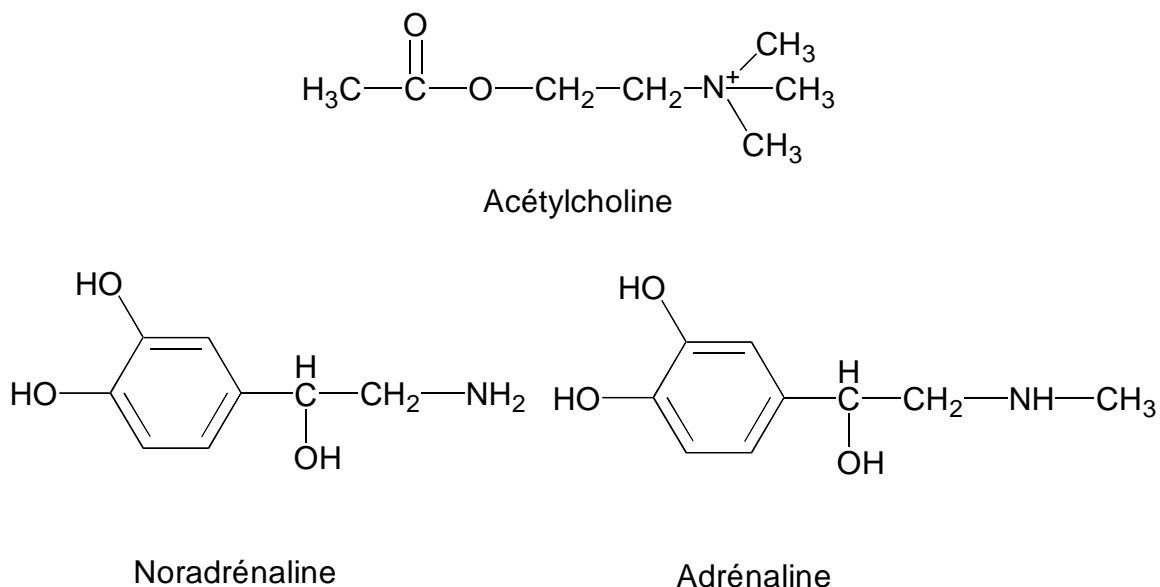
central, à l'exception du relais ganglionnaire et de la jonction neuro-effectrice. La transmission de l'information utilise des neurotransmetteurs qui sont des substances endogènes synthétisées stockées, libérées et dégradées dans le système nerveux autonome lui-même. Ces neurotransmetteurs libérés au passage de l'influx sont reconnus par des récepteurs situés sur l'élément post-synaptique mais aussi sur la terminaison pré-synaptique. Les récepteurs post-synaptiques sont impliqués dans la transmission de l'information tandis que les récepteurs pré-synaptiques sont impliqués dans des phénomènes de rétro-contrôles de la libération du neurotransmetteur lui-même.

Pour employer une image, le neurotransmetteur constitue la « bonne clé » capable non seulement d'être reconnue par la serrure que constitue le récepteur, c'est-à-dire d'y entrer, mais également de l'actionner. Toute substance capable d'actionner des récepteurs est un agoniste ; toute substance qui empêche, par occupation du site de liaison, l'agoniste de fonctionner est un antagoniste. L'agoniste mime les effets du neurotransmetteur ; l'antagoniste n'a d'effet que parce-qu'il empêche l'agoniste endogène ou exogène de parvenir et donc de provoquer les réponses biologiques consécutives à la stimulation du récepteur.

Le système nerveux autonome a trois grandes composantes :

- *le système orthosympathique* (abrégé en système sympathique) qui utilise la noradrénaline comme neurotransmetteur dans toutes les synapses, sauf dans les relais ganglionnaires où le neurotransmetteur est l'acétylcholine. La noradrénaline est également le transmetteur des jonctions neuro-effectrices du système orthosympathique.
- *le système parasympathique* fonctionne avec l'acétylcholine comme neuromédiateur tout au long de la chaîne de neurones qui le constitue.
- *les glandes surrénales*, en particulier leurs parties médullaires, sont assimilées à un élément du système nerveux autonome parce qu'elles sont elles-mêmes innervées par des neurones sympathiques et parce qu'elles secrètent de l'adrénaline et un peu de noradrénaline dans des conditions physiologiques. Sa capacité de sécréter de la noradrénaline lui fait présenter une analogie avec le système orthosympathique.

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



Lorsqu'un organe reçoit une double innervation, orthosympathique et parasympathique, ces deux influences sont généralement opposées : l'une est stimulante, l'autre est inhibitrice. 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.

Exemple : l'influence orthosympathique est stimulante sur le cœur (effets inotropes et chronotropes positifs) tandis que l'influence parasympathique, c'est-à-dire vagale, est inhibitrice (effets chronotropes et inotropes négatifs).

Il y a néanmoins des exceptions, en ce sens que certains tissus ne reçoivent qu'un seul type d'innervation ; c'est ainsi qu'à titre d'exemples, de nombreux territoires vasculaires et l'utérus ne reçoivent qu'une innervation orthosympathique.

Dans le système nerveux autonome, il y a aussi des fibres sensorielles qui peuvent participer au fonctionnement de certains réflexes, par exemple le réflexe barosensible.

Les figures 2 et 3 représentent les principaux organes et les principales fonctions contrôlées par le système nerveux autonome.

Figure 2 : Organisation anatomo-fonctionnelle des voies sympathiques

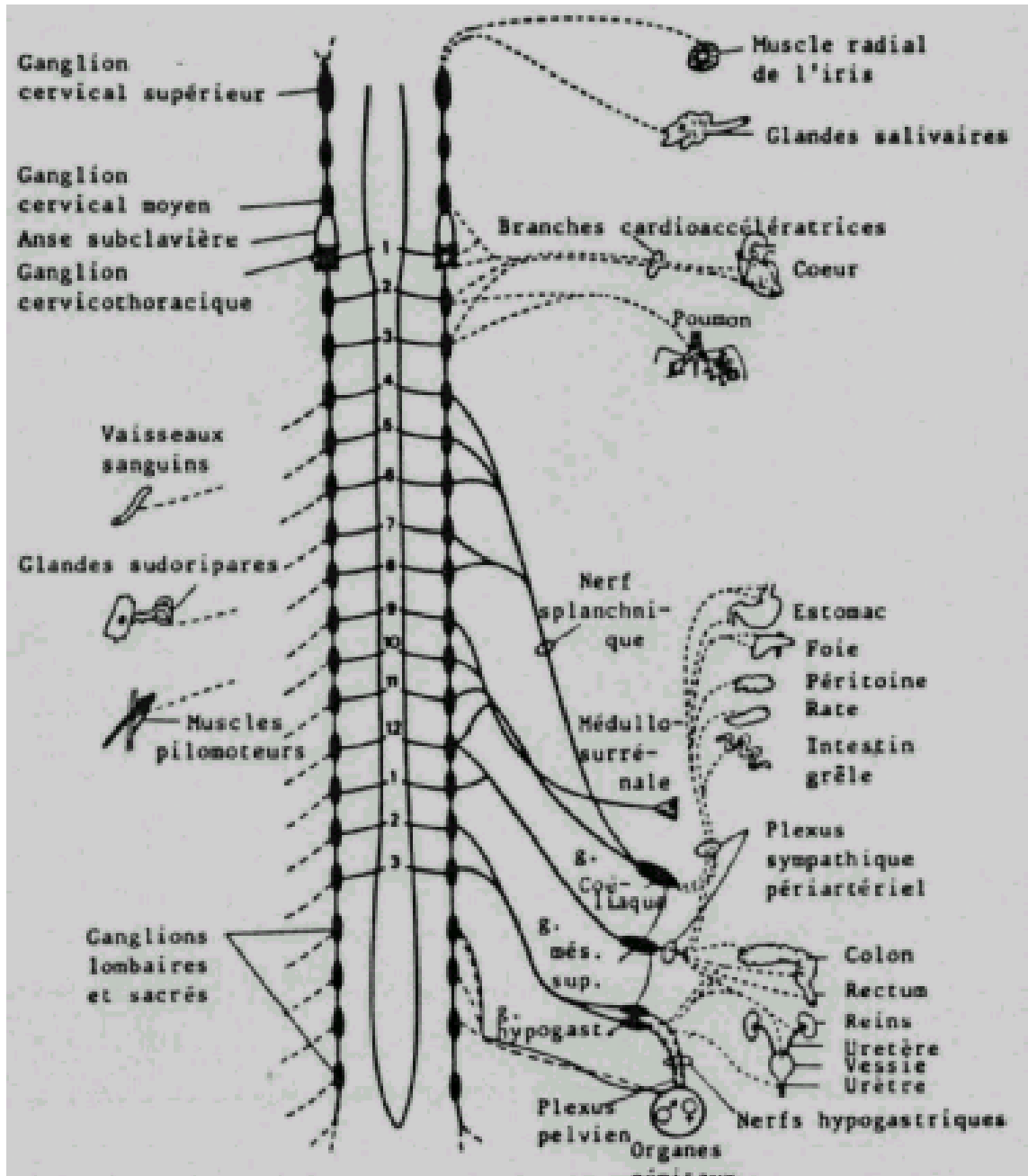
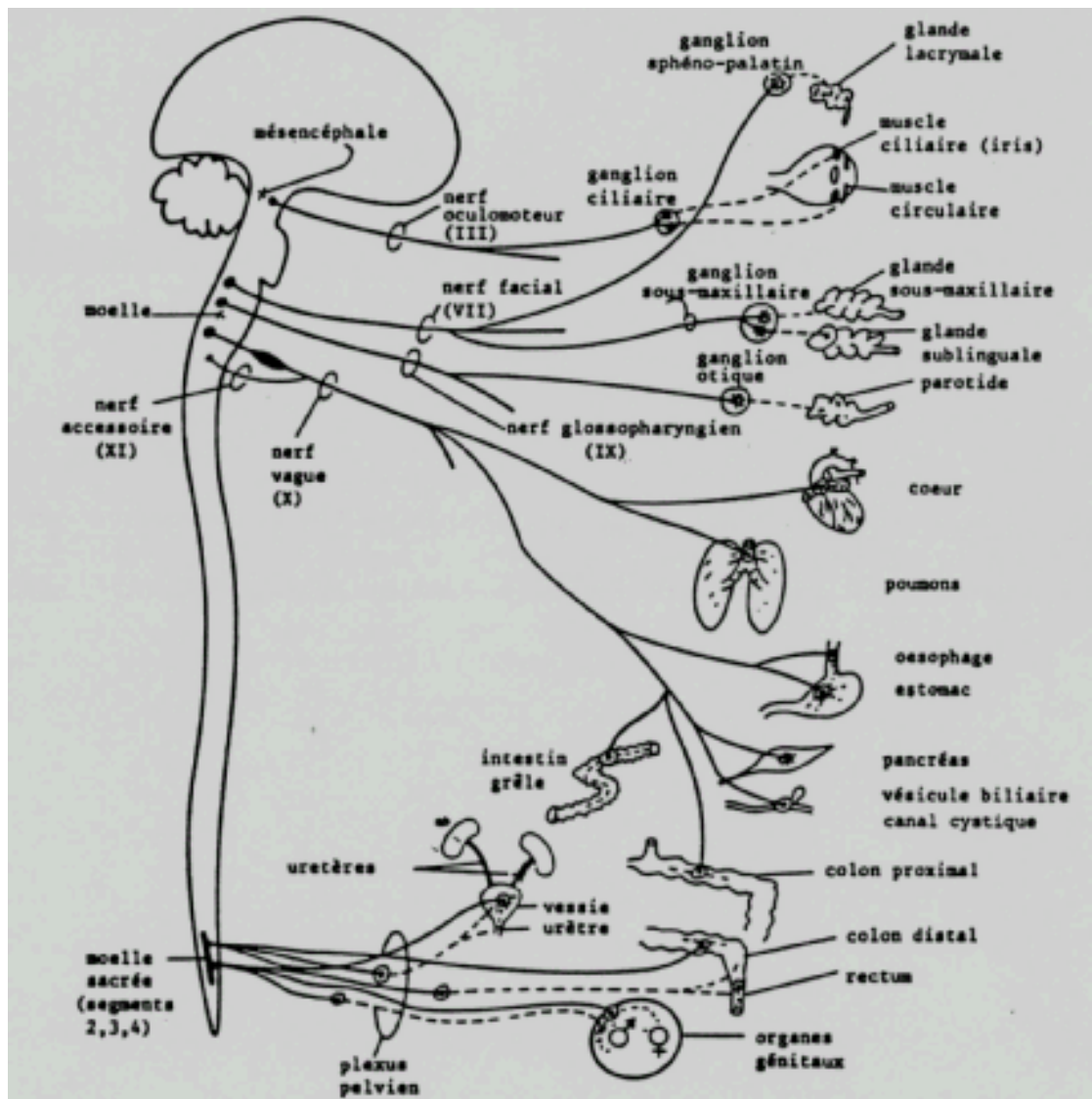


Figure 3 : Organisation anatomo-fonctionnelle des voies parasymphatiques



II Les différentes classes de médicaments du système nerveux autonome et leurs cibles.

II.A Le système orthosymphatique

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

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 . Le récepteur β_3 -adrénergique n'a pas encore d'application thérapeutique. On n'abordera donc que les médicaments agissant sur les récepteurs α_1 et α_2 , β_1 et β_2 -drénergiques.

On dispose d'agonistes et d'antagonistes sélectifs de chacun de ces récepteurs. Il existe des médicaments agonistes directs et indirects des récepteurs α -adrénergiques, en revanche il n'existe que des agonistes directs des récepteurs β -adrénergiques. Les médicaments ayant pour cible les

récepteurs β -adrénergiques sont considérés dans le chapitre consacré aux médicaments du système nerveux sympathique parce-qu'ils sont sensibles à l'adrénaline provenant elle-même des glandes surrénales, assimilées à des éléments du système sympathique.

La noradrénaline, médiateur du système sympathique, est aux concentrations physiologiques un agoniste « quasiment pur » des récepteurs α -adrénergiques. Ce n'est qu'à très fortes doses que la noradrénaline peut activer des récepteurs β -adrénergiques. En revanche, l'adrénaline est un agoniste mixte des récepteurs α et β -adrénergiques.

II.B Le système parasympathique

- Les substances mimant les effets de la stimulation du système parasympathique sont appelées médicaments *parasympathomimétiques* ou *acétylcholinomimétiques*, souvent abrégés en *cholinomimétiques*.

- Les substances qui inhibent ou bloquent les effets du système parasympathique sont appelées médicaments *parasympatholytiques* ou *cholinolytiques*.

- Un cas particulier : les substances qui bloquent à la fois le système sympathique et le système parasympathique en paralysant la transmission cholinergique commune dans les relais ganglionnaires s'appellent des *ganglioplégiques* (quasiment plus d'utilisations thérapeutiques courantes).

Parmi les médicaments cholinomimétiques, on dispose de deux groupes de substances :

- celles à action directe, c'est-à-dire qui se lient aux récepteurs de l'acétylcholine et les activent ;
- celles à action indirecte, c'est-à-dire qui augmentent les concentrations d'acétylcholine au niveau de ses récepteurs. Le mécanisme d'action dans le cas de la synapse cholinergique est alors une inhibition de la dégradation catabolique du médiateur par inhibition de l'enzyme, acétylcholine-estérase.

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.

III Les substances sympathomimétiques

Au sens des définitions indiquées ci-dessus, l'adrénaline et la noradrénaline sont 2 agonistes endogènes (physiologiques) des récepteurs adrénérgiques.

Les principales actions résultant de la stimulation des récepteurs adrénérgiques figurent dans le tableau 1. Les effets listés dans ce tableau peuvent être reproduits par la stimulation du système orthosympathique ou par l'administration d'un excès d'adrénaline (récepteurs α et β) ou de noradrénaline ou de substances mimant les effets de ces médiateurs.

Tableau 1

<u>ORGANE</u>	<u>REPONSE</u>	NATURE DU RECEPTEUR
Muscles piloérecteurs	Contraction (horripilation)	α
Muscle iridodilatateur	Contraction (mydriase)	α
Tractus gastro-intestinal	Relaxation	α et β_1
Utérus	Contraction Relaxation	α β_2
Vaisseaux	Constriction Dilatation	α β_2

vaisseaux coronaires	Constriction Dilatation	α β_1 et β_2
Cœur	Tachycardie Augmentation de la force contractile	β_1
Bronches	Relaxation	β_2
Uretère	Contraction Dilatation	α β
Insuline	Sécrétion Diminution de la sécrétion	β α
Glycogénolyse	Hyperglycémie Hyperlactacidémie	α (hépatique) β_1 (musculaire) et α
Lipolyse	Augmentation des acides gras non estérifiés et du glycérol	β_1
Rénine	Libération	β

III.A L'adrénaline

Actions sur la pression artérielle.

Les effets de l'adrénaline sur la pression artérielle dépendent de la dose. Aux doses fortes, elle augmente rapidement la pression artérielle ; cet effet est dépendant de la dose. La pression artérielle systolique augmente plus que la pression artérielle diastolique. Cette augmentation de pression artérielle est la conséquence de la combinaison de 3 mécanismes :

- augmentation de la force contractile cardiaque (conséquence de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques cardiaques) ;
- augmentation de la fréquence cardiaque (idem) ;
- une vasoconstriction très puissante et généralisée. Cet effet vasoconstricteur intéresse tous les territoires vasculaires, y compris les veines. L'adrénaline est un des agents vasopresseurs les plus puissants de l'organisme. Cet effet provoque une bradycardie réflexe compensatrice par stimulation du baroréflexe. Comme l'effet vasoconstricteur résultant de la stimulation des récepteurs α adrénergiques vasculaires masque les effets de stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques vasculaires, c'est d'abord une hypertension que l'on observe qui peut être suivie d'une baisse secondaire de la pression artérielle en-dessous du niveau initial, due à la mise en jeu du baroréflexe et au fait que l'effet de l'activation des récepteurs β_2 -adrénergiques a une cinétique plus longue que l'effet vasoconstricteur associé à l'activation des récepteurs α adrénergiques.

L'adrénaline est l'hormone qui prépare à l'effort musculaire.

A doses faibles, en revanche, c'est l'effet de stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques vasculaires qui est prépondérante, il y a relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires et la pression artérielle diminue. Cette vasodilatation intéresse principalement les vaisseaux des muscles squelettiques.

Aux doses intermédiaires, on note une augmentation de la pression artérielle systolique par augmentation du débit cardiaque et une diminution de la pression artérielle diastolique et en conséquence la pression artérielle moyenne reste pratiquement inchangée. A ces doses, la fréquence cardiaque a tendance à augmenter (activation des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques), le baroréflexe n'est pas mis en jeu.

Actions sur le coeur

L'activation des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques concerne le myocarde et les cellules excitables et le tissu de conduction. L'adrénaline a un effet chronotrope, inotrope, bathmotrope positif. Elle augmente le débit cardiaque, le travail cardiaque et la consommation d'oxygène du myocarde. Elle est arythmogène. Cet effet est potentialisé par certains médicaments anesthésiques généraux.

Actions sur les muscles lisses non vasculaires

L'adrénaline dilate les bronches par action sur des récepteurs β_2 -adrénergiques. L'effet bronchodilatateur est d'autant plus marqué qu'il existe un terrain favorable au bronchospasme, notamment dans la maladie asthmatique.

D'une façon générale, elle relâche le tractus gastro-intestinal (idem).

Son action sur l'utérus (récepteurs β_2 -adrénergiques) dépend de la phase du cycle ou de celle de la gestation. Elle est très utéro-relaxante en fin de grossesse et pendant l'accouchement : effet tocolytique.

Effets métaboliques.

Elle augmente la glycémie par stimulation de la glycogénolyse hépatique, diminution de l'insulino-sécrétion pancréatique et inhibition de l'utilisation périphérique du glucose.

Elle augmente la concentration des acides gras libres plasmatiques en activant une triglycéride-lipase. Elle a une action lipolytique.

Autres effets.

Elle stimule les sécrétions lacrymales et sudorales, provoque une pilo-érection et une mydriase. Elle diminue la pression intra-oculaire par inhibition de la production d'humeur aqueuse et augmentation de sa résorption.

Pharmacocinétique.

L'adrénaline est détruite par le suc gastrique. Elle est métabolisée dans le foie (conjugaison et oxydation). Elle est éliminée par voie urinaire surtout sous forme métabolisée par la COMT et la MAO. Le phéochromocytome est une tumeur sécrétante de la médullo-surrénale qui provoque un excès de sécrétion des catécholamines. Les capacités enzymatiques de dégradation sont saturées et dans ce cas l'élimination urinaire de catécholamines non métabolisées en quantités importantes est habituelle.

Utilisations thérapeutiques :

- traitement de la crise d'asthme,
- prolongation des effets des anesthésiques locaux en raison de l'effet vasoconstricteur qui empêche la diffusion de l'anesthésique dans la circulation sanguine,
- traitement de l'arrêt cardiaque et d'états de chocs et de collapsus,
- traitement du glaucome chronique à angle ouvert. Le glaucome à angle fermé constitue une contre-indication de l'adrénaline.

L'adrénaline existe sous les noms de spécialités suivants :

- Adrénaline Aguettant, dans le traitement du choc cardiovasculaire. Elle est utilisée en perfusion intra-veineuse.
- sous les noms de Eppy et de Glauposine, elle est utilisée en collyre dans le traitement du glaucome à angle ouvert.
- dans le traitement de la crise d'asthme, elle est utilisée le plus souvent en association soit avec de la théophylline, soit avec un médicament parasymphomimétique sous les noms de Dyspnéinhal ou Glauca-drine.
- on la trouve en association avec un anesthésique local sous le nom de Xylocaïne adrénalinée.
- l'Anakit est de l'adrénaline utilisée dans le traitement du choc anaphylactique provoqué soit par un médicament, soit par une piqûre d'hyménoptère (frelon, guêpe, abeille). Elle est utilisée en injection sous-cutanée. Les actions recherchées sont un effet vasoconstricteur, une action inotrope et bathnotrope positive, une relaxation bronchique et une inhibition de la libération des médiateurs de l'allergie à partir des mastocytes.

III.B La noradrénaline

Sur le plan structural, la noradrénaline diffère de l'adrénaline en ce sens qu'il lui manque un groupement méthyle sur la fonction amine (figure 1). Cette particularité structurale a pour conséquence pharmacologique la réduction considérable de la capacité à stimuler les récepteurs β -adrénergiques de telle sorte que la noradrénaline, en tout cas à des doses faibles ou moyennes, ne stimule pratiquement que les récepteurs α -adrénergiques. Elle représente 10 à 20 % des

catécholamines secrétées normalement par des glandes surrénales, mais ce rapport peut s'inverser à plus de 90 % au cours de phéochromocytomes.

Effets cardiovasculaires

Elle augmente la pression artérielle systolique et diastolique. On n'observe pas de diminution secondaire de la pression artérielle. Le débit cardiaque reste inchangé ou diminue tandis que les résistances périphériques augmentent en conséquence d'une vasoconstriction généralisée. On observe également une bradycardie réflexe qui peut être très importante.

Autres effets

Elle peut provoquer des hyperglycémies et des hyperlipidémies, mais à doses plus fortes que l'adrénaline.

Elle contracte l'utérus mais a peu d'effets sur les autres muscles lisses non vasculaires.

Elle active la sécrétion sudorale.

Pharmacocinétique

Elle n'est pas résorbée sous forme active par voie orale ; ses métabolites sont éliminés par voie urinaire ; elle est elle-même éliminée par voie urinaire dans le phéochromocytome.

Utilisations thérapeutiques

Elle a peu d'utilisations thérapeutiques en raison de son effet vasoconstricteur très puissant. Sous le nom de Noradrénaline Aguetant*, elle est parfois employée en perfusion dans le traitement du choc ou collapsus cardiovasculaire.

III.C Les autres médicaments α -mimétiques directs

- La néosynéphrine* ou phényléphrine*. Elle est encore plus sélective des récepteurs α -adrénergiques que ne l'est la noradrénaline elle-même. Elle en a les mêmes actions mais elles sont plus longues et elle est moins efficace. Elle est utilisable en administration parentérale, mais aussi par voie orale.

Ses indications sont : les chutes de la pression artérielle, le choc cardiovasculaire, la décongestion de la muqueuse nasale, la mydriase pour examen du fond de l'œil et le glaucome chronique.

- La naphazoline, la tétryzoline et l'oxymétazoline sont des décongestionnants des muqueuses nasales et oculaires. Certains de ces produits sont également utilisés également en association avec des anesthésiques locaux (voir adrénaline).

Ils peuvent provoquer une certaine accoutumance. Ils passent la barrière hémato-encéphalique et sont sédatifs. Parmi leurs effets indésirables, on peut également observer des irritations locales, des céphalées, des insomnies et des palpitations. L'hypertension artérielle, l'hyperthyroïdie et les troubles du rythme cardiaque constituent des contre-indications de ces médicaments.

Des substances analogues, la clonidine et ses dérivés, sont utilisées comme médicaments antihypertenseurs bien qu'elles provoquent un certain degré de vasoconstriction par stimulation des récepteurs α -adrénergiques de la paroi vasculaire; leur action sympatho-inhibitrice très marquée d'origine centrale - ces substances passent la barrière hémato-encéphalique - l'emporte sur leur action vasoconstrictrice et leur confère leur effet antihypertenseur. Elles seront étudiées dans le chapitre consacré aux médicaments antihypertenseurs.

III.D Les médicaments α -mimétiques indirects

La seule famille de médicaments présentant un réel intérêt médical sont les amphétamines dont le mécanisme d'action consiste à stimuler la libération de noradrénaline à partir de ses sites de stockage axonaux. Elles sont employées comme stimulants du système nerveux central et seront étudiées dans le chapitre consacré aux médicaments psychotropes.

III.E Les agonistes β -adrénergiques

Encore appelées 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.

L'isoprotérénol est un analogue structural des catécholamines où la fonction amine est substituée par un groupement isopropyle. L'encombrement plus important de la fonction amine, comparativement à celui de la noradrénaline et même à celui de l'adrénaline, fait perdre à cette substance son affinité pour les récepteurs α -adrénergiques, mais lui conserve sa capacité à être reconnue par les récepteurs β -adrénergiques et à les stimuler. Elle n'est pas sélective d'un sous-type de récepteurs β -adrénergiques. En conséquence de cette activation, les récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques, elle est vasodilatatrice et diminue donc la pression artérielle.

Elle stimule l'ensemble de la fonction cardiaque : elle est inotrope, bathmotrope, chronotrope et dromotrope positive.

Elle est broncho-dilatatrice ; elle réduit le péristaltisme intestinal.

Elle augmente les sécrétions bronchiques.

Elle est légèrement hyperthermisante.

Elle est également légèrement hyperglycémiant et active la lipolyse.

Elle est également utéro-relaxante (action tocolytique).

Elle est utilisable dans certaines indications cardiovasculaires :

- des troubles lents du rythme cardiaque : le pouls lent permanent, le syndrome d'Adams-Stokes,
- l'insuffisance cardiaque aiguë,
- le choc cardiovasculaire.

Elle est alors utilisée sous le nom d'Isuprel* soit par voie orale soit par voie injectable.

En pneumologie, elle a été utilisée dans le traitement de la crise d'asthme ; on lui préfère désormais les médicaments sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques .

Les agonistes sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques

Le tableau 2 présente les analogues sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques disponibles. Leur chef de file est le Salbutamol commercialisé sous le nom de Salbumol* et sous celui de Ventoline* notamment. 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.

Les effets indésirables des agonistes β -adrénergiques

Les effets indésirables des agonistes β -adrénergiques sont les suivants : tachycardie et crise d'angine de poitrine par augmentation du travail cardiaque, augmentation de la glycémie, augmentation de la fréquence cardiaque fœtale lors de l'utilisation en obstétrique. La sélectivité β_2 -adrénergique n'empêche pas qu'à doses fortes les produits « sélectifs » peuvent reproduire les effets indésirables des produits non sélectifs. Une certaine tolérance aux médicaments agonistes β -adrénergiques peut être observée, avec réduction de l'efficacité lors d'administrations itératives fréquentes et sur des périodes longues. Cette tolérance est liée à un phénomène de désensibilisation des récepteurs induite par leur exposition prolongée à un agoniste.

Tableau 2

PRINCIPAUX SYMPATHOMIMETIQUES β_2 -SELECTIFS

- Sympathomimétiques β_2 -sélectifs en inhalation buccale

Seuls :

<i>Berotec aérosol</i>	Fénotérol
<i>Bricanyl aérosol</i>	Terbutaline
<i>Maxair aérosol</i>	Pirbutérol
<i>Serevent (longue durée d'action) poudre pour inhal</i>	Salmétérol
<i>Spréor susp p inhal</i>	Salbutamol
<i>Ventodisks pdre p inhal</i>	Salbutamol
<i>Ventoline aérosol – sol p nébulis</i>	Salbutamol

Avec corticoïdes :

<i>Seretide pdre p inhal</i>	Salmétérol+fluticasone
------------------------------	------------------------

- Sympathomimétiques β_2 -sélectifs utilisables par voie générale

Bricanyl cp – Lp cp – sol. inj.	Terbutaline
Salbumol fort sol. inj.	Salbutamol
Ventoline cp – sol. buv. sol. inj.	Salbutamol

- Sympathomimétiques β_2 -sélectifs utéro-relaxants

Bricanyl cp – sol. inj	Terbutaline
Pré-par cp – sol. inj.	Ritodrine
Salbumol cp – supp. – sol. inj. fort. sol. inj	Salbutamol