

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 18 novembre 2022 à POITIERS
par **Madame GUNCU Selin**

La place de l'adrénaline et de la noradrénaline : de l'organisation
générale du système nerveux à la thérapeutique associée

Composition du jury :

Présidente : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences en Toxicologie (HDR) et Docteur en Pharmacie

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Maître de Conférences Associé Officine et Docteur en Pharmacie
Madame FICHET Anne, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame RIOUX-BILAN Agnès, Maître de Conférences en Biochimie



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 18 novembre 2022 à POITIERS
par **Madame GUNCU Selin**

La place de l'adrénaline et de la noradrénaline : de l'organisation
générale du système nerveux à la thérapeutique associée

Composition du jury :

Présidente : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences en Toxicologie (HDR) et Docteur en Pharmacie

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Maître de Conférences Associés Officine et Docteur en Pharmacie
Madame FICHET Anne, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame RIOUX-BILAN Agnès, Maître de Conférences en Biochimie

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

Je remercie Madame **Stéphanie Pain** de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie Madame **Agnès Rioux-Bilan**, ma directrice de thèse, d'avoir toujours été disponible, d'avoir toujours répondu mes questionnements et ainsi d'avoir partagé la réalisation de ce mémoire avec moi.

Je remercie Madame **Anne Fichet** d'avoir accepté d'être membre de mon jury, de la confiance que vous m'apportez avec Monsieur Michonneau et toute l'équipe officinale et aussi de m'avoir permis d'évoluer à vos côtés.

Je remercie Monsieur **Clément Deloffre** d'avoir accepté avec enthousiasme pour être membre de mon jury.

Je remercie **mes parents et mes frères adorés** pour m'avoir toujours soutenu dans les hauts comme dans les bas et de m'avoir appris à relativiser. Ce projet existe aussi grâce à vous.

Je remercie Monsieur **François Seguin** d'avoir été présent et répondu à mes interrogations au cours l'accomplissement de mes études.

Je remercie **ma famille ici et ailleurs**, et plus particulièrement **mes grands-parents** de m'avoir toujours partagé et exprimé votre amour.

Je remercie **ma tante et mon oncle Neriman et Gilles** de m'avoir pleinement encouragé et soutenu dans la réalisation de mon mémoire.

Je remercie mes amis de Poitiers **Margaux, Olivia, Quentin, Louise et Séléna** d'avoir partagé ces années d'études ensemble et du soutien qu'on s'est apporté.

Docteur Jean-Bernard Sacriste avec tout le respect que je vous porte, je vous dédie ce mémoire, né de notre idée commune. Nous garderons toujours dans notre cœur ces moments précieux passés avec vous.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLES.....	8
LISTE DES ANNEXES	8
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : Exploration générale du système de commande humaine : le système nerveux	12
I.Le système nerveux central (ou le névraxe)	13
I.1.L'encéphale	14
I.1.1.Le cerveau	14
I.1.1.1.Le télencéphale	14
I.1.1.2.Le diencephale	16
I.1.2.Le tronc cérébral	18
I.1.3.Le cervelet.....	18
I.2.La moelle spinale (ou moelle épinière)	19
I.3.Structures internes du système nerveux central	21
I.3.1.Substance grise.....	21
I.3.2.Substance blanche	24
I.4.Structures de protection du système nerveux central	24
I.4.1.Le crâne et les vertèbres.....	25
I.4.2.Les méninges	26
I.4.3.Le liquide cérébro-spinal (ou liquide céphalo-rachidien)	27
I.4.4.Les cavités du système nerveux central	28
II. Le système nerveux périphérique.....	29
II.1.Le système nerveux somatique	31
II.1.1.Les nerfs crâniens	32

II.1.2.Les nerfs spinaux (ou nerfs rachidiens)	33
II.2.Le système nerveux autonome.....	33
II.2.1.Système nerveux sympathique	35
II.2.2.Système nerveux parasympathique	35
II.2.3.Récapitulatif de l'effet principal du système nerveux autonome sur les organes.....	36
PARTIE 2 : Principes généraux de la neurotransmission et présentation des systèmes adrénergique et noradrénergique	38
I.La neurotransmission chimique.....	39
I.1.Eléments cellulaires du système nerveux humain.....	39
I.1.1.Le neurone	39
I.2.Le potentiel de repos	40
I.3.Le potentiel d'action et la transmission nerveuse	40
I.4.La transmission synaptique	41
I.4.1.Les neuromédiateurs	42
I.4.1.1.Synthèse et stockage du neuromédiateur	42
I.4.1.2.L'exocytose du neuromédiateur	43
I.4.1.3.La recapture (re-uptake) et la dégradation du neuromédiateur.....	43
I.4.2.Les récepteurs dans la transmission du signal nerveux	44
I.4.2.1.Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) trimériques dans la transmission adrénergique	46
I.4.3.La notion d'autorécepteurs et de rétrocontrôle de sécrétion	48
I.4.4.Récapitulatif concernant les neurotransmetteurs	48
II.Les composantes adrénergique et noradrénergique	49
II.1.Lieux de synthèse anatomiques de l'adrénaline et de la noradrénaline	49
II.2.Mécanismes moléculaires de biosynthèse et de dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline	52
II.2.1.Biosynthèse et stockage des catécholamines.....	52

II.2.2. Recapture de la noradrénaline	54
II.2.3. Dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline.....	54
II.3. Les récepteurs et les effets périphériques de type adrénergique.....	55
II.3.1. Les récepteurs α_1	55
II.3.2. Les récepteurs α_2	55
II.3.3. Les récepteurs β	56
II.3.4. Récapitulatif des réactions enzymatiques et des effets produits en fonction du récepteur de type adrénergique impliqué	56
II.3.5. Récapitulatif de la localisation des récepteurs de type adrénergique et les effets sur les organes concernés	57
II.4. Les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline au niveau central	58
II.5. Pathologies impliquant l'adrénaline et la noradrénaline.....	59
PARTIE 3 : Thérapeutiques ciblant les systèmes adrénergique et noradrénergique.....	62
I. Les agonistes adrénergiques directs	63
I.1. Les agonistes mixtes des récepteurs α et β	63
I.2. Les agonistes des récepteurs α_1	69
I.2.1. Agonistes α_1 périphériques.....	70
I.2.2. Agoniste α_1 d'action centrale	71
I.3. Les agonistes des récepteurs α_2	71
I.3.1. Agonistes α_2 centraux.....	71
I.3.2. Agonistes α_2 à intérêt ophtalmologique	73
I.4. Agoniste mixte des récepteurs β_1 et β_2	74
I.5. Agoniste des récepteurs β_1	74
I.6. Agonistes des récepteurs β_2	74
I.6.1. Bronchodilatateurs à durée d'action courte	75
I.6.2. Bronchodilatateurs à durée d'action longue	76
II. Les agonistes adrénergiques indirects	76
II.1. Inhibiteurs des transporteurs de recapture NET et DAT	77

II.2.Inversion des transporteurs de recapture, inhibiteurs de dégradation enzymatique et inhibiteurs des transporteurs NET et DAT	77
II.3.Inhibiteurs des transporteurs de la recapture NET, DAT et SERT	79
II.4.Inhibiteurs de dégradation enzymatique : inhibiteurs de la monoamine oxydase	80
III.Les antagonistes adrénergiques directs	81
III.1.Les antagonistes des récepteurs α	81
III.2.Les antagonistes des récepteurs α_1	82
III.3.Les antagonistes des récepteurs α_2 présynaptiques	84
III.4.Les antagonistes des récepteurs β : β -bloquants	84
III.4.1.Classification des β -bloquants à visée cardiaque	86
CONCLUSION	87
ANNEXES	88
BIBLIOGRAPHIE	92
RESUME	103
Mots clés :	103

LISTE DES FIGURES

- F1 : **Figure 1** : Organisation générale du système nerveux humain
Extrait de : *Drake ; Vogl ; Mitchell ; Duparc. Chapitre 9 : Neuroanatomie. Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants ; 4^e édition : 1232 pages. Copyright © 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F2 : **Figure 2** : Coupe sagittale de l'encéphale humain. (Illustration par Guncu Selin)
- F3 : **Figure 3** : Cortex cérébral et lobes de l'hémisphère
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 9 : Introduction au système nerveux. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F4 : **Figure 4** : Structures du diencephale
Extrait de : *Tachdjian. Chapitre 5 Système endocrinien. Embryologie et histologie humaine ; 1^{ère} édition : 376 pages. Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F5 : **Figure 5** : Représentation du névraxe
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 9 : Introduction au système nerveux. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F6 : **Figure 6** : Coupe transversale de la moelle spinale. (Illustration par Guncu Selin)
- F7 : **Figure 7** : Représentation des lobes cérébraux (A) et des aires de Brodmann (B)
Extrait de : *Felten ; Shetty. Chapitre 3 : Cerveau. Atlas de neurosciences humaines de Netter ; 2^e édition : 448 pages. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F8 : **Figure 8** : Coupe frontale du cerveau avec visualisation des noyaux gris centraux
Extrait de : *Lacour ; Belon. Chapitre 1 : Tissu nerveux. Physiologie humaine ; 1^{ère} édition : 512 pages. Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F9 : **Figure 9** : Représentation des différentes structures du système limbique
Extrait de : *Felten ; Shetty. Chapitre 16 : Système Nerveux Autonome, Hypothalamique et Limbique. Atlas de neurosciences humaines de Netter ; 2^e édition : 448 pages. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

- F10 : **Figure 10** : Représentation du crâne humain
Extrait de : *Hansen ; Kamina. Chapitre : Os et articulation. Mémoires Anatomie Netter – Tête et cou* ; 5^e édition : 192 pages. Copyright © 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F11 : **Figure 11** : Colonne vertébrale de l'Homme
Extrait de : *Felten ; Shetty. Chapitre 5 : Moelle spinale. Atlas de neurosciences humaines de Netter* ; 2^e édition : 448 pages. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F12 : **Figure 12** : Vertèbre cervicale
Extrait de : *Delmas ; Brémont-Gignac ; Clément ; Douard ; Dupont ; Latrémouille ; Le Minor ; Pirro ; Sèbe ; Vacher ; Yjou. Chapitre 9 Colonne vertébrale. Toute l'UE 5 – Anatomie- Cours + QCM* ; 2^e édition : 536 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F13 : **Figure 13** : Représentation au niveau spinal des différentes couches de protection
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 9 : Introduction au système nerveux. Physiologie humaine et physiopathologie* ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F14 : **Figure 14** : Représentation au niveau cérébral des différentes couches de protection
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 9 : Introduction au système nerveux. Physiologie humaine et physiopathologie* ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F15 : **Figure 15** : Représentation de la circulation du liquide cébrospinal et des différents points de passage
Extrait de : *Felten ; Shetty. Chapitre 6 : Ventricules et Liquide Cérébrospinal. Atlas de neurosciences humaines de Netter* ; 2^e édition : 448 pages. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F16 : **Figure 16** : Représentation des ventricules et du plexus choroïde : circulation du liquide cébrospinal
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 30 : La circulation. Physiologie humaine et physiopathologie* ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- F17 : **Figure 17** : Les différentes composantes du système nerveux périphérique
Extrait de : *Bertrand ; Epelbaum ; Denier. Annexe. Neurologie* ; 4^e édition : 504 pages. Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

- F18 : **Figure 18** : Représentation des nerfs crâniens émergeant du tronc cérébral
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 9 : Introduction au système nerveux. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F19 : **Figure 19** : Innervation autonome
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 11 : Le système nerveux autonome. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F20 : **Figure 20** : Efférences et afférences de la moelle spinale
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 11 : Le système nerveux autonome. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F21 : **Figure 21** : La cellule nerveuse et ses différents éléments
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 7 : Les cellules nerveuses et leurs connexions. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F22 : **Figure 22** : Les différentes configurations synaptiques du système nerveux central et représentation schématique de la synapse chimique
Extrait de : *Pocock ; Richards ; Richards. Chapitre 7 : Les cellules nerveuses et leurs connexions. Physiologie humaine et physiopathologie ; 1^{ère} édition : 992 pages. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F23 : **Figure 23** : Les différentes étapes de la neurotransmission chimique
Extrait de : *Lacour ; Belon. Chapitre 1 : Tissu nerveux. Physiologie humaine ; 1^{ère} édition : 512 pages. Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F24 : **Figure 24** : Activation des récepteurs de l'Ad et de la Nad et réactions intracellulaires
Extrait de : *Lacour ; Belon. Chapitre 1 : Tissu nerveux. Physiologie humaine ; 1^{ère} édition : 512 pages. Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*
- F25 : **Figure 25** : Représentation des lieux de synthèse noradrénergique centrale
Extrait de : *Felten ; Shetty. Chapitre 13 : Télencéphale. Atlas de neurosciences humaines de Netter ; 2^e édition : 448 pages. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés*
- F26 : **Figure 26** : Etapes de la synthèse des catécholamines. (Illustration par Guncu Selin)
- F27 : **Figure 27** : Etapes du catabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline. (Illustration par Guncu Selin)

LISTE DES TABLES

- **Table 1** : Nerfs crâniens et nature de l'information conduite par ses nerfs
- **Table 2** : Synthèse de l'activité sympathique et parasympathique sur les organes
- **Table 3** : Cascades enzymatiques à la suite de l'activation de la protéine G trimérique concernant les systèmes adrénergique/noradrénergique
- **Table 4** : Récapitulatif des caractéristiques des différents récepteurs de type adrénergique
- **Table 5** : Synthèse des effets métaboliques adrénergique et noradrénergique
- **Table 6** : Effets principaux et indications thérapeutiques de l'adrénaline et de la noradrénaline
- **Table 7** : Effets majeurs et indications principales des agonistes α_1
- **Table 8** : Effets majeurs et indications principales des agonistes α_2 centraux
- **Table 9** : Classification des β -bloquants selon la cardiosélectivité et l'activité sympathomimétique

LISTE DES ANNEXES

- **Annexe 1** : Caractéristiques des principaux neuromédiateurs de l'organisme
- **Annexe 2** : Fonctions générales et troubles associés aux principaux neuromédiateurs de l'organisme

ABREVIATIONS

- AC : Adénylate cyclase
- ACTH : Adreno Corticotropic hormone (hormone corticotrope)
- Ad : Adrénaline
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- ATP : Adénosine tri-phosphate
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque
- BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- COMT : Catéchol-O-méthyl transférase
- CRH : Corticotropin-releasing hormone (corticolibérine)
- DAG : Diacylglycérol
- DAT : Dopamine Transporter
- FSH : Follicle-stimulating hormone (hormone folliculo-stimulante)
- GDP : Guanosine diphosphate
- GTP : Guanosine triphosphate
- HTA : Hypertension artérielle
- IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
- IP3 : Inositol triphosphate
- LC : Locus coeruleus
- LCS : Liquide cérébro-spinal
- LH : Hormone lutéinisante
- LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone
- LTP : Processus de potentialisation à long terme
- MAO : Monoamine oxydase
- MLCK : Myosin light chain kinase
- MLCP : Myosin light chain phosphatase
- MHPEG : 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol
- Nad : Noradrénaline
- NET : Norepinephrine Transporter
- NTS : Nucleus tractus solitarii
- ORL : Ortho-Rhino-Laryngologie

- PA : Potentiel d'action
- PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
- PKA : Protéine Kinase A
- PLC : Phospholipase C
- PPSE : Potentiel post-synaptique exciteur
- PPSI : Potentiel post-synaptique inhibiteur
- PR : Potentiel de repos
- PM : Potentiel de membrane
- PNMT : Phényléthanolamine-N-méthyl transférase
- RCPG : Récepteur couplé aux protéines G
- Rp : Résistance périphérique
- RVLM : Rostro ventrolateral medulla
- SERT : Serotonin reuptake Transporter
- SLA : Sclérose latérale amyotrophique
- SN : Système nerveux
- SNA : Système nerveux autonome
- SNC : Système nerveux central
- SNP : Système nerveux périphérique
- TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
- TH : Tyrosine Hydroxylase
- TRH : Thyropin-releasing hormone (hormone thyroïdienne)
- TSH : Thyroid-stimulating hormone (thyroïdostimuline)
- VMA : Acide vanillylmandélique

INTRODUCTION

Le système nerveux est un organe d'une belle complexité dont l'organisation et le pouvoir sur notre comportement a toujours suscité l'intérêt de l'Homme.

Le mécanisme des thérapeutiques pharmacologiques passe à travers des processus cellulaires très diversifiés, comprendre ces mécanismes c'est aussi l'étude des processus physiologiques internes de l'être humain.

La connaissance actuelle de ces processus n'a pu être résolue qu'à travers de nombreux questionnements dont certains de ce type : Comment sont liés le système nerveux et l'activité de l'organe ? S'il existe un flux de quelle nature est-il ? Comment le système nerveux influence l'activité de nos organes ?

C'est alors qu'on découvre qu'à plus petite échelle, la communication entre les cellules est permise par une zone de jonction appelée la synapse. Cette transmission synaptique peut être exécutée de manières différentes.

Ainsi, la transmission synaptique lente, celle pour laquelle on attire notre attention, occupe une place capitale dans la régulation de l'environnement interne tant au niveau de la vasomotricité, de la régulation du débit cardiaque que de la libération d'hormones et de médiateurs (1).

Au début du XX^{ème} siècle a été mise en évidence la transmission synaptique chimique entre les cellules (2). Lors de l'étude de la transmission nerveuse, deux molécules chimiques ayant des effets physiologiques diversifiés et apportant une contribution majeure dans le développement de nombreuses classes thérapeutiques actuelles, ont été mises en lumière : l'adrénaline et la noradrénaline. Historiquement, la noradrénaline fut dénommée la *sympathine* lors des premières découvertes (2).

L'adrénaline et la noradrénaline sont les neuromédiateurs à l'origine de la transmission de type adrénergique, branche du système nerveux sympathique, cette transmission nerveuse est responsable de nombreuses activités centrales, périphériques et physiologiques (3).

Faire varier leur niveau de présence dans le corps humain a permis d'élaborer de nombreuses thérapeutiques largement utilisées aujourd'hui.

De la macroscopie du système nerveux à la microscopie de la cellule nerveuse, ce mémoire se décompose en trois parties.

Il met en lumière en première partie l'organe nerveux et sa division en systèmes fonctionnels. La deuxième partie aborde la transmission du signal nerveux, la place des composantes adrénergique et noradrénergique à l'égard des effets et des mécanismes qu'elles impliquent dans le corps humain. Enfin, la troisième partie présente les thérapeutiques qu'on a pu développer à partir de l'étude de la transmission de type adrénergique.

PARTIE 1

Exploration générale du système de commande
humaine : le système nerveux

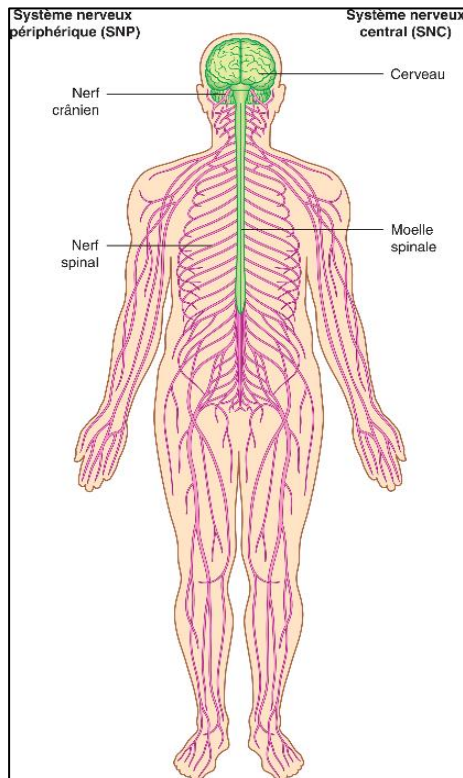


Figure 1
*Organisation générale du système
 nerveux humain (F1)*

Le système nerveux (SN) humain est composé de deux entités : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) (**Figure 1**).

Cependant, même si on définit plusieurs sous-systèmes, c'est un organe unique, au sein duquel les différentes structures communiquent ensemble et sont en continuité (4).

Nous allons donc explorer la façon dont notre SN a été organisé.

I. Le système nerveux central (ou le névraxe)

C'est le centre de contrôle du SN ou encore l'unité centrale de traitement de l'information, un lieu d'intégration, de mise au point et d'harmonisation de l'influx nerveux.

Il reçoit, saisit, déchiffre les signaux qui sont en provenance de la périphérie et organise la réponse à envoyer. Cette réponse est « *basée sur l'expérience de l'individu, sur les réflexes, ainsi que les conditions qui prévalent dans l'environnement externe* » (5).

Il donne le ton à nos émotions, prépare nos réactions face à une situation inattendue et équilibre notre fonctionnement physiologique interne.

Le SNC est donc constitué de deux organes bien protégés : l'encéphale et la moelle spinale (ou moelle épinière).

I.1. L'encéphale

Etymologiquement cette appellation provient du grec « egkephalos ».

Si l'on décompose, « eg » signifie « dedans », « à l'intérieur » et « kephale » ou « kephalaion » signifie « la tête » : ce que l'on peut traduire par « qui est dans la tête » (6).

L'encéphale est donc situé dans la cavité crânienne, cet organe pèse environ 1,35 kg (6) et se décompose en trois structures : le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet (**Figure 2**).

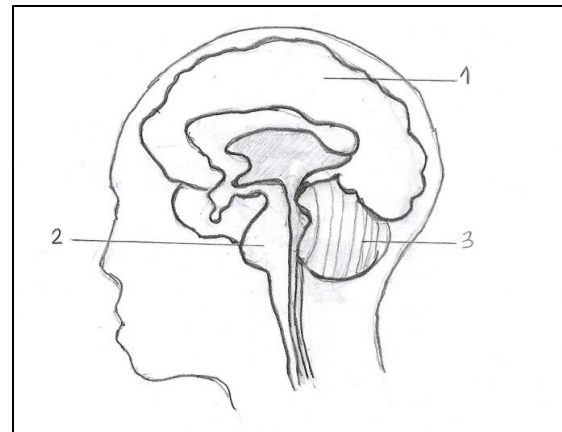


Figure 2

Coupe sagittale de l'encéphale humain

1 : Cerveau

2 : Tronc cérébral

3 : Cervelet

(F2)

I.1.1. Le cerveau

Le cerveau est la partie la plus volumineuse de l'encéphale, et fonctionnellement la plus évoluée du SNC. On le divise en deux régions : le diencéphale et le télencéphale (6).

On le décrit par la présence d'un cortex cérébral en position périphérique constituant une écorce de substance grise. Sous cette écorce, on trouve la substance blanche dans laquelle on localise les noyaux gris centraux et aussi un système ventriculaire (6).

I.1.1.1. Le télencéphale

Le télencéphale est la plus grande partie de l'encéphale et du cerveau. Il représente les deux hémisphères cérébraux (droit et gauche) reliés en formant une structure ovoïde.

Plus précisément, il comprend le cortex cérébral, des structures sous-corticales (noyaux gris centraux, hippocampe, amygdale) et des faisceaux de fibres de substance blanche (7).

Ces deux hémisphères sont reliés par des faisceaux de fibres nerveuses interhémisphériques appelés des commissures de substance blanche. Les plus remarquables sont la commissure interhémisphérique appelée le corps calleux et le fornix (ou le trigone). Ils présentent aussi une commissure blanche antérieure et postérieure (8).

Sans ces interconnexions, la communication entre les deux hémisphères serait rompue, empêchant une concordance d'activité neuronale et chaque hémisphère serait une entité distincte et non communicante. Cependant, on a observé expérimentalement des troubles

neurologiques assez discrets à la suite d'une section passant par la commissure interhémisphérique (Split brain ou callosotomie) (9). Des lésions corticales peuvent être compensées par des aires voisines restées intactes, ce qui démontre tout de même une caractéristique compensatrice des aires cérébrales (10).

Si nous faisons une observation externe du télencéphale, nous pouvons clairement observer que la surface du cerveau est irrégulière et creusée par ce qu'on appelle des sillons (**Figure 3**). En se plaçant d'un point de vue latéral, on remarque des sillons plus profonds sur l'hémisphère cérébral, anciennement appelés des scissures et qui sont au nombre de trois :

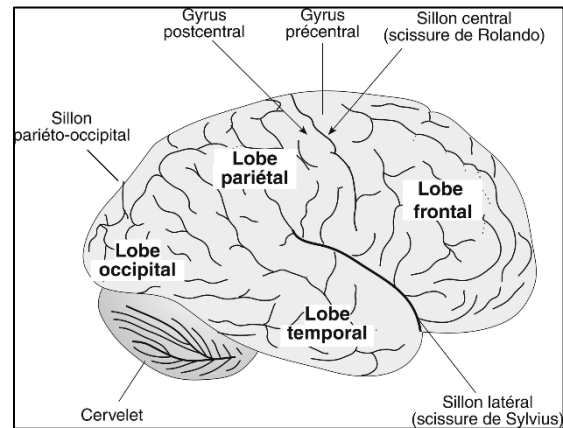


Figure 3
Cortex cérébral et lobes de l'hémisphère (F3)

- Le sillon central ou la scissure de Rolando,
- Le sillon latéral ou la scissure de Sylvius,
- Le sillon occipital transverse ou la scissure perpendiculaire externe.

Les scissures permettent de faire apparaître quatre grands lobes sur la surface du cerveau : le lobe frontal en avant, le lobe pariétal, le lobe temporal au milieu, le lobe occipital en arrière (**Figure 3**). Le lobe insulaire (ou insula), cinquième lobe cérébral, est situé plus en profondeur (8).

Chaque lobe est fragmenté en gyrus (ou circonvolutions cérébrales) grâce à la présence de sillons moins profonds. Chaque gyrus aura une attribution fonctionnelle distincte.

Les *gyri* (pluriel de *gyrus*) ont été étudiés par un neurologue allemand en 1909 (6), Korbinian Brodmann, qui, en se reposant sur les caractéristiques architecturales (épaisseur, stratification) des cellules du cortex cérébral, a défini plusieurs aires fonctionnelles : les aires fonctionnelles de Brodmann. Chaque partie du cortex cérébral ayant une composition cellulaire similaire est alors notée de 1 à 52 et on attribuera une fonction à ces 52 aires (5).

De la même façon, un ensemble composé de gyrus et de zones appartenant aux lobes pariétaux, frontaux et temporaux, qui se présente sous la forme d'un anneau (ou d'un fer à cheval) et qui joue un rôle majeur dans la mémoire, l'état motivationnel et les émotions de l'être humain, forme ce qu'on appelle le lobe limbique (ou système limbique) (cf partie I.3.1) (6,11).

Nombre de caractères et de fonctions comme la lecture, le langage, la mémoire sont permis et déterminés par les hémisphères cérébraux et chacun de nos hémisphères cérébraux englobe des

fonctions imbriquées mais non purement identiques. Les hémisphères cérébraux ont des fonctions qui leur sont propres. Une notion intéressante est à prendre en compte : si on divise le corps humain par une coupe sagittale, chaque partie du corps humain (droit et gauche) envoie et reçoit des informations de l'hémisphère cérébral opposé. Ainsi, l'hémisphère cérébral droit permet la fonctionnalité de la partie gauche du corps humain, tant au niveau de la sensibilité de cette partie que de la motricité (et vice-versa). Cette particularité est due à ce qu'on appelle une décussation des voies nerveuses motrices et sensorielles. Cependant nos deux hémisphères restent bien en relation ce qui permet une intégration globale et ceci *via* des faisceaux de substance blanche (9).

I.1.1.2. Le diencephale

Le diencephale est situé entre les deux hémisphères cérébraux, de manière centrale au niveau de l'encéphale. Il est représenté par plusieurs entités anatomiques. Il est constitué du thalamus, de l'hypothalamus et de l'épithalamus (**Figure 4**). Par ailleurs, d'autres structures y sont associées : l'hypophyse (ou la glande pituitaire) et les noyaux sous-thalamiques (5).

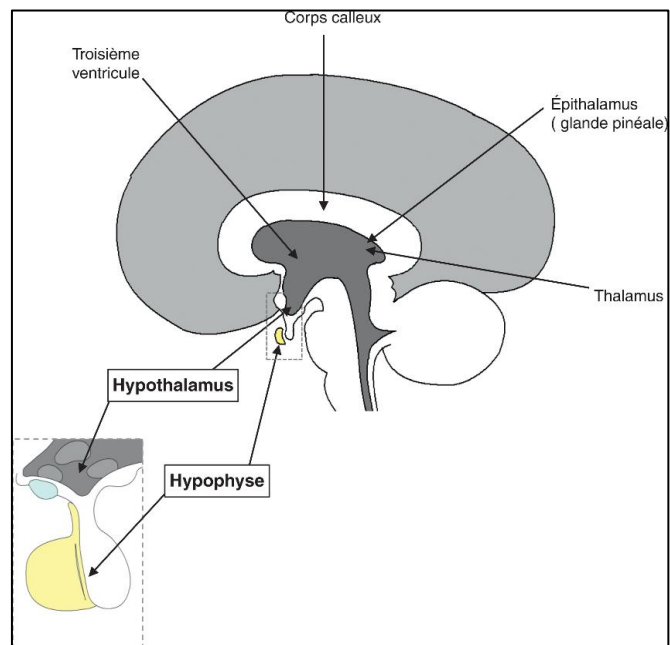


Figure 4

Structures du diencephale (F4)

Thalamus : du grec Thalamos : la « chambre interne » (12).

C'est la partie la plus étendue du diencephale. Il présente une forme ovoïde et occupe l'espace de manière symétrique. Le thalamus contient des noyaux en connexion avec le cortex cérébral et d'autres structures cérébrales. Ce lien traduit le rôle du thalamus, qui est de transmettre les informations sensorielles, de la moelle spinale et du tronc cérébral, vers les aires du cortex sensitif qui y sont dédiées. Il en est de même pour les activités motrices du cervelet et des ganglions de la base vers le cortex moteur (5).

C'est une structure qui appartient au système limbique. Ainsi, c'est une structure importante pour le développement de l'individu (5).

Noyaux thalamiques :

Le thalamus dans chacune de ces deux parties (droite et gauche) se partage *via* une couche de substance blanche en forme de Y (la lame médullaire interne), laissant place à trois groupes de noyaux : antérieurs, médians et latéraux. Ces trois groupes de noyaux thalamiques, en fonction du rôle qu'ils occupent, représentent deux classes différentes : les noyaux « relais » qui participent au système moteur, sensitivo-sensoriel, végétatif et limbique, puis les noyaux « non spécifiques » qui jouent un rôle dans le système réticulaire (cf partie I.3.1) et limbique (5).

Hypothalamus :

L'hypothalamus est un organe de petite taille qui est repéré sous le thalamus et uni à l'hypophyse par l'intermédiaire de la tige pituitaire hypophysaire (5).

L'hypothalamus crée un lien étroit entre le système nerveux et le système hormonal.

« Une hormone est une substance sécrétée par une glande endocrine, véhiculée dans le sang et qui agit sur le fonctionnement de certains organes ou intervient dans certains processus. » (5) et donc une neuro-hormone est une substance chimique sécrétée par la cellule nerveuse.

L'hypothalamus libère des neuro-hormones (exemples : CRH, TRH, ocytocine...) qui, sécrétées dans le sang, conduisent à la sécrétion d'hormones par l'hypophyse. Cela montre l'influence qu'il exerce sur les fonctions endocrines. On parle d'axe hypothalamo-hypophysaire, c'est un ensemble jouant un rôle primordial dans l'équilibre de grandes fonctions physiologiques (5).

En tant que centre végétatif supérieur de contrôle du système nerveux autonome, l'hypothalamus intervient aussi dans la régulation de fonctions végétatives et comportementales, notamment dans la reproduction, la sensation de faim et de soif, la réaction au stress, la thermorégulation et le cycle circadien (5).

Epithalamus :

Au niveau de la partie postérieure du diencephale, il est représenté par la glande pinéale (ou épiphyse) et l'habenula. Cette partie du diencephale intervient dans la régulation du sommeil grâce à l'épiphyse (glande endocrine sécrétrice de la mélatonine) et dans le système de récompense/punition par l'intermédiaire de l'habenula (5).

I.1.2. Le tronc cérébral

Selon un axe longitudinal, le tronc cérébral se trouve sur le trajet entre la moelle spinale et le cerveau. Du bas vers le haut, nous avons trois structures : la moelle allongée (ou bulbe rachidien), la protubérance annulaire (ou Pont de Varole) et le mésencéphale formant ainsi le tronc cérébral. C'est un lieu de passage des voies sensitives et motrices, couloir pour les faisceaux nerveux ascendants et descendants (10). Ainsi, il permet de relier le cerveau, le cervelet et la moelle spinale. Cet organe est le site de naissance de la majorité des nerfs crâniens (5).

Mais il est important de noter qu'il contient aussi les **centres autonomes** régulant l'activité du cœur, la circulation sanguine, la respiration, la digestion ... (13).

I.1.3. Le cervelet

Il provient du mot *Cerebellum* en terminologie latine, ou encore le « petit cerveau » (6). Il est situé sous le cerveau, derrière le tronc cérébral et est protégé par la tente du cervelet (prolongement de dure-mère).

A l'image du cerveau, le cervelet est composé de deux hémisphères (droit et gauche) qui sont reliés entre eux par une structure médiane : le vermis. De même, il présente une surface irrégulière, recouverte de sillons. Anatomiquement, il est subdivisé en trois lobes : antérieur, postérieur et flocculonodulaire (14).

Le cervelet, bien que séparé du tronc cérébral par le ventricule IV, se raccorde au tronc cérébral par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux (inférieurs, moyens et supérieurs) qui sont des faisceaux de substance blanche, permettant ainsi une continuité de la communication nerveuse entre les deux structures (5).

Le cervelet joue un rôle dans la motricité, le contrôle du mouvement volontaire, en arrangeant le mouvement (posture et équilibre) et non pas dans la commande de ce mouvement. Il mesure le mouvement qui a été prévu et celui qui a été effectivement réalisé. Cette activité lui est permise par son lien avec différentes structures : la moelle épinière, le tronc cérébral et le cortex cérébral (5).

I.2. La moelle spinale (ou moelle épinière)

Elle est nommée *Medulla spinalis* en terminologie latine, ce qui nous laisse deviner : « moelle

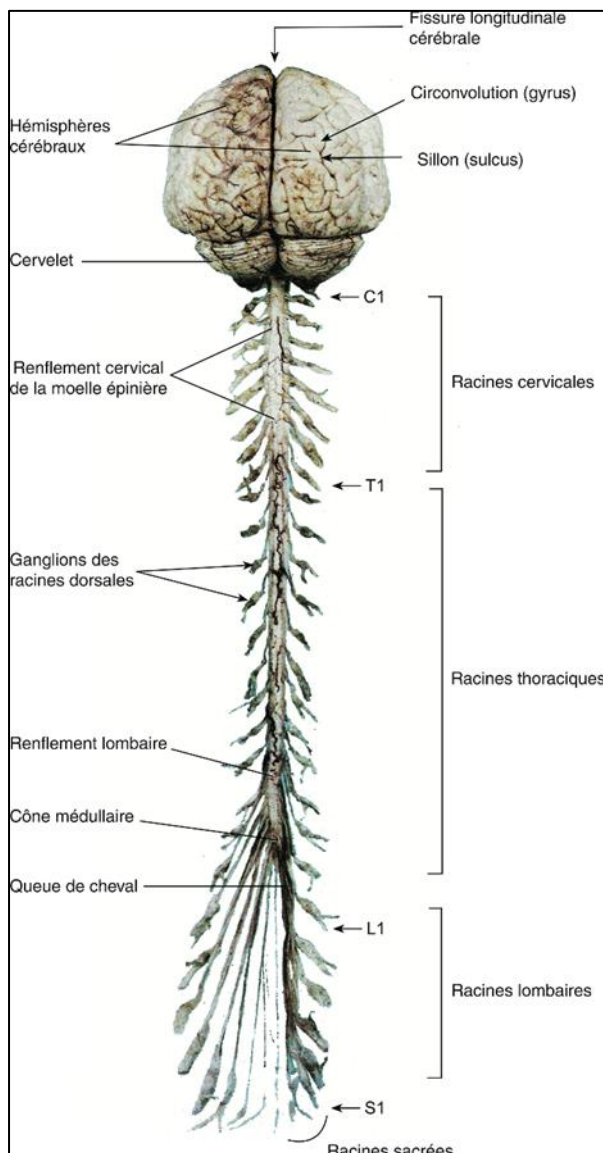


Figure 5
Représentation du névraxe (F5)

spinale », car la *medulla* désigne « la moelle » et *spinalis* signifie « spinale », dérivé du mot latin *spina* (épine dorsale ou colonne vertébral) (6).

La moelle spinale est caractérisée comme étant la partie extra crânienne du SNC, tout en prolongeant la moelle allongée du tronc cérébral (**Figure 5**). Elle se situe dans le canal vertébral, de la première vertèbre cervicale (C1 ou Atlas) à la troisième vertèbre lombaire (L3) chez le nouveau-né et jusqu'au niveau de la première et deuxième lombaire chez l'adulte, où apparaît un segment qu'on appelle le cône médullaire. Ce qui explique pourquoi une ponction lombaire se pratique en-dessous de L3 et aussi nous permet d'observer que la moelle spinale ne se prolonge pas entièrement le long du canal vertébral (11).

La moelle spinale mesure environ 45 cm chez l'Homme adulte (6).

Elle est fixée à la dure-mère spinale par des ligaments (dentelés) et de la même manière

que l'encéphale, c'est une structure entièrement protégée (5).

Au niveau cervical et lombaire, la moelle spinale s'épaissit (son diamètre augmente), on observe des renflements, ceux-ci correspondent aux plexus brachial et lombaire (innervation des membres). Puis sous le renflement lombaire, elle se termine par le cône médullaire qui se prolonge par ce qu'on appelle : le filum terminale (« fil terminal »). Ce filum terminale se fixe à la face postérieure du coccyx en formant la « queue de cheval » (racine de nerfs au niveau de L1, L2, L3, des vertèbres sacrées et coccygiennes) (5,15).

La moelle épinière laisse passer l'information nerveuse dans un sens ascendant, c'est la voie sensitive c'est-à-dire le message nerveux de la périphérie vers le cerveau et dans un sens descendant, la voie motrice, du cerveau vers les nerfs périphériques. Cependant, elle possède une activité motrice propre, le réflexe myotatique (5).

Elle donne naissance à 31 paires de nerfs spinaux (à droite et à gauche de son axe), qui proviennent plus particulièrement de 31 segments médullaires spinaux (répétition d'un même motif de base, qu'on appelle aussi une métamérie). Il y a 8 segments cervicaux, 12 segments thoraciques, 5 segments lombaires, 5 segments sacraux et un segment coccygien. Remarquons qu'on dénombre donc 31 paires de nerfs spinaux pour approximativement 30 vertèbres (sans compter les vertèbres coccygiennes) (5).

Sa structure permet donc de distinguer plusieurs segments de moelle :

- La moelle spinale cervicale,
- La moelle thoracique,
- La moelle lombaire,
- La moelle coccygienne,
- La moelle sacrée.

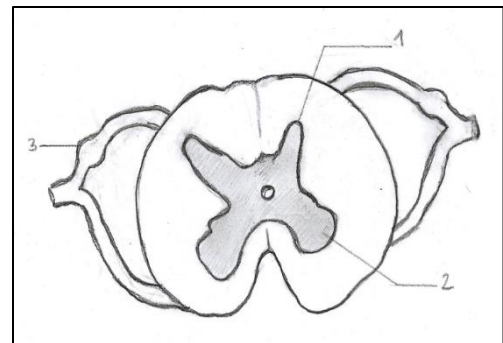


Figure 6

Coupe transversale de la moelle spinale

1 : Corne dorsale

2 : Corne ventrale

3 : Ganglion spinal

(F6)

En coupe transversale de la moelle spinale, on observe une région centrale qui comporte la matière grise, en forme de papillon ou de la lettre H et une région périphérique, la matière blanche (**Figure 6**). La matière grise présente deux cornes dorsales (ou postérieures) à fonction sensitive et deux cornes ventrales (ou antérieures) à fonction motrice et réflexe (5).

Cet aspect de papillon est donné par la présence d'un sillon médian ventral et dorsal. On peut observer la présence supplémentaire d'une corne latérale uniquement des vertèbres C8 à L2/L3, elle sera plus remarquable au niveau thoracique. Cette corne latérale prend part au SNA.

La présence du canal épendymaire, lumière du tube neural, vestige de la période embryonnaire, s'observe au centre de la substance grise médullaire (5,10).

I.3. Structures internes du système nerveux central

Au sein du SNC, on différencie deux matières différentes qui se démarquent par la couleur de leur aspect : la substance grise et la substance blanche. Leurs localisations sont différentes selon le segment nerveux considéré (16).

I.3.1. Substance grise

La substance grise correspond aux zones de concentration des corps cellulaires, des dendrites des neurones et d'axones non myélinisés (4). Elle comprend des zones de contact entre les neurones ou encore les synapses du SNC. C'est dans cette substance grise « *que sont reçues, traitées et intégrées les informations* » (4). On peut observer une localisation différente de la substance grise au sein d'une structure nerveuse : **centrale** ou **périphérique**.

La **substance grise centrale** est présente dans la moelle spinale et dans le tronc cérébral.

Concernant la **moelle spinale**, cette substance grise centrale a une fonction réflexe qui lui est propre. Elle régule le tonus musculaire et permet notamment la posture (station debout). Cette activité réflexe est due à ce qu'on appelle un arc réflexe. Le bon fonctionnement de notre arc réflexe est évalué en neurologie grâce à un marteau (en tapant sur le tendon du muscle) qui estimera donc le bon fonctionnement de nos métamères (la réponse normale : étirement réflexe du tendon) (5). Le réflexe en question est appelé réflexe tendineux ou réflexe myotatique (contraction du muscle en réponse à son étirement).

Dans le **tronc cérébral**, la substance grise prend la forme d'un ensemble de noyaux de tailles différentes. Ils sont classés en deux groupes : noyaux segmentaires et supra-segmentaires. Les nerfs crâniens proviennent des noyaux segmentaires (5). Le long du tronc cérébral, il existe aussi des petits noyaux liés entre eux constituant la substance réticulée (ou formation réticulaire). Cette substance réticulée a un rôle primordial dans le système nerveux, elle prend part dans la régulation des fonctions vitales : « *cycle veille-sommeil, contrôle de l'activité motrice réflexe, régulation de la douleur et fonctions cognitives comme l'**attention*** » (5).

La substance grise est **périphérique** au niveau du cervelet et du cerveau.

Dans le **cervelet**, où il se nomme le cortex cérébelleux, (le cortex signifie « *ce qui recouvre* »), le cervelet est nettement marqué par des fissures traduisant un plissement de sa surface et constitué de neurones spécifiques tels que les cellules de Purkinje. En profondeur du cervelet, se situent également les noyaux gris profonds cérébelleux (5).

Dans le **cerveau**, il se nomme le cortex cérébral (ou *pallium* en latin, le « manteau ») (6), c'est la substance grise des hémisphères cérébraux (niveau télencéphale). Le cortex cérébral est le plus haut degré de commande et de régulation du système nerveux. Notons qu'en profondeur sous le cortex et au sein de la substance blanche, se situent les noyaux gris centraux. La substance grise du cerveau représente 40 % de la masse cérébrale (5). Il existe deux types de cortex cérébral : primaire et associatif.

Les cortex primaires : Ils comprennent le cortex de type moteur, composé notamment de l'aire motrice primaire ou l'aire 4 de Brodmann (AB 4), l'aire prémotrice ou l'aire 6 de Brodmann (AB 6). Ils comportent également le cortex de type sensitivo-sensoriel avec les aires : somesthésiques primaires (sensations corporelles) ou aires de Brodmann 3,1,2 (AB 3,2,1) et primaires sensorielles (lieu de sensation visuelles, auditives, olfactives) (**Figure 7**). Quand on parle de somesthésie, cela se rapporte à la sensibilité globale du corps (stimulations interne au corps et externe au corps). La sensorialité se réfère aux informations transmises par les organes des sens (vision, audition, odorat, goût) (5).

Les cortex associatifs : Ils sont en rapport avec les activités cérébrales les plus évoluées, on parle de fonctions supérieures, « associatives » ou « cognitives ». Cela concerne notamment le langage (précisément l'aire de Broca AB 44,45 mise en évidence par le neurologue français Paul Broca en 1861), la mémoire, les fonctions exécutives (adaptation à l'environnement et aux situations fortuites) et la gnosie (possibilité de reconnaître un objet via les organes des sens) (5).

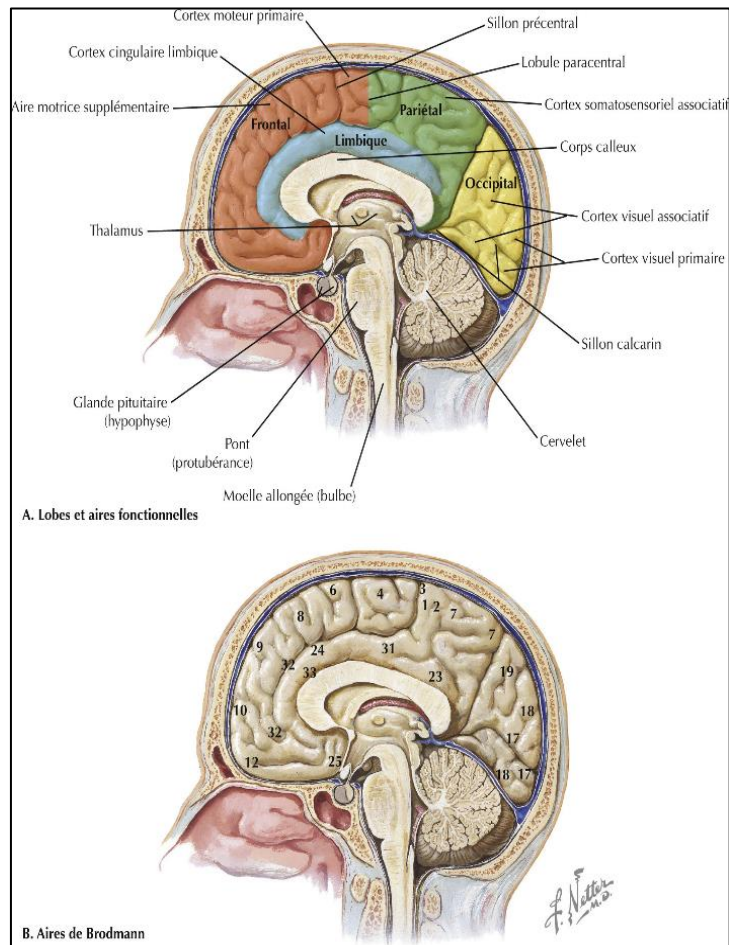


Figure 7
Représentation des lobes cérébraux (A) et des aires de Brodmann (B) (F7)

Chez l'Homme le cortex primaire représente 25 % de la superficie du cortex contre 75 % pour le cortex associatif. Notre comportement est donc le produit de fonctionnalités (« primaires ») et plus complexes (« cognitives ») (5).

Par ailleurs, nous avons que la substance grise cérébrale est aussi représentée par des structures à fonctions motrices, cognitives, ou encore limbique dans la région profonde centrale des hémisphères cérébraux : les **ganglions de la base** (ou les noyaux gris centraux). Les noyaux gris centraux sont représentés par le noyau lenticulaire (putamen, globus pallidus) et le noyau caudé (**Figure 8**) (5,17,18).

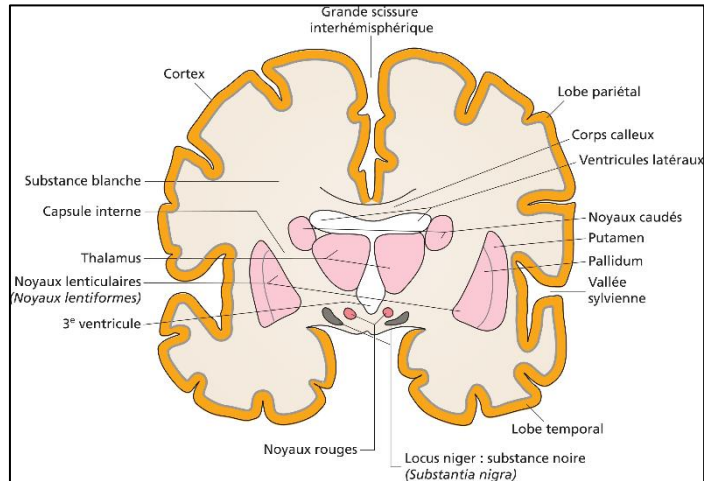


Figure 8
Coupe frontale du cerveau avec visualisation des noyaux gris centraux (F8)

Qu'est-ce que le **système limbique** ?

Evoqué pour la première fois par Broca pour analyser une région du cortex cérébral le « grand lobe limbique de Broca ». Il y a eu par la suite des recherches sur cette zone, notamment par Papez et Mac Lean. Elle correspond notamment à des parties du SNC où la structure cellulaire est plus simple en comparaison à celle du

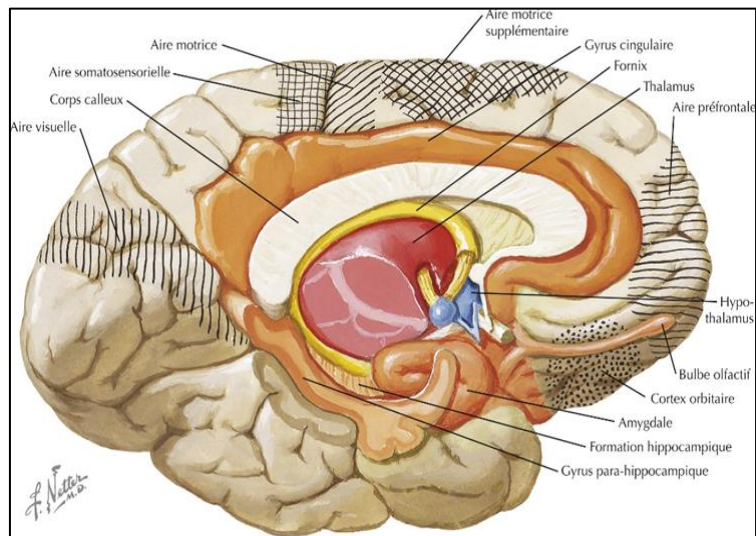


Figure 9
Représentation des différentes structures du système limbique (F9)

cortex. Aujourd'hui, c'est un ensemble dont les structures ne sont pas définies précisément. Il désigne globalement l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus, les noyaux thalamiques antérieurs, le gyrus cingulaire, le bulbe olfactif et le fornix (**Figure 9**). On y associe d'autres structures : l'insula, le noyau accumbens, les noyaux gris centraux... Le système limbique collabore dans l'expression des comportements dits « *instinctifs fondamentaux* » (5) de l'individu, de « *survie* » (5) et de « *protection* » (5) : et dans le « *vivre* » (5), « *survivre* » (5),

dans la reproduction et particulièrement dans « *l'expression des émotions* » (5), la motivation, l'apprentissage, la mémoire... (5,19,20)

I.3.2. Substance blanche

La substance blanche, elle, ne contient « *aucun corps cellulaire de neurone et aucune synapse.* » (4). Elle forme un groupement de faisceaux d'axones myélinisés (aspect blanc donné par la myéline) à destination du cerveau ou du reste du corps. Elle forme plutôt un **organe de conduction** de l'influx nerveux selon un modèle bidirectionnel (ascendant et descendant) (5).

La substance blanche se localise en situation périphérique au niveau de la moelle spinale et en situation intermédiaire (entre substance grise corticale et noyaux gris) au niveau du cervelet (où elle forme l'*arbor vitae*) et du cerveau.

La voie ascendante est la voie de la sensibilité, elle se décompose d'une certaine manière par la voie de la somesthésie et celle de la sensorialité. Cette voie ascendante est transmise par les voies dites lemniscales (voie « *de la connaissance* », « *sensibilité tactile, vibratoire* » (5)), extra-lemniscales (voie « *de la défense* » (5), « *sensibilité thermique et nociceptive* » (5) ou de la douleur) et spino-cérébelleuses (sensibilité inconsciente : « *tonus musculaire* » (5), « *posture* » (5)). La voie descendante, elle, communique des informations vers les muscles afin d'exécuter le mouvement volontaire, qu'on appelle la voie motrice pyramidale ; la voie extra-pyramidale permet un ajustement de la voie pyramidale (5).

Au sein du cerveau, cette substance blanche localisée entre cortex, noyaux gris centraux et les ventricules, permet une communication inter- et intra-hémisphérique. La communication inter-hémisphérique correspond à des faisceaux myélinisés formant ce qu'on appelle des commissures de substance blanche (fornix, le corps calleux *etc*). Au sein d'un même hémisphère, la communication intra-hémisphérique passe par les fibres d'associations (6).

I.4. Structures de protection du système nerveux central

L'encéphale et la moelle spinale sont des organes mous et fragiles. Un système d'une telle importance nécessite donc une bonne « cuirasse ». Ainsi, le SNC est protégé des traumatismes par un **système osseux** : la boîte crânienne pour l'encéphale et le canal vertébral pour la moelle spinale. Auquel on apporte un **système membranaire** : les méninges et les ventricules occupés par du **liquide cérébro-spinal** (LCS) (« *coussins liquidiens* » (5)) (5).

I.4.1. Le crâne et les vertèbres

Le crâne (Figure 10) constitue une structure de 8 os. Ainsi, l'union de ces 8 os permettent la formation de :

- **La voûte crânienne** (partie supérieure du crâne) : os plats assemblés entre eux par des sutures conférant une forme ovoïde. La voûte crânienne n'est pas épaisse mais son agencement et sa forme arrondie lui accordent une solidité particulière (21).
- **La base du crâne** : On y trouve les foramens qui laissent passer nerfs et vaisseaux (21).

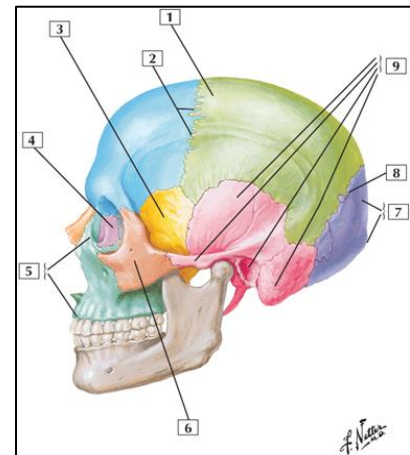


Figure 10
Représentation du crâne humain (F10)

La **colonne vertébrale** est formée de 33 vertèbres chez l'adulte : 7 cervicales, 12 dorsales, 5 lombaires, le sacrum où 5 vertèbres sont soudées et 4 vertèbres coccygiennes (Figure 11). Une vertèbre présente un corps vertébral (antérieur) et un arc vertébral (postérieur) (Figure 12). Entre chaque vertèbre s'intercale un disque intervertébral qui confère une articulation entre chaque vertèbre. Ainsi, ce qui permet de distinguer le corps de l'arc vertébral est la présence d'un foramen appelé canal vertébral ou canal rachidien dans lequel passe la moelle spinale (22).

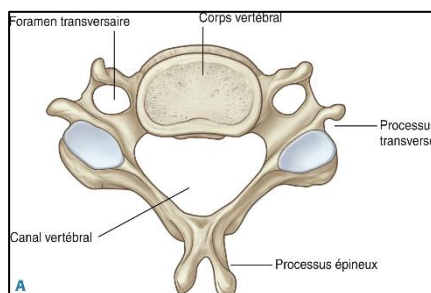


Figure 12
Vertèbre cervicale (F12)

La boîte crânienne et la colonne vertébrale se joignent au niveau du foramen magnum et à ce niveau Atlas s'articule avec l'os occipital (22).

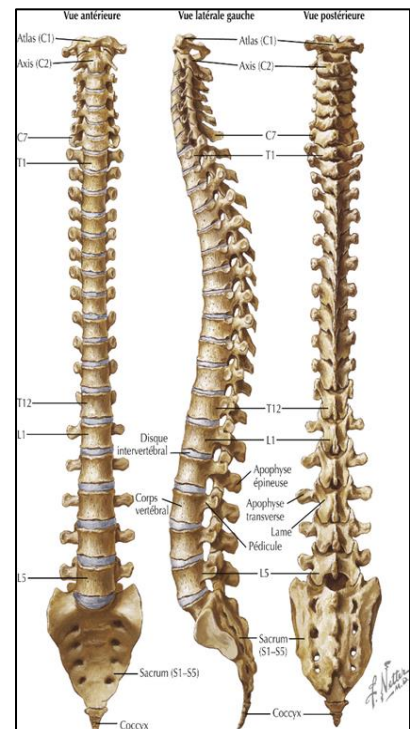


Figure 11
Colonne vertébrale de l'Homme (F11)

I.4.2. Les méninges

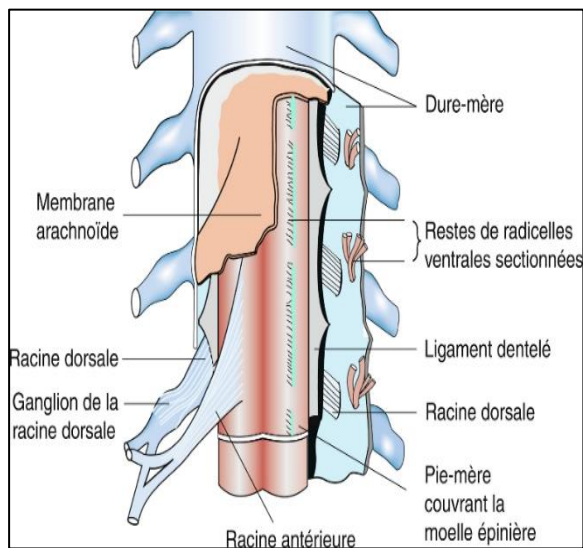


Figure 13

Représentation au niveau spinal des différentes couches de protection (F13)

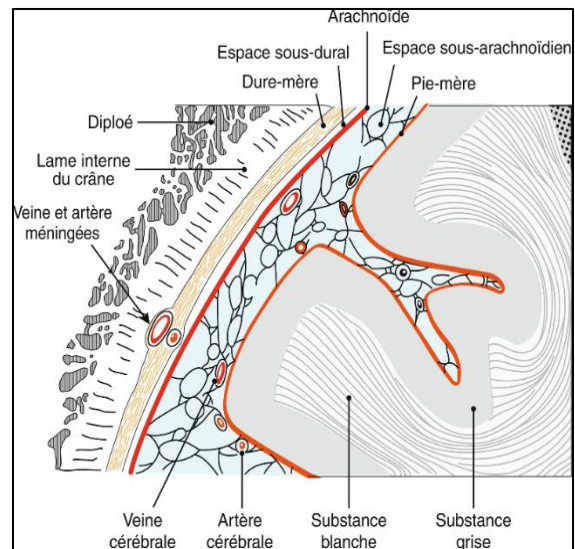


Figure 14

Représentation au niveau cérébral des différentes couches de protection (F14)

Les méninges enveloppent l'encéphale et la moelle spinale. Elles sont constituées de **trois membranes protectrices et nourricières** superposées.

De la périphérie vers l'intérieur sont présentes (**Figure 13 et 14**) :

- **La dure-mère** : membrane dure, composée de deux feuillets : une couche externe et une couche interne. Au niveau de l'encéphale, elle présente des zones de passage des sinus veineux, qui drainent le sang veineux et le liquide cérébro-spinal. Au niveau du crâne, la dure-mère est fixée au périoste du crâne par des ligaments, alors que la dure-mère spinale n'est pas rattachée au canal vertébral, laissant un espace, appelé espace épidural (5,10,11).
- **L'arachnoïde** se sépare de la dure mère par l'espace subdural (ou espace sous-dural) et de la pie-mère par la cavité subarachnoïdienne (ou espace sous-arachnoïdien). Cette dernière cavité est remplie de liquide cébrospinal (5,10).
- **La pie-mère**, membrane la plus interne, fine et transparente, adhère à la surface du cerveau et de la moelle épinière en adoptant tous leurs contours. La pie-mère forme au niveau des ventricules cérébraux des replis appelés les plexus choroïdes. Les plexus choroïdes sécrètent le liquide cébrospinal. La pie-mère spinale s'achève le long de la moelle spinale sur le filum terminale (5,10).

On distingue deux ensembles : le pachyméninge (méninge dure) qui se rapporte à la dure-mère et le leptoméninge (méninge molle) qui correspond à l'arachnoïde et la pie-mère.

I.4.3. Le liquide cérébro-spinal (ou liquide céphalo-rachidien)

Le liquide cérébrospinal (LCS) est un liquide clair et transparent, « *limpide comme de l'eau de roche* » (6). Il représente un volume total de 150 mL chez l'adulte. Le LCS se répartit dans deux compartiments : interne (central) ou externe (périphérique) au SNC. Le compartiment interne désigne les ventricules cérébraux et le compartiment externe désigne les espaces sous-arachnoïdiens (ou citernes arachnoïdiennes). Le LCS est renouvelé trois à quatre fois par jour avec une sécrétion de 500 mL par jour grâce aux plexus choroïdes des ventricules. Ce renouvellement est permis par une réabsorption du LCS par les villosités (ou granulations) arachnoïdiennes

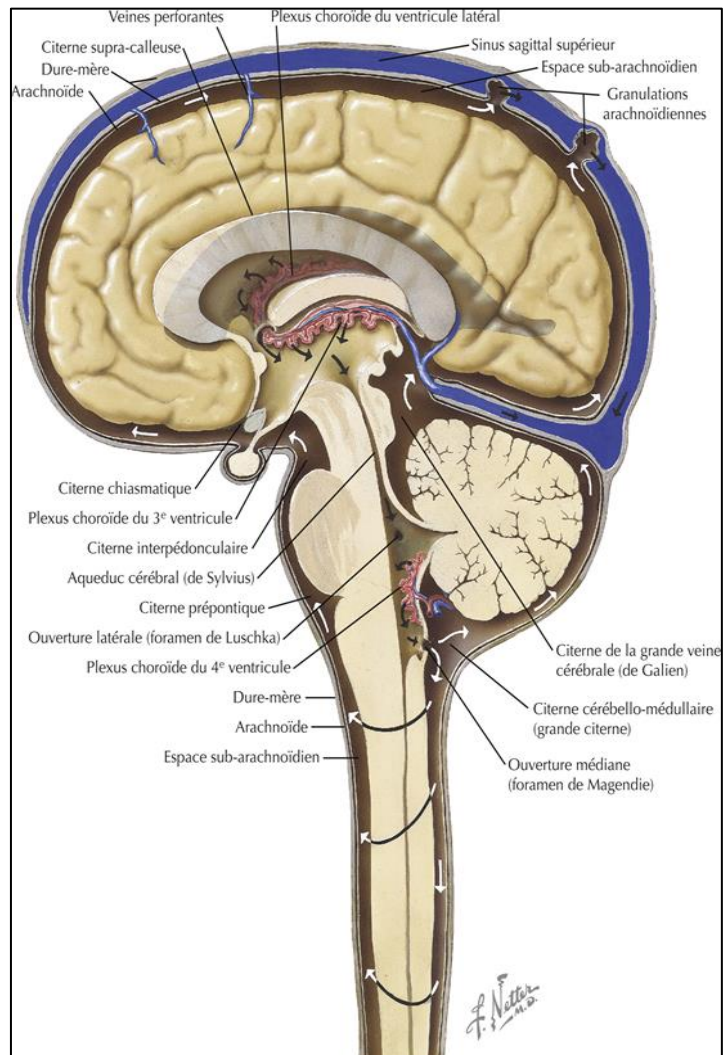


Figure 15

Représentation de la circulation du liquide cérébrospinal et des différents points de passage (F15)

cérébraux. Le LCS présente une composition similaire au plasma du sang. Il ne contient pas d'hématie et très peu de leucocytes et de protéines. Il a un rôle d'équilibration des pressions internes veineuses, artérielles et corrige les modifications de volume. Il a aussi un apport nutritif. Le LCS est résorbé dans les villosités arachnoïdiennes, drainé par les veines et le système lymphatique. La ponction lombaire effectuée entre les 4^e et 5^e vertèbres lombaires (donc en-dessous de L3) permet de faire l'analyse *ex vivo* du LCS, notamment lors d'une suspicion d'infection, de méningite ou d'un bilan d'une maladie affectant le SNC. On observe son apparence, sa couleur, sa consistance, on peut faire l'analyse de la cytologie, de la bactériologie et de la sérologie du LCS (5,6,23–25).

I.4.4. Les cavités du système nerveux central

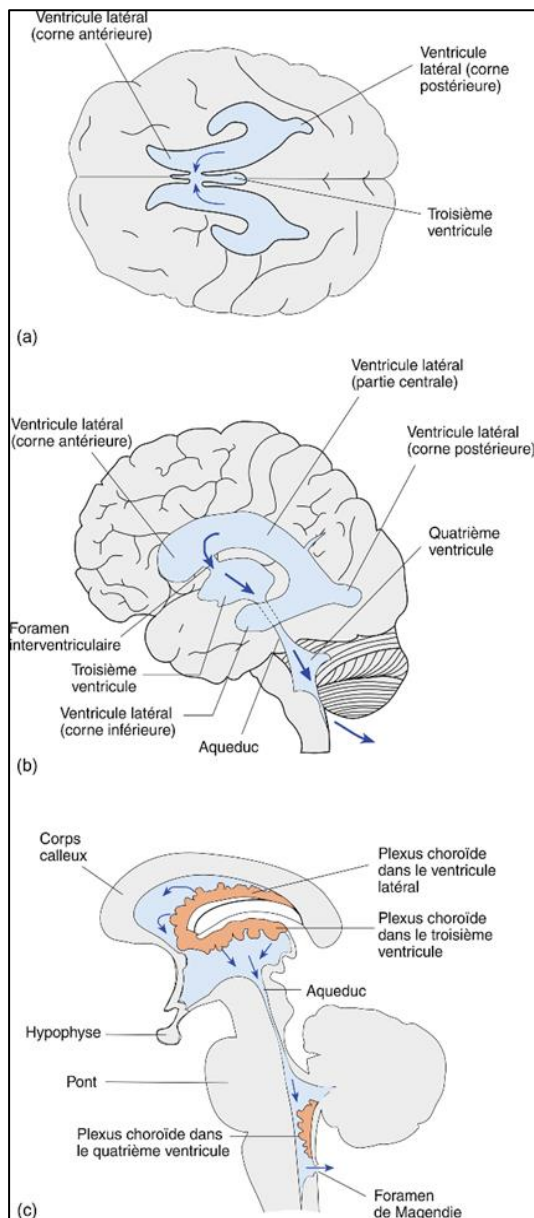


Figure 16

Représentation des ventricles et du plexus choroïde : circulation du liquide cébrospinal (F16)

Ces cavités communiquent entre elles et sont occupées par le LCS. Elles correspondent aux ventricules encéphaliques et au canal central.

Les ventricules encéphaliques sont au nombre de quatre et ont plusieurs localisations :

- Dans les hémisphères cérébraux : il s'agit des ventricules latéraux droit et gauche (ventricules I et II) ;
- Dans le diencephale : le troisième ventricule (ventricule III ou médial) communique avec les ventricules latéraux par le foramen interventriculaire (ou trou de Monro) ;
- Entre tronc cérébral et cervelet : le quatrième ventricule (ventricule IV) communiquant avec le ventricule III par l'aqueduc cérébral de Sylvius.

C'est au niveau des ventricules latéraux et du ventricule III, que se trouvent les plexus choroïdes (**Figure 16**) qui vont par filtration du sang synthétiser le LCS. Les plexus choroïdes sont des amas de vaisseaux sanguins.

Le canal central dans l'axe de la moelle spinale prolonge le quatrième ventricule (5,10,23,24).

II. Le système nerveux périphérique

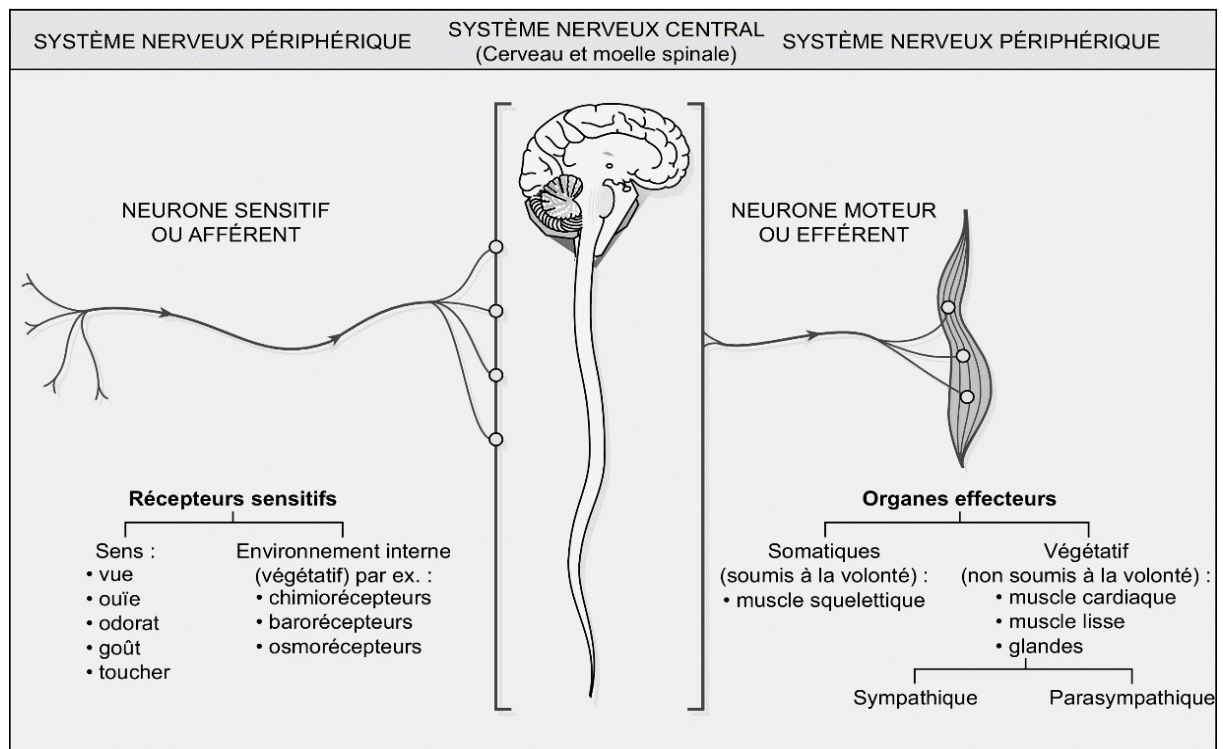


Figure 17

Les différentes composantes du système nerveux périphérique (F17)

L'interaction entre le SNC et l'environnement extérieur est permise grâce au SNP et les nerfs qui le composent.

D'un point de vue anatomique, le SNP est composé de 12 paires de nerfs crâniens et de 31 paires de nerfs rachidiens. Il est subdivisé en deux grands systèmes qui se différencient par la manière dont l'effecteur (organe, muscle, glande qui répondent à une stimulation) (**Figure 17**) est dirigé.

On a donc défini :

- Le système nerveux somatique,
- Le système nerveux autonome (SNA) ou végétatif.

Les informations sensorielles rejoignent la moelle épinière en passant par les ganglions spinaux. Des fibres nerveuses apportent l'information des organes ou du monde extérieur (*via* des récepteurs) à la moelle épinière. Ces fibres sont les fibres nerveuses afférentes.

A l'inverse, les fibres nerveuses efférentes permettent la transmission d'informations motrices de la moelle spinale vers les muscles et glandes sécrétrices.

Les nerfs composant le SNP permettent donc une transmission nerveuse ascendante et descendante.

Les nerfs périphériques peuvent ainsi être classés selon les effecteurs et l'influx délivré (13) :

- Les nerfs moteurs (efférents) : pour les nerfs crâniens, ils ont pour origine les centres moteurs du tronc cérébral et l'origine des nerfs spinaux est la corne antérieure de la moelle spinale,
- Les nerfs sensitifs (afférents) : on les observe à partir du ganglion spinal sensitif,
- Les nerfs mixtes (moteurs et sensitifs),
- Les nerfs sensoriels (afférents) : ils véhiculent le message en provenance des organes des sens jusqu'au SNC.

Mais alors qu'est-ce que le système sensoriel ?

« Nous sentons l'air, savourons notre nourriture, ressentons la terre sous nos pieds, entendons et voyons ce qui nous entoure. » (26) Tout cela est permis grâce à des impulsions nerveuses (« messagers » nerveux) captées par notre SN. Le SNC pourra alors définir une réponse adéquate. Ce qui nous permet de passer de cette information extérieure à une impulsion nerveuse se dénomme la transduction sensorielle. Elle passe par la stimulation des récepteurs sensoriels permettant de détecter les variations environnementales. Le système sensoriel comprend le goût, la vue, le toucher, l'odorat, l'ouïe mais aussi la douleur, la vibration, le sens de l'équilibre, la sensation de chaleur ou de froid ou encore la sensation en provenance directe de nos organes internes. Un récepteur sensoriel est défini selon le type d'information qu'il va traiter, information qui sera de nature mécanique, chimique, thermique ou lumineuse. Les fibres nerveuses qui conduisent l'information sensorielle au SNC sont donc appelées les fibres afférentes (26).

Et le système moteur ?

Du mouvement le plus banal et rapide, le réflexe, à la commande de mouvements plus complexes (maintien d'une posture, ou des mouvements décidés et guidés vers un but) tout cela est le résultat d'une coordination entre des groupements musculaires et des neurones. Mais pour pouvoir exécuter un mouvement de manière juste, il faut prendre en compte les informations sensitives (exemple : la position des membres les uns par rapport aux autres et dans l'environnement). Les réflexes moteurs simples peuvent être contrôlés par la moelle épinière, mais un mouvement plus complexe est le fruit d'une commande venant des centres nerveux supérieurs (le cortex cérébral, les noyaux thalamiques, le tronc cérébral et en particulier la substance réticulée, les ganglions de la base et le cervelet), ils permettent de perfectionner la commande du réflexe médullaire. Un réflexe donné est le résultat d'une interaction entre au moins deux neurones : un neurone afférent (sensitif) et un neurone efférent (moteur). La fibre

nerveuse qui permettra la transmission d'une commande motrice du SNC aux muscles est donc une fibre efférente (17).

Qu'est-ce qu'un ganglion ?

La corne dorsale de la moelle épinière donne naissance à un renflement, nommé ganglion spinal. Un ganglion nerveux est une agglomération de corps cellulaires neuronaux englobés par des cellules dites capsulaires. Les axones y prennent leur origine, le parcourent tout simplement ou prennent fin dans le ganglion. Il est au cœur de la neurotransmission. On distingue deux groupes : les ganglions sensitifs et les ganglions du SNA (ganglions sympathiques et parasympathiques) (13).

Donc **le SNP somatique** prend part à l'innervation motrice, sensitive et sensorielle du corps humain, de manière consciente et volontaire (13).

Le SNP autonome est impliqué dans le contrôle des fonctions vitales (rythme cardiaque, respiration, digestion...) de manière inconsciente et involontaire (13).

Un phénomène intéressant, le phénomène de douleur projetée (ou référée) traduit un lien étroit entre les voies somatique et autonome. Un exemple connu est celui de l'infarctus du myocarde, où la crise en provenance du cœur est ressentie dans le bras gauche. On explique cela par le fait que les fibres afférentes viscérales et somatiques rejoignent un même niveau de la moelle spinale. Le SNC traduit une douleur ressentie par l'Homme dans une zone corporelle qui n'était pas l'origine de la crise (27).

II.1. Le système nerveux somatique

Les voies du SN somatique émergent du SNC par la racine ventrale et dorsale de la moelle spinale, ou directement de foramens pour les nerfs crâniens, innervant ainsi plusieurs fibres musculaires et constituant notamment ce qu'on appelle la jonction musculaire. Un unique neurone peut donc innerver plusieurs fibres musculaires et cet ensemble forme ce qu'on appelle l'unité motrice. Cette innervation motrice sera toujours de nature excitatrice. Le SN somatique est composé des nerfs crâniens, des nerfs spinaux et des plexus (cervical, brachial, lombal, et sacral) (13,28).

II.1.1. Les nerfs crâniens

Les nerfs crâniens innervent la tête et le cou. Ils prennent naissance majoritairement au niveau du tronc cérébral, sauf les nerfs I et II (émergences du cerveau) (**Figure 18**).

On dénombre 12 paires de nerfs crâniens qui peuvent être purement sensoriels, moteurs, sensitifs, mixtes ou végétatifs (**Table 1**).

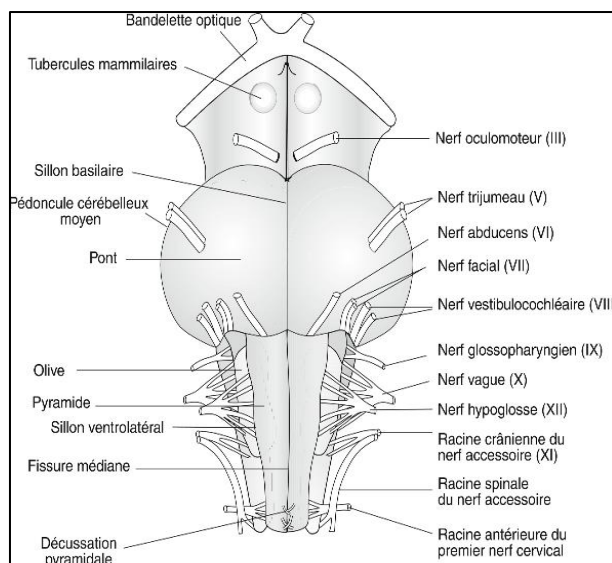


Figure 18

Représentation des nerfs crâniens émergeant du tronc cérébral (F18)

Nerf I	Nerf olfactif	Sensoriel
Nerf II	Nerf optique	Sensoriel
Nerf III + nerf oculomoteur accessoire	Nerf oculomoteur	Moteur végétatif
Nerf IV	Nerf trochléaire	Moteur
Nerf V	Nerf trijumeau	Sensitivomoteur (mixte)
Nerf VI	Nerf abducens	Moteur
Nerf VII + nerf intermédiaire de Wrisberg (VII bis)	Nerf facial	VII bis : sensoriel/sensitif végétatif VII : moteur végétatif
Nerf VIII	Nerf vestibulocochléaire ou auditif	Sensoriel
Nerf IX	Nerf glossopharyngien	Sensitivomoteur, sensoriel et végétatif (mixte)
Nerf X	Nerf vague	Sensitivomoteur, sensoriel et végétatif (mixte)
Nerf XI	Nerf accessoire ou spinal	Moteur
Nerf XII	Nerf hypoglosse	Moteur

Table 1

Nerfs crâniens et nature de l'information conduite par ses nerfs

II.1.2. Les nerfs spinaux (ou nerfs rachidiens)

La racine antérieure (motrice) et la racine postérieure (sensitive) de la moelle spinale s'unissent pour former le nerf spinal, ce qui signifie que tous les nerfs spinaux sont mixtes. Ces racines traversent la dure-mère spinale par un passage entre les vertèbres qu'on appelle le foramen intervertébral (sauf au niveau sacrum) et elles assurent ensuite l'innervation de la peau, des muscles et des os des différents territoires du corps humain. Ces nerfs spinaux permettent donc l'innervation des territoires sensitifs (ou dermatomes) et des territoires moteurs (ou myotomes). On dénombre 31 paires de nerfs spinaux : 8 paires de nerfs cervicaux (C1 à C8), 12 thoraciques (T1 à T12), 5 lombaires (L1 à L5), 5 sacraux (S1 à S5) et une paire de nerf coccygien (Co) (10,13).

II.2. Le système nerveux autonome

Le SNA (ou viscéral ou végétatif), composante du SNP, possède néanmoins des centres nerveux végétatifs au niveau du SNC. Il assure **l'équilibre interne de l'organisme**. Sur un plan fonctionnel, il existe donc deux sous-systèmes opposés dans le SNA qui s'équilibrent entre eux : le **système sympathique** et le **système parasympathique**.

Les tissus tels que les muscles lisses, les muscles cardiaques, les glandes sécrétrices (exocrines), les cellules du système immunitaire, les cellules métaboliques (hépatocytes) sont tous innervés par le SNA. Le SNA se distingue du système somatique par le fait qu'il peut, tant stimuler qu'inhiber l'effecteur.

Il comprend donc deux sous-systèmes : **le système sympathique** (dit thoraco-lombaire), porté par les segments médullaires (corne latérale de la moelle spinale) de la première thoracique à la deuxième lombale (T1-L2) et le **système parasympathique** (dit crânio-sacral), porté par les segments de moelle entre la deuxième et la quatrième vertèbre sacrée (S2-S4), et quatre des nerfs crâniens (nerfs III, nerfs VII, nerfs IX et nerfs X) (**Figure 19**).

Ces deux systèmes (sympathique et parasympathique) régulent ensemble les fonctions viscérales.

Le SNA est un **système à deux neurones** : un **neurone pré-ganglionnaire**, issu de la moelle spinale (ou du tronc cérébral : Nerf crânien III), établit une jonction avec un **neurone post-ganglionnaire** dans les ganglions du SN. Le SNA est soumis une régulation par des compositions limbiques, hypothalamiques et du tronc cérébral par les neurones pré-ganglionnaires sympathiques et vagues (13,19,28,29).

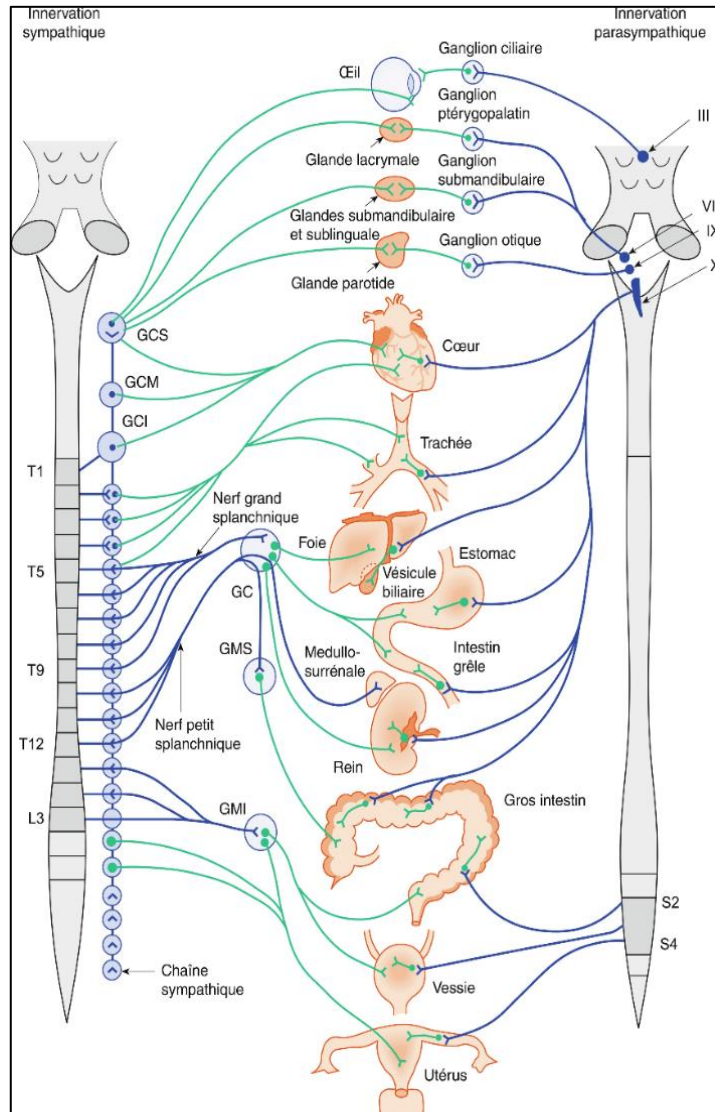


Figure 19
Innervation autonome (F19)
En bleu : Fibres pré-ganglionnaires
En vert : Fibres post-ganglionnaires

II.2.1. Système nerveux sympathique

Le SN sympathique conditionne le corps humain à un stress ou une menace et le prépare à l'action. Il a pour origine la corne latérale de la moelle spinale thoraciques (T1-L2), où se trouvent les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires.

Il existe deux chaînes ganglionnaires sympathiques :

- De chaque côté de la colonne vertébrale formant le tronc sympathique paravertébral : innervation des organes et des glandes de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis (13),
- De chaque côté de l'aorte abdominale, la chaîne prévertébrale (ou pré viscérale) : innervation des viscères (13).

Les neurones pré-ganglionnaires et post-ganglionnaires font synapse dans un ganglion de la chaîne ganglionnaire sympathique paravertébrale (**Figure 20**) et le neurone post-ganglionnaire innervera les organes effecteurs (13,28,30).

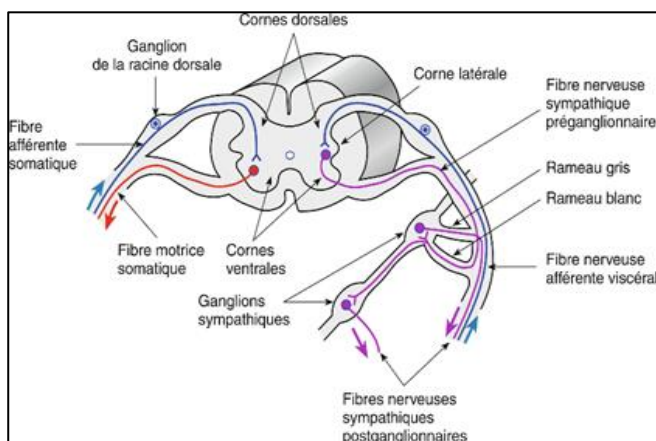


Figure 20

Efférences et afférences de la moelle spinale (F20)

II.2.2. Système nerveux parasympathique

Le SN parasympathique met au repos les organes et met en activité le système digestif.

Son origine est au niveau du tronc cérébral (lié à l'hypothalamus) au niveau des « *noyaux étagés du parasympathique* » (13) et au niveau spinal au niveau de l'extrémité terminale du renflement lombal (S2-S4), où se trouvent les noyaux parasympathiques pelviens.

L'influx nerveux passe par les nerfs crâniens III, VII, IX et X, il rejoint alors les ganglions pré-viscéraux de la tête et du cou. Au niveau spinal, il passe par les plexus sacral, hypogastrique inférieur et le plexus des organes du pelvis (le rectum, la vessie, les organes génitaux). Une fois que l'influx atteint les ganglions, il y a transmission synaptique dans le ganglion végétatif du

parasymphathique et le neurone post-ganglionnaire (comme dans la voie sympathique) innerve directement les organes effecteurs (13).

II.2.3. Récapitulatif de l'effet principal du système nerveux autonome sur les organes

L'effet sympathique et parasymphathique est différencié. « *Cependant, selon la situation, un des deux va prédominer.* » (28). La **Table 2** résume les grands effets physiologiques des différents systèmes du SNA.

Organe effecteur	Effet sympathique	Effet parasymphathique
Cœur	Augmentation fréquence cardiaque et force de contraction	Diminution de la fréquence cardiaque
Vaisseaux sanguins	Vasoconstriction	Vasodilatation
Pupille de l'œil	Dilatation (mydriase)	Constriction (myosis)
Poumons	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Glandes salivaires	Sécrétion de mucus et enzymes	Sécrétion aqueuse
Système digestif	Ralentissement du péristaltisme et sécrétion diminuée	Accélération du péristaltisme et sécrétion augmentée
Rein	Sécrétion de rénine	-
Vessie	Inhibition de la miction	Favorise la miction
Organes sexuels	Ejaculation	Erection

Table 2
Synthèse de l'activité sympathique et parasymphathique sur les organes (28)

Le SNA a une place particulière dans le monde médical et thérapeutique, bon nombre de modulations pharmacologiques et de pathologies sont en lien avec le fonctionnement de ce système. Connaître son fonctionnement, c'est aussi faire un lien entre les effets thérapeutiques d'un médicament et les effets indésirables qui en découlent (30).

Un système qui met en jeu des relais ganglionnaires est donc un système qui met en jeu **une synapse**, une transmission synaptique et donc une molécule qui fait connexion entre deux neurones : le **neurotransmetteur** (ou neuromédiateur) dans un processus appelé **la neurotransmission chimique**.

Le SNA comprend un neurotransmetteur libéré par les fibres pré-ganglionnaires qui est l'acétylcholine et deux neurotransmetteurs différents libérés par les fibres **post-ganglionnaires** :

- A travers les voie du SN sympathique : la **noradrénaline** (Nad),
- A travers les voies du SN parasympathique : l'**acétylcholine**.

Mais alors comment est transmis le signal nerveux et quelles sont les caractéristiques de la transmission de type adrénergique qui va impliquer l'adrénaline et la noradrénaline ?

PARTIE 2

Principes généraux de la neurotransmission et
Présentation des systèmes adrénergique et
noradrénergique

I. La neurotransmission chimique

I.1. Éléments cellulaires du système nerveux humain

Nous avons ainsi exploré l'organisation générale du SN, organe qui présente une organisation précise, une certaine complexité. Voyons maintenant ce qui se passe au niveau microscopique. Découvertes à la fin du XIX^{ème} siècle grâce à la microscopie optique et aux techniques de coloration, ainsi qu'aux travaux scientifiques portés par Nissl, Golgi et Cajal, deux catégories cellulaires constituent le tissu nerveux : les cellules nerveuses (ou les neurones) et les cellules gliales (de soutien) (31,32).

I.1.1. Le neurone

On dénombre 85 à 100 milliards de neurones dans le cerveau humain (32). Le neurone est une cellule qui présente un corps cellulaire (soma) et des prolongements cytoplasmiques (neurites) qui sont les axones et l'arbre dendritique (**Figure 21**).

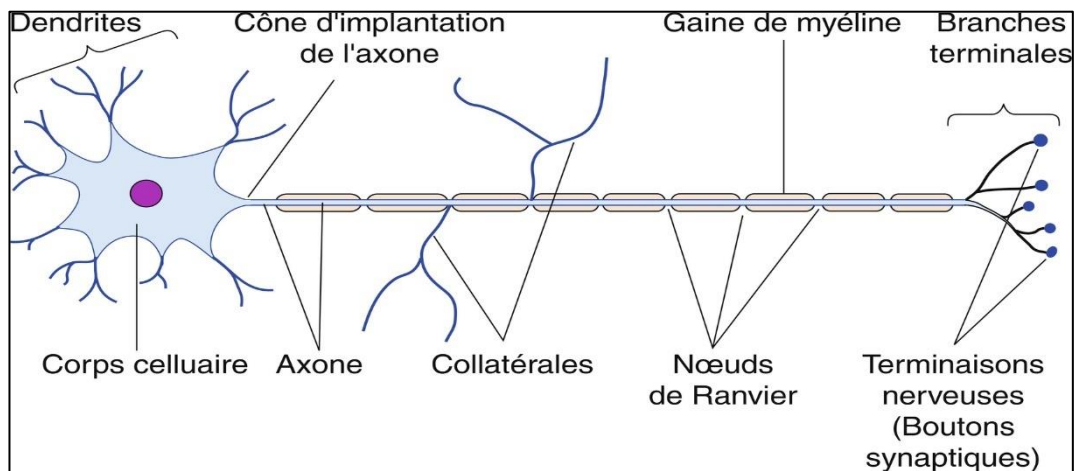


Figure 21
La cellule nerveuse et ses différents éléments (F21)

Une cellule nerveuse est une cellule qui permet la propagation d'un influx nerveux. Cet influx suit un trajet le long de la cellule : il est acheminé *via* les dendrites au corps cellulaire, où est intégrée l'information et il migre le long de l'axone pour gagner l'extrémité axonale (ramifiée ou non), dans une finalité de transmission de l'information (31,32).

La membrane plasmique de l'axone est excitable, elle génère et fait circuler **le potentiel d'action**. L'axone du neurone constitue un lieu de synthèse, de stockage et d'acheminement de molécules chimiques informatrices. Ces molécules atteignent l'extrémité de l'axone et sont libérées dans ce qu'on nomme la **fente synaptique**. Cette libération moléculaire est permise

grâce au potentiel d'action qui sillonne le long de la membrane de l'axone. L'axone est donc la portion **émettrice** du neurone et son origine appelée col ou cône axonal se trouve au niveau du corps cellulaire, c'est à ce niveau que le potentiel d'action est initié (32).

La terminaison de l'axone peut se diviser en plusieurs terminaisons axonales conférant plusieurs sites spécifiques de communication, ou encore appelés des **boutons synaptiques**.

D'origine grecque, le terme de « dendrite » désigne arbre. Ainsi, l'arborisation dendritique est l'ensemble de prolongements cellulaires autour du corps cellulaire. Avec le corps cellulaire, les dendrites constituent la **partie réceptrice** de l'information (32).

Les neurones s'agencent selon des circuits neuronaux où la communication intercellulaire est favorisée, justifiant une conformation et une organisation particulière, la **connexion synaptique**. Nous avons évoqué qu'une synapse chimique implique la présence de molécules informatives permettant de transmettre un signal entre deux cellules, ce qui veut dire que cela implique les **neurotransmetteurs** et la présence de **récepteurs** sur la cible (32).

I.2. Le potentiel de repos

Dans la cellule eucaryote (cellule humaine), la concentration ionique est inégale de chaque côté de la membrane plasmique : les ions K^+ sont prépondérants à l'intérieur de la cellule (milieu intracellulaire) et les ions Na^+ , Ca^{2+} et Cl^- à l'extérieur de la cellule (milieu extracellulaire). L'échange d'ions à travers la membrane est réalisé grâce à la présence de protéines transmembranaires formant des « pores aqueux », permettant les transports actifs (pompes, symports, antiports) et passifs (canaux). Ces protéines transmembranaires régulent les gradients ioniques essentiels des cellules de l'organisme. La diffusion passive (canaux ouverts) permet à l'état basal le potentiel de repos (PR), appelé également potentiel de membrane (PM) de la cellule, c'est une « *différence de potentiel transmembranaire stable* » (2), il varie de -20 à -90 mV (2).

I.3. Le potentiel d'action et la transmission nerveuse

En premier lieu, la conduction nerveuse a été apparentée à un chemin continu entre le cerveau et l'organe, laissant circuler à travers le nerf le « *pneuma psychique* » (2) (Galien) et cette théorie a perduré jusqu'au XVII^{ème} siècle. A partir de la fin du XVIII^{ème} siècle est alors évoquée l'hypothèse électrique de ce « *fluide* » (2).

Le potentiel d'action (PA) neuronal est une conductance électrique caractérisée en premier lieu par une dépolarisation de membrane (augmentation de la valeur positive du PR par entrée d'ions Na^+) qui fait suite au dépassement du seuil du potentiel de repos, puis d'une phase

d'hyperpolarisation (augmentation de la valeur négative du PR par sortie d'ions K^+). La génération d'un second PA succède à une période réfractaire, ce qui signifie qu'on ne peut pas générer deux PA à la fois dans un neurone. Sur un axone long, il y a des canaux Na^+ sur la membrane au niveau des nœuds de Ranvier (dans un espace dépourvu de myéline), ils entraînent une dépolarisation locale, cela permet la propagation du PA le long de l'axone et augmente sa vitesse de propagation (2).

L'arrivée du PA jusqu'à une zone dense en canaux Ca^{2+} voltages-dépendants, au niveau de la terminaison axonale entraîne une ouverture de ces canaux avec entrée du Ca^{2+} issu du compartiment extracellulaire. L'augmentation du taux de Ca^{2+} intracellulaire induit la sécrétion de neurotransmetteurs stockés dans des vésicules, par **exocytose**, conduisant à ce qu'on appelle la **médiation chimique** ou la **neurotransmission chimique**. L'information nerveuse est transmise selon un mécanisme que nous allons étudier par la suite (2).

Donc le « relayeur » de cette course dans la transmission du signal, c'est le neurotransmetteur, un médiateur chimique qui agit dans un espace entre deux entités : la synapse (2).

I.4. La transmission synaptique

Si nous voulons aborder le sujet de la neurotransmission, nous ne pouvons oublier d'évoquer la synapse. A la fin du XIX^{ème} siècle a été affirmé l'existence de la synapse. Entre deux cellules nerveuses, ou entre un neurone et une cellule de nature différente (cellule gliale, cellule musculaire lisse etc...), se trouve une jonction appelée la synapse. Cette synapse (ou fente synaptique) correspond à la zone de transmission d'information entre deux cellules. Il existe deux types de synapse : la synapse électrique et la synapse chimique (2).

La **synapse électrique** permet de relier les zones par des jonctions communicantes (jonctions gap) formées par des connexons (assemblage de molécules de connexines). La transmission est très rapide, les cellules sont alors synchronisées (2).

Concernant la **synapse chimique**, celle qui nous intéresse, une molécule est donc sécrétée et permet de faire l'intermédiaire entre les deux extrémités, le neurotransmetteur (ou le neuromédiateur). Il est sécrété par la partie pré-synaptique et est reçu par la partie post-synaptique (2).

Le SNC présente des synapses axodendritiques, axosomatiques et axo-axoniques (**Figure 22**).

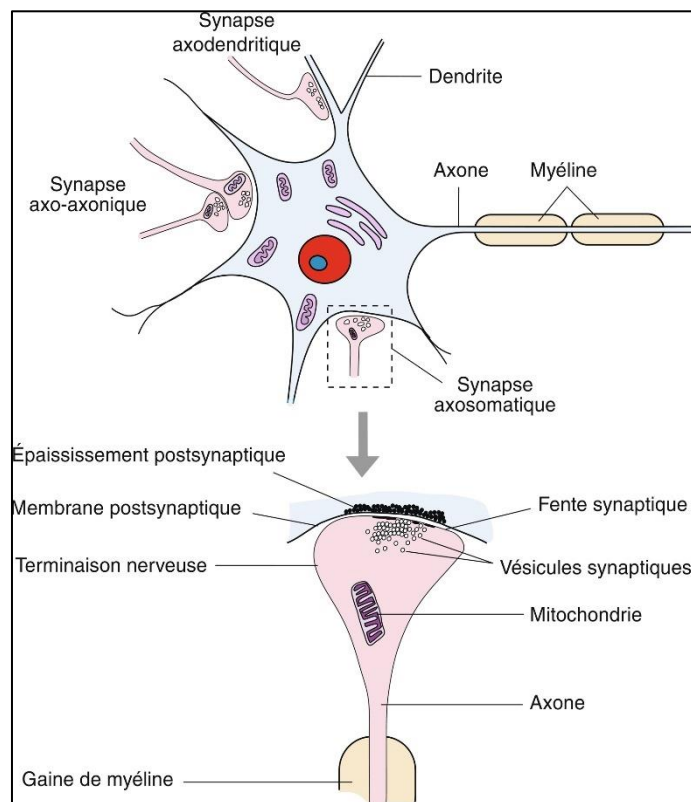


Figure 22

Les différentes configurations synaptiques du système nerveux central et représentation schématique de la synapse chimique (F22)

A travers les voies nerveuses périphériques, la synapse chimique du SNA se situe au niveau des ganglions et entre le neurone et l'organe à innover (33).

Nous avons donc mis au clair les principes généraux de la transmission nerveuse, mais qu'est-ce que le neuromédiateur ? Nous allons regarder de plus près son « cycle de vie » dans les parties suivantes.

I.4.1. Les neuromédiateurs

Nous savons donc que le neuromédiateur est une molécule chimique transmettrice d'information, elle est issue de classes différentes et est synthétisée puis dégradée dans l'organisme.

I.4.1.1 Synthèse et stockage du neuromédiateur

Ces deux étapes font intervenir des procédés différents selon la nature du médiateur (médiateur de nature peptidique ou non).

Les neuromédiateurs peptidiques (plus de 100) sont les médiateurs dont la synthèse a lieu dans le corps cellulaire du neurone. Ils sont stockés dans des vésicules produites par l'appareil de

Golgi puis acheminés le long des microtubules axonaux grâce à l'énergie de l'ATP (adénosine tri-phosphate) pour atteindre l'extrémité axonale. Lors de son parcours le long de l'axone, le médiateur va maturer dans sa vésicule (2).

En revanche, les neuromédiateurs non peptidiques sont synthétisés au niveau des terminaisons axonales. La synthèse est permise grâce à des enzymes produites dans le corps cellulaire qui sont acheminées dans des vésicules jusqu'à l'extrémité terminale axonale. Ces médiateurs sont alors stockés dans des vésicules pré-synaptiques en passant à travers les transporteurs transmembranaires de la vésicule de stockage. Ces transporteurs possèdent 10 à 12 hélices (2).

Les transporteurs à 10 hélices sont spécifiques au GABA, à la glycine ou au glutamate. Les transporteurs à 12 hélices permettent le transport vésiculaire de l'acétylcholine, ils sont appelés alors VAChT (Vesicular acetylcholine Transporter) (2).

D'autres transporteurs à 12 hélices permettent le transport vésiculaire des **monoamines** représentées par : la dopamine, la sérotonine, l'histamine et les deux neurotransmetteurs auxquels on va s'intéresser plus particulièrement, l'**adrénaline** (Ad), également appelée **épinéphrine** et la **noradrénaline** (Nad) ou **norépinéphrine**. Les transporteurs des monoamines sont appelés VMAT-1 et VMAT-2 (Vesicular MonoAmine Transporter) (2).

I.4.1.2 L'exocytose du neuromédiateur

Les neuromédiateurs sont donc stockés dans des vésicules de stockage près de la membrane de l'extrémité pré-synaptique (**Figure 23**). Quand le PA atteint cette extrémité, ceci provoque donc une ouverture des canaux calciques voltages-dépendants (canaux Ca_v 2.2 : canaux strictement neuronaux), une entrée de calcium intracellulaire et une augmentation locale de la concentration près des vésicules (**Figure 23**). La membrane de la vésicule va alors s'associer avec la membrane de l'axone, la vésicule vide son contenu et répand les neuromédiateurs dans la fente synaptique (**Figure 23**) : c'est l'**exocytose** des neuromédiateurs (elle est très rapide : 0,2 ms) (2).

La fusion de la vésicule de stockage avec la membrane de l'axone est possible grâce à la présence de protéines membranaires appelées les synaptotagmines. Ces synaptotagmines interagissent avec les phospholipides membranaires et des protéines appelées SNARE pour permettre la fusion de la vésicule avec la membrane pré-synaptique (2).

I.4.1.3 La recapture (re-uptake) et la dégradation du neuromédiateur

Dans la fente synaptique, le neuromédiateur peut être métabolisé par des enzymes ou être recapté par le neurone pré-synaptique (ou par des cellules non neuronales).

La recapture et la dégradation enzymatique induisent une diminution de la concentration de neuromédiateurs dans la fente (2).

Concernant l'Ad et la Nad, après libération dans la fente, elles sont d'abord recaptées par des **transporteurs pré-synaptiques** (*Figure 23*) (ou par des cellules avoisinantes), **puis** elles sont **dégradées** par des enzymes intracellulaires (par des enzymes pré-synaptiques) (2,34).

Autrement, elles sont directement dégradées dans la fente synaptique (2).

Le transporteur permettant la recapture de la Nad (également transporteur à 12 hélices) est appelé **NET** (Norepinephrine transporter) (2)

« Au grand nombre et à la diversité des neurones correspond curieusement un nombre restreint de neuromédiateurs et de mécanismes intracellulaires de signalisation. » (2).

I.4.2. Les récepteurs dans la transmission du signal nerveux

Pour transmettre l'information nerveuse, le neurotransmetteur a besoin de se fixer sur un récepteur.

Deux types de récepteurs participent à la transmission du signal :

- Les **récepteurs-canaux** (ou récepteurs ioniques/ionotropiques) qui ont une structure en canal ionique, ils permettent une « *réponse très rapide* » (2) ;
- Les **récepteurs couplés aux protéines G** (ou récepteurs métabotropes/métabotropiques) pour lesquels la réponse est plus lente (pouvant aller jusqu'à plusieurs heures) (2).

« Un neurone peut recevoir simultanément plusieurs influx, excitateurs ou inhibiteurs, d'autres neurones et intégrer simultanément des influx de diverses fréquences. » (35).

Deux réponses différentes peuvent être générées à la suite de l'activation des récepteurs-canaux : le **potentiel post-synaptique excitateur** (PPSE) par dépolarisation membranaire ou le **potentiel post-synaptique inhibiteur** (PPSI) par hyperpolarisation membranaire (2,36).

Les PPSE et PPSI sont générés au niveau du soma et des dendrites (2).

La **Figure 23** schématise les différentes étapes de la médiation chimique.

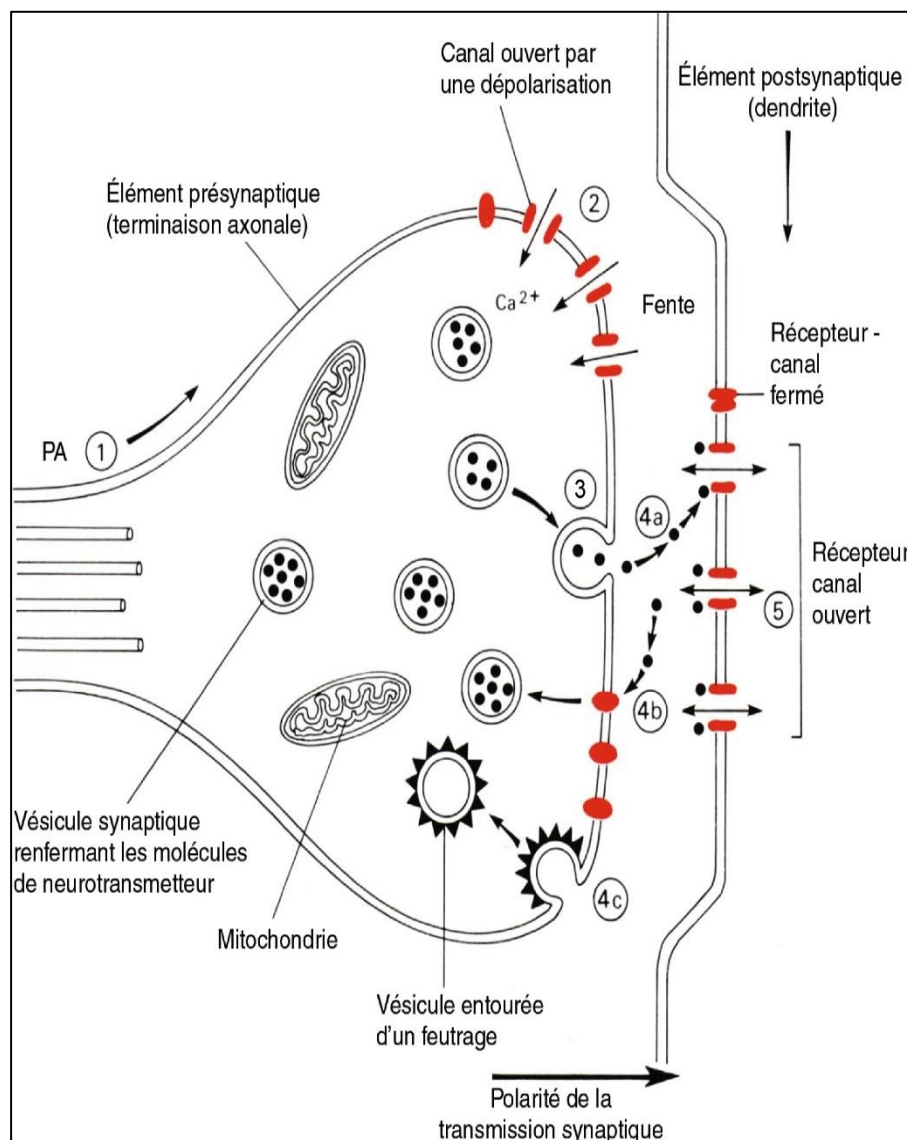


Figure 23
Les différentes étapes de la neurotransmission chimique (F23) :

1 : Atteinte par le PA de la terminaison axonale

2 : Ouverture des canaux calciques voltages-dépendants

3 : Fusion vésiculaire et exocytose du neurotransmetteur

4a : Fixation du neurotransmetteur au récepteur de la membrane post-synaptique

4b : Recapture pré-synaptique du neurotransmetteur

4c : Réintégration des vésicules pré-synaptiques

5 : Genèse du PPSE ou du PPSI par fixation au récepteur canal

Les récepteurs-canaux cationiques (entrée ions $+$: dépolarisation de la membrane) qui génèrent le PPSE, interviennent dans la médiation nerveuse du glutamate, de l'acétylcholine et de la sérotonine. Le PPSI est généré à la suite de l'activation des récepteurs canaux anioniques (entrée ions $-$: hyperpolarisation de la membrane), ce sont les récepteurs du GABA-A et de la glycine (2).

L'activation des **récepteurs couplés aux protéines G** (RCPG) somato-dendritiques post-synaptiques entraîne **une modulation** des informations conduites initialement par le PPSE et le PPSI (et non une initiation de PPSE et PPSI). Ce type de signalisation, nous permet d'évoquer le terme de **neuromodulateur** pour les médiateurs concernés par les RCPG. Il n'y a pas de modification du PM, cette voie permet simplement une modulation de la réponse. Cela va

induire une potentialisation de la réponse et rend la membrane plus sensible à la fixation du neuromédiateur (2,36).

« À côté du mode d'action des neurotransmetteurs qui se fixent sur une protéine réceptrice contenant le canal ionique, il existe un autre mode d'action des neuromédiateurs, où le récepteur et le canal ionique qui lui sont associés sont des protéines distinctes éloignées l'une de l'autre » (37).

I.4.2.1. Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) trimériques dans la transmission adrénergique

« Les récepteurs couplés aux protéines G trimériques, RCPG (...) sont présents dans toutes les cellules » (38). Mais ils nous intéressent particulièrement car ce sont les récepteurs intervenant dans la transmission de type adrénergique (transmission de signal impliquant l'Ad et la Nad).

Le **RCPG**, récepteur métabotrope, constitue la « cible d'environ 30 % des médicaments actuellement utilisés en thérapeutique » (38). Ce sont des récepteurs comportant 7 hélices transmembranaires. Il existe plusieurs grandes familles de RCPG (familles 1, 2 et 3) classés selon leur configuration structurelle (38).

La famille 1 est subdivisée en plusieurs groupes dont le groupe 1a : ce sont les récepteurs de certaines monoamines comme l'Ad, la Nad, la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine (38).

L'Ad, la Nad et la dopamine est un groupe de neuromédiateur appartenant aux catécholamines.

Les récepteurs sont donc couplés à des **protéines G** trimériques, il existe plusieurs catégories de protéines G trimériques : **Gs**, **Gi**, **Gq** et **G12** ayant une sous-unité similaire la sous-unité α .

Une protéine G comporte plusieurs sous-unités $\alpha\beta\gamma$ et est activée suite à l'échange GDP/GTP de la sous-unité α .

Les **effecteurs des sous-unités α** sont les adénylates-cyclases (AC), les phosphodiésthérases, les phospholipases C β (PLC β), quelques canaux ioniques... Ils sont activés après interaction avec la sous-unités α (liée au GTP) des protéines G trimériques et ce sont des enzymes qui permettront l'activation de **médiateurs intracellulaires** (38).

« Il existe donc deux points clés dans ce mécanisme : d'une part, l'activation du récepteur par le neurotransmetteur doit entraîner l'activation de la protéine G ; d'autre part, la sous-unité α qui est liée au GTP doit être disponible pour libérer de l'énergie » (37). Toutes les enzymes impliquées dans le mécanisme de la protéine G n'ont pas été encore identifiées (37).

Les seconds messagers (médiateurs intracellulaires) activés après activation du RCPG sont l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), l'IP3 (inositol triphosphate), le DAG (diacylglycerol).

Une adénylate-cyclase est une enzyme qui transforme l'ATP en AMPc. L'AMPc exerce différents effets cellulaires en se fixant à des protéines intracellulaires comme la protéine kinase A (PKA), dans le but de transmettre l'information à l'origine de l'activation de l'adénylate cyclase. L'AMPc peut induire une lipolyse, une glycogénolyse ou encore une contraction cardiaque (38).

Le mécanisme du RCPG est donc différent du récepteur canal car l'activation du RCPG induit une fixation sur le récepteur, puis une activation de l'effecteur et ceci a lieu sur deux sites distincts de la membrane plasmique.

La **Figure 24** représente la suite de réactions chimiques (cf partie II.3.4) intervenant après activation des **récepteurs métabotropes noradrénergiques et adrénérgiques**.

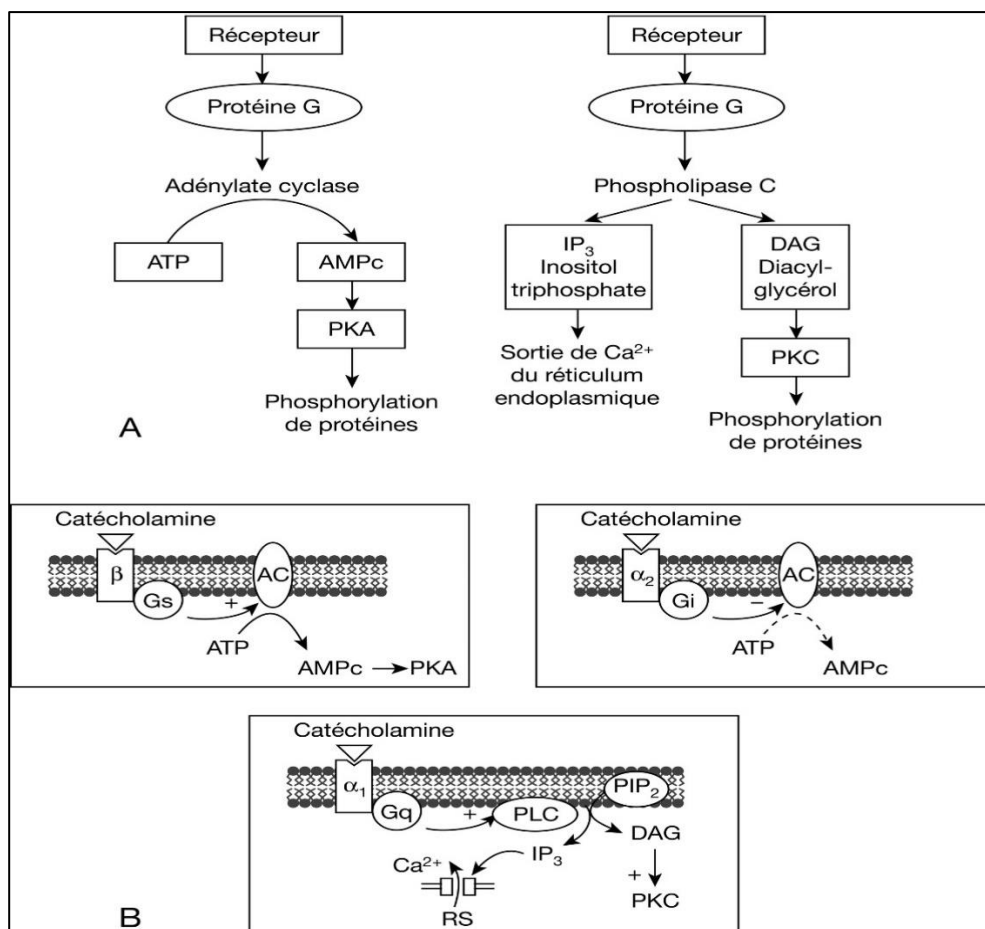


Figure 24

Activation des récepteurs de l'Ad et de la Nad et réactions intracellulaires (F24)

Les effecteurs impliqués dans l'activation adrénergique sont l'adénylate-cyclase et la PLC β qui permettent la production des seconds messagers cellulaires : l'**AMPc** (pour l'AC), ainsi que le **DAG** et l'**IP3** (pour la PLC β). Cela va entraîner diverses réactions moléculaires et des effets physiologiques spécifiques dans le corps humain détaillés dans la partie II.

I.4.3. La notion d'autorécepteurs et de rétrocontrôle de sécrétion

Le neurotransmetteur a aussi la faculté de **moduler sa propre sécrétion**, stimulant ou inhibant sa propre sécrétion, par l'intermédiaire des **autorécepteurs**, situés sur la membrane pré-synaptique neuronale. Ces autorécepteurs sont spécifiques du neuromédiateur libéré. Ils exercent donc un « *rétrocontrôle de la sécrétion* » (2). Les autorécepteurs pré-synaptiques ont été mis en évidence la première fois sur des neurones sympathiques (2).

En thérapeutique, la présence de ces autorécepteurs est une donnée intéressante à étudier.

Tout d'abord, il faut comprendre que le neuromédiateur déplace « *par compétition* » (2) le médicament de sa cible thérapeutique et que l'effet du médicament est dépendant de la fraction de récepteur disponible. Gardons aussi à l'esprit que l'effet thérapeutique est exercé par l'intermédiaire de la membrane post-synaptique le plus souvent (2).

L'effet agoniste-antagoniste d'un médicament est dépendant du récepteur ciblé par le médicament et si ces récepteurs sont du même type que les autorécepteurs pré-synaptiques, les effets de cette médication peuvent être étudiées de manière plus attentive.

Par exemple, dans le cas de la fixation d'un antagoniste sur l'autorécepteur pré-synaptique, cela peut modifier le rétrocontrôle de sécrétion : l'action de rétrocontrôle est inhibée. Partant du même principe, dans le cas d'un agoniste qui se fixe par inadvertance sur l'autorécepteur pré-synaptique : l'action du rétrocontrôle est amplifiée (2).

Par conséquent, pour des récepteurs pré- et post-synaptiques identiques, on peut émettre l'hypothèse que cela peut avoir des effets nuisibles sur le bénéfice thérapeutique d'un médicament, la fraction de médicament se fixant sur son récepteur n'étant plus la même. Cela peut tant conduire à un échappement thérapeutique si les taux de neuromédiateurs dans la fente sont plus élevés qu'à une majoration du risque d'effets indésirables si les taux de médiateurs libérés sont diminués (2).

I.4.4. Récapitulatif concernant les neurotransmetteurs

Des tables présentant les **principaux neurotransmetteurs de notre organisme** se trouvent **en annexe**. Ces tables présentent une vision globale simplifiée des différents

neurotransmetteurs, on y retrouve les récepteurs spécifiques à chacun, le type d'effet qu'ils induisent, ainsi que les fonctions générales et les troubles qui leurs sont associés.

II. Les composantes adrénergique et noradrénergique

II.1. Lieux de synthèse anatomiques de l'adrénaline et de la noradrénaline

L'Ad, la Nad, l'histamine et la sérotonine (amines biogènes) sont à la fois des neuromédiateurs et des hormones (39). L'Ad, la Nad et la dopamine constituent donc le groupe des neurotransmetteurs catécholaminergiques. L'Ad et la Nad sont libérés par des **neurones** mais également par la médulla des **glandes surrénales**, leur conférant la caractéristique d'être à la fois des neurotransmetteurs et des hormones. Donc deux organes distincts permettent la synthèse de l'Ad et de la Nad (3).

Les neurones synthétisant l'Ad (neurones adrénergiques) sont **uniquement retrouvés au niveau du SNC** et sont en nombre restreint. Le soma de ces neurones est localisé dans deux zones anatomiques distinctes au sein du **système réticulé** (moelle allongée du tronc cérébral) :

- Le **groupe C1** : localisé dans le noyau réticulaire ventrolatéral (RVLM : rostro ventrolateral medulla), il est constitué de neurones qui ont des afférences de l'hypothalamus et du thalamus ;
- Le **groupe C3** : localisé dans le noyau du faisceau solitaire (NTS : nucleus tractus solitarii), il comporte des neurones qui ont des projections vers le locus coeruleus (LC, noyau bulbaire) et vers la substance grise péri-aqueducule (3).

Ces groupes C1 et C3 rejoignent la **corne latérale et antérieure** de la moelle spinale. Ces fibres pré-sympathiques à visée vasomotrice vont stimuler les neurones pré-ganglionnaires et cholinergiques (3).

La **Nad, précurseur de l'Ad**, est un neurotransmetteur autant dans le système sympathique post-ganglionnaire que dans le SNC. Les neurones noradrénergiques ont donc une **localisation centrale et périphérique**, contrairement aux neurones adrénergiques.

Au niveau périphérique, le neurone noradrénergique forme tout simplement la **fibre nerveuse post-ganglionnaire**, qui possède son soma dans les ganglions du SN sympathique et sa terminaison axonale près de l'organe à innover. C'est donc au niveau de la terminaison axonale post-ganglionnaire qu'est libérée la Nad accompagnée de co-médiateurs (tels que l'ATP et le neuropeptide Y) (3).

Au niveau central, les corps cellulaires des neurones noradrénergiques cérébraux sont au niveau de la **partie latérale de la moelle allongée et du pont de Varole** (tronc cérébral) (*Figure 25*)

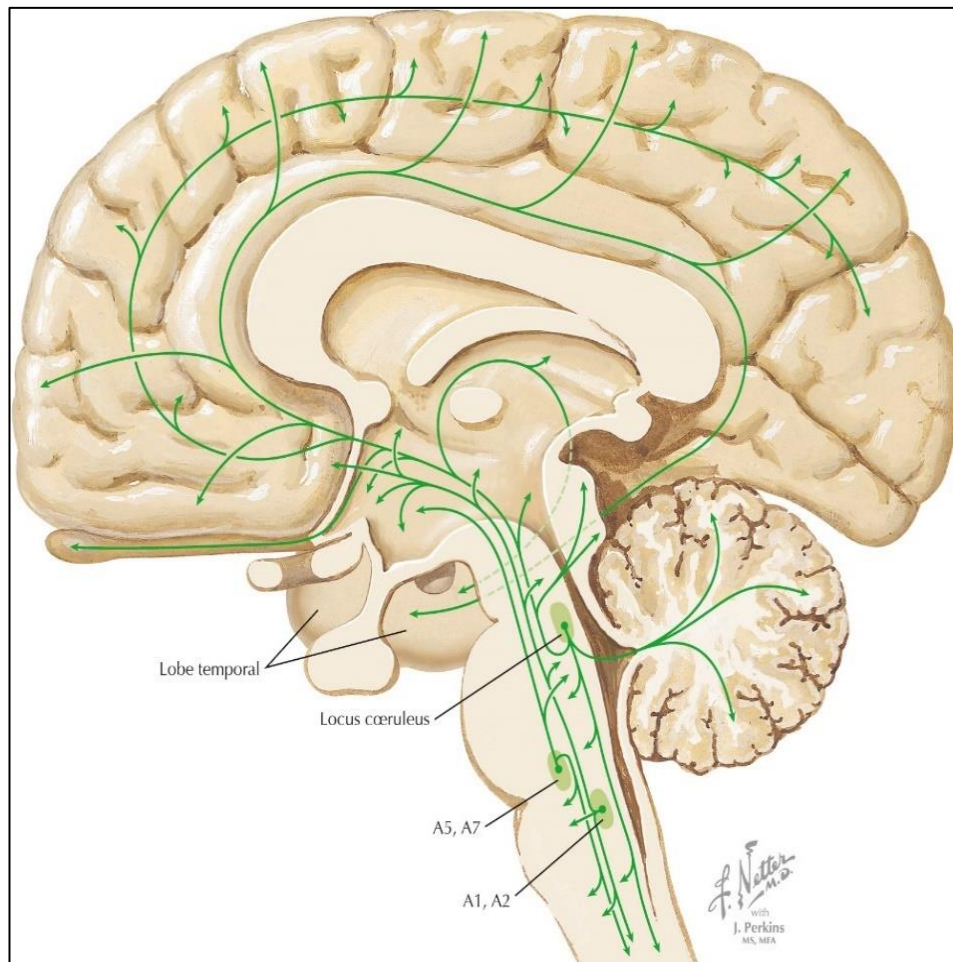


Figure 25
Représentation des lieux de synthèse noradrénergique centrale (F25)

On distingue :

- Le **groupe A1** : situé au niveau du noyau caudal ventrolatéral dont les efférences innervent le groupe A2 (noradrénergique) et le groupe C1 (adrénergique), ils exercent une activité inhibitrice continue sur le système vasomoteur pré-sympathique (3);
- Le **groupe A2** : ce sont les interneurons du NTS. Ils permettent une inhibition des neurones non catécholaminergiques et ayant pour origine la stimulation des barorécepteurs. Cela provoque un dysfonctionnement parasympathique du baroréflexe (le baroréflexe est un réflexe physiologique qui équilibre les variations de pression sanguine au regard de la situation : il peut tant provoquer une stimulation parasympathique que sympathique) (3,40);
- Le **groupe A6** : c'est le noyau du **locus coeruleus** ou « noyau bleu » situé entre pont et mésencéphale. C'est le noyau le plus volumineux et le **noyau majeur** de l'activité

noradrénergique centrale. Il se relie à un grand nombre de structures cérébrales, notamment au système limbique (régulateur de nos émotions) (41). Son innervation descendante constitue une part de l'innervation vasomotrice pré-sympathique et des neurones préganglionnaires sympathiques (3);

- Les **groupes A3, A4 et A7** : on y retrouve les somas des neurones qui rejoignent notamment le nerf vague et le NTS (3,42).

Nous avons vu que la Nad et l'Ad étaient également libérées dans la circulation générale par le biais de la **médullosurrénale**.

Les **glandes surrénales** sont des structures de forme pyramidale situées au-dessus des reins, elles représentent chacune une glande endocrine à part entière. La partie interne est appelée la médullosurrénale. La partie externe, la corticosurrénale, représente la majeure partie de la glande. La sécrétion d'hormones est assurée par ces deux parties, mais à l'inverse de la médullosurrénale, la corticosurrénale sécrète sous l'influence de peptides hypophysaires (par exemple l'ACTH : AdrenoCorticoTropin Hormone). Si la corticosurrénale arrête de sécréter, notamment de l'aldostérone, cela peut devenir fatal et ceci en quelques jours (chute du débit cardiaque) (43).

Les glandes surrénales sécrètent donc des hormones grâce à deux parties de sa structure : la médullosurrénale et la corticosurrénale. La corticosurrénale libère trois hormones stéroïdiennes : les hormones glucocorticoïdes (le cortisol en majorité), les hormones minéralocorticoïdes (l'aldostérone en majorité) et les stéroïdes sexuels. Quand le **SN sympathique** est activé (en situation de **stress**, « *réponses de lutte, d'effroi ou de fuite* » (43)), la médullosurrénale (sorte de « *ganglion sympathique élargi et spécialisé* » (43)) libère en réponse l'Ad et la Nad qui auront une influence « hormonale » sur les organes (43).

« Elle (la médullosurrénale) est composée principalement de cellules chromaffines, qui peuvent être considérées comme des neurones postganglionnaires sympathiques spécialisés. » (43).

Les cellules chromaffines sont originaires des cellules de la crête neuronale, d'où leur association aux cellules sympathiques. Les cellules chromaffines sont influencées par la sécrétion d'acétylcholine à travers les fibres du nerf splanchnique. Ce nerf a un rôle important dans la sécrétion des catécholamines, s'il est endommagé, la médullosurrénale ne peut plus fonctionner... Les cellules chromaffines contiennent des granules de stockage où se trouvent l'Ad et la Nad. Les vésicules libèrent leur contenu dans le sang sous l'influence de la sécrétion d'acétylcholine (43).

La **médullosurrénale sécrète quatre fois plus d'Ad** que de Nad. Une fois dans la circulation, ces deux hormones sont métabolisées très rapidement (demi-vies de 1 à 3 minutes) (43).

« Les effets physiologiques des catécholamines médullosurrénaliennes doivent être considérés comme faisant partie de la réponse sympathique globale, puisque leur libération est toujours associée à une augmentation de la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. » (43)

En conclusion, l'Ad est synthétisée par le SNC et par la médullosurrénale, alors que la Nad est synthétisée par le SNC, la médullosurrénale mais aussi par le SNP c'est-à-dire les neurones post-ganglionnaires.

Comment se déroule le processus physiologique de la sécrétion d'Ad et de Nad ?

Le cerveau intègre une perturbation stressante.

Il envoie des efférences vers l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : cela entraîne la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien.

Il transmet aussi l'information vers les neurones adrénergiques et noradrénergiques du tronc cérébral et les neurones pré-ganglionnaires sympathiques. Le SN sympathique et la médullosurrénale sont activés conduisant alors à la libération de Nad et d'Ad (42).

II.2. Mécanismes moléculaires de biosynthèse et de dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline

La famille des catécholamines se caractérise par le noyau benzénique avec une chaîne carbonée (en position 1) portant une unique fonction amine, d'où le terme de monoamine et deux hydroxyles (en position 3 et 4) constituant ainsi le noyau catéchol (44).

La fixation de ces deux molécules sur leurs cibles physiologiques fait intervenir **les récepteurs α et β** couplés à des protéines G trimériques.

II.2.1. Biosynthèse et stockage des catécholamines

La voie de synthèse de l'Ad et de la Nad est intimement liée à celle de la dopamine.

Le précurseur de la synthèse des catécholamines est un acide aminé : la **tyrosine** (issue du milieu extracellulaire ou intracellulaire synthétisée à partir de la phénylalanine) (3).

La **Figure 26** représente la voie de biosynthèse des catécholamines.

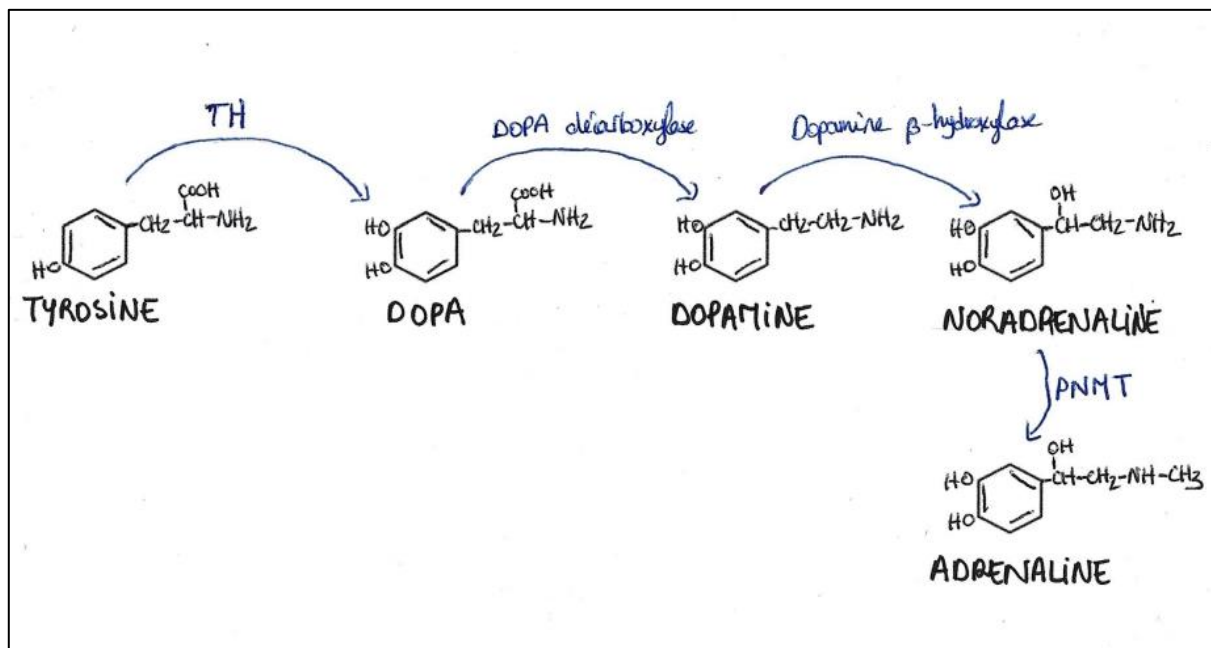


Figure 26
Etapes de la synthèse des catécholamines (F26)

Première étape : Hydroxylation de la **L-tyrosine en L-dopa** catalysée par la **tyrosine hydroxylase** (TH) qui est retrouvée uniquement dans le cytoplasme des neurones catécholaminergiques et des cellules chromaffines. C'est l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines car c'est l'étape la plus lente ce qui va caractériser la vitesse globale de la biosynthèse des catécholamines. Les catécholamines exercent un rétrocontrôle négatif sur leur synthèse en influençant l'activité de la TH (3,45).

Le cofacteur de la TH est la tétrahydrobioptérine qui fournit l'atome d'hydrogène, l'atome d'oxygène étant fourni par l'oxygène circulant (46).

Deuxième étape : Décarboxylation catalysée par la **DOPA décarboxylase** de la **L-dopa en dopamine**, la deuxième étape a toujours lieu dans le cytoplasme. Le cofacteur de la DOPA décarboxylase est la vitamine B6 (46). Dans les neurones dopaminergiques la biosynthèse s'arrête ici.

Troisième étape : β-hydroxylation catalysée par la **dopamine β-hydroxylase** de la **dopamine en Nad**, mais cette fois-ci la réaction a lieu dans les vésicules de stockage (3). Les cofacteurs de la réaction sont l'oxygène circulant, l'acide ascorbique et les ions cuivriques (46).

Dernière étape : N-méthylation par la **phényléthanolamine-N-méthyl transférase** (PNMT) de la **Nad en Ad**. La Nad quitte les granules de stockage et reste au niveau cytoplasmique pour

être méthylée en Ad. L'enzyme PNMT déplace le radical méthyl (-CH₃) de la S-adénosyl-méthionine sur la fonction amine primaire de la Nad. L'Ad alors nouvellement synthétisée est recaptée par des transporteurs vésiculaires (VMAT) et stockée dans les vésicules de stockage (3).

II.2.2. Recapture de la noradrénaline

Le transporteur **NET** recapture la Nad dans la terminaison pré-synaptique pour être soit recyclé soit dégradé (recapture intraneuronale uptake-1). Elle peut aussi être recapturée par des tissus avoisinants (recapture extraneuronale uptake-2) avant d'être dégradée (42,47).

II.2.3. Dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline

Deux enzymes permettent la dégradation de la Nad et de l'Ad : la mono-amine-oxydase A (MAO-A) et la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) successivement (3) (*Figure 27*).

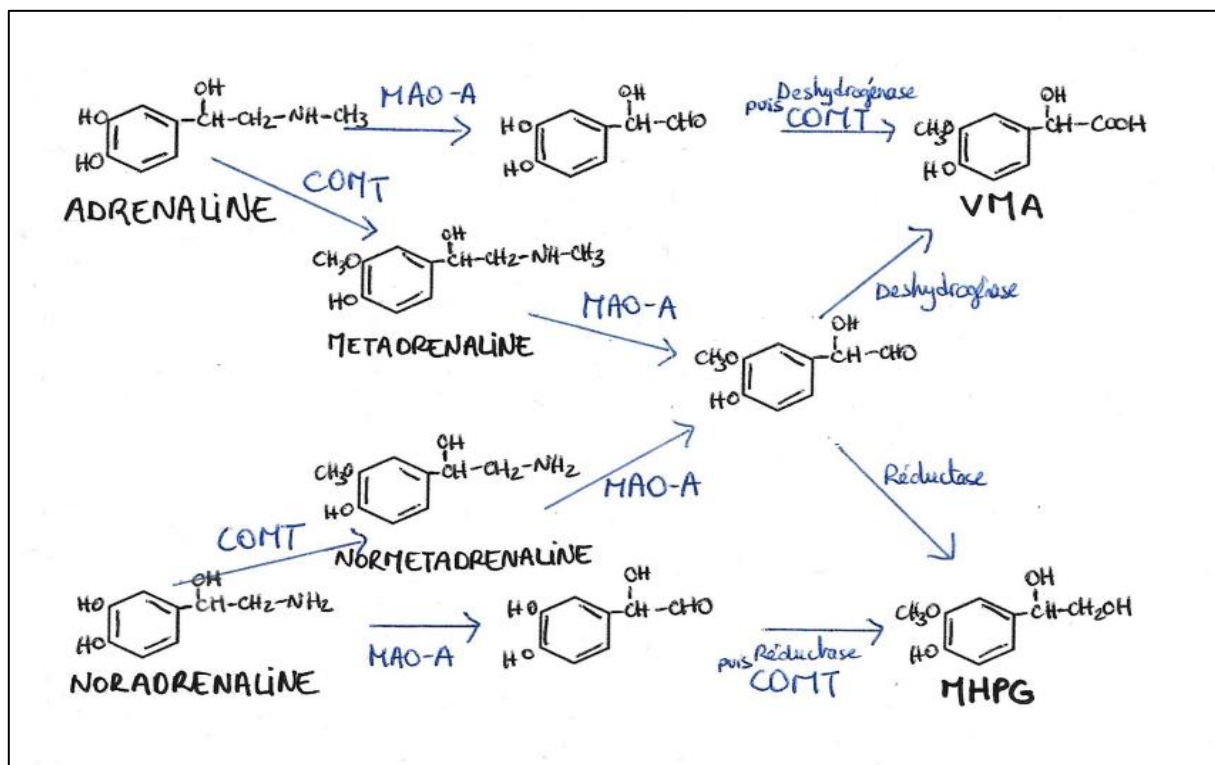


Figure 27

Etapes du catabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline (F27)

La dégradation a lieu dans l'extrémité axonale pré-synaptique (par la MAO-A) ou dans la fente synaptique (par la COMT) (42).

La MAO-A permet une désamination oxydative de la Nad et de l'Ad en aldéhyde (la fonction amine est transformée en fonction aldéhyde). Par la suite, une enzyme telle que la réductase ou la deshydrogénase prendra en charge l'aldéhyde. Après réaction enzymatique, l'aldéhyde est traité par la COMT (elle exerce une méthylation d'un oxygène du noyau catéchol) et il prend alors la forme de métabolite : la 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol (MHPEG) ou

l'acide vanillylmandélique (VMA) (**Figure 27**). Ces métabolites sont ensuite transportés vers le foie et éliminés dans les urines (42).

La COMT permet directement la formation de deux dérivés méthoxylés : métadrénaline (ou métanéphrine) et normétadrénaline (ou normétanéphrine) produits de la dégradation de l'Ad et de la Nad et retrouvés également dans les urines.

« Chez l'homme, le principal métabolite (au moins 40 %) est l'acide vanylmandélique ou VMA, (...) il est donc un bon reflet de l'activité du système nerveux sympathique. Approximativement 50 % des catécholamines sont éliminées dans les urines sous forme de dérivés méthoxylés libres ou conjugués (métanéphrine ou métadrénaline et normétanéphrine ou normétadrénaline). Enfin, seulement 5 % des amines sont éliminées sous forme libre dans les urines. » (45).

II.3. Les récepteurs et les effets périphériques de type adrénergique

Il existe neuf récepteurs à l'Ad et à la Nad qui sont classés en trois groupes : **$\alpha 1$, $\alpha 2$ et β** .

Les récepteurs $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β comprennent alors chacun trois récepteurs :

- Les récepteurs $\alpha 1$ comprennent les récepteurs : $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ et $\alpha 1D$;
- Les récepteurs $\alpha 2$ comprennent les récepteurs : $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ et $\alpha 2C$;
- Les récepteurs β comprennent les récepteurs : $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$.

Ce sont neuf **récepteurs métabotropes**.

II.3.1. Les récepteurs $\alpha 1$

Ces récepteurs sont couplés aux **protéines Gq/11**. Ils entraînent une activation de la phospholipase C β (PLC β). L'activation de PLC β entraîne la production de l'IP $_3$ (PIP $_2$ membranaire transformé en IP $_3$ et DAG), induisant une augmentation de libération de Ca $^{2+}$ et de la formation du complexe Ca $^{2+}$ -calmoduline (protéine impliquée dans la contraction musculaire). La formation de ce complexe active une enzyme impliquée dans la contraction musculaire. La finalité étant donc **la contraction des cellules musculaires lisses**. Les cellules musculaires lisses sont les cellules musculaires des organes creux comme l'appareil digestif, génital ou urinaire, mais aussi des vaisseaux sanguins et des bronches (3).

II.3.2. Les récepteurs $\alpha 2$

Ces récepteurs sont couplés aux **protéines Gi ou Go**. Ils entraînent une inhibition de l'adénylate cyclase et une baisse d'AMPc intracellulaire, cela inactive la PKA et par la suite inactive une enzyme impliquée dans la contraction musculaire, ainsi qu'une baisse de Ca $^{2+}$ intracellulaire. Dans un même tissu on peut retrouver plusieurs sous-types de récepteurs $\alpha 2$ (sauf plaquettes du sang : $\alpha 2A$ seulement). Ces récepteurs peuvent être **pré-synaptiques** ($\alpha 2A$ et $\alpha 2C$) où leur stimulation provoque un **rétrocontrôle négatif**, c'est-à-dire une baisse de la libération de Nad.

Ils peuvent se présenter en post-synaptique sur les cellules musculaires lisses vasculaires ($\alpha 2A$ et $\alpha 2C$) où leur activation aboutit à une **contraction des cellules musculaires lisses** (à travers un mécanisme différent des récepteurs $\alpha 1$) (3).

II.3.3. Les récepteurs β

Ces récepteurs sont en majorité couplés à des **protéines Gs**, ces dernières activent l'adénylate-cyclase ce qui provoque une augmentation de l'AMPc intracellulaire et une activation de la PKA (3,42), cela induit une augmentation de Ca^{2+} intracellulaire influençant l'activité cardiaque (effet inotrope +) et induit l'activation d'une enzyme impliquée dans la **relaxation musculaire**. Les récepteurs $\beta 2$ peuvent être présents sur la zone pré-synaptique, où ces autorécepteurs augmentent la libération de Nad (**rétrocontrôle positif**) (3). Ils se trouvent également sur les cellules musculaires lisses bronchiques, des vaisseaux sanguins, de l'appareil digestif et uro-génital. Les récepteurs $\beta 3$ sont aussi situés sur les adipocytes, à ce niveau ils induisent une lipolyse (3).

II.3.4. Récapitulatif des réactions enzymatiques et des effets produits en fonction du récepteur de type adrénergique impliqué

La **Table 3** représente la suite de réactions enzymatiques induites après l'activation des différents types de **récepteurs adrénergiques métabotropes** et leurs effets physiologiques.

Récepteur $\beta 1$ et $\beta 2$	Activation de Gs (αs)	Activation des Adénylates cyclases	↑ AMPc	PKA activée : ↑ Ca^{2+} intracellulaire ($\beta 1$) MLCP activée ($\beta 2$)	Effet inotrope + ($\beta 1$) Relaxation des muscles lisses ($\beta 2$)
Récepteur $\alpha 2$	Activation de Gi (αi)	Inhibition des Adénylates cyclases	↓ AMPc	PKA inactivée : MLCP inactivée (post-synaptique) Canaux Ca^{2+} inactivée (pré-synaptique)	Pas de relaxation musculaire (post-synaptique) Exocytose (pré-synaptique)
Récepteur $\alpha 1$	Activation de Gq/11 (αq)	Activation des PLC β	Activation IP3 : ↑ Ca^{2+} -calmoduline	MLCK activée	Contraction des muscles lisse

Table 3

Cascades enzymatiques à la suite de l'activation de la protéine G trimérique concernant les systèmes adrénergique/noradrénergique

La contraction du muscle lisse se fait par interaction de la myosine phosphorylée avec l'actine dans les fibres musculaires. La phosphorylation de la myosine se fait par la MLCK (myosin

light chain kinase). Alors que la myosine est déphosphorylée par la MLCP (myosin light chain phosphatase) qui contribue donc à la relaxation du muscle lisse (48).

II.3.5. Récapitulatif de la localisation des récepteurs de type adrénergique et les effets sur les organes concernés

La **Table 4** nous permet d'avoir une représentation des effets périphériques induits après activation des différents récepteurs de type adrénergique et le niveau d'affinité de ces récepteurs pour l'Ad et la Nad.

Récepteurs	Localisation synaptique	Affinité pour Ad/Nad	Localisation tissulaire	Effets périphériques
$\alpha 1$	Pré- et Post-synaptique	Nad > Ad	Cœur Muscles lisses bronchiques, des vaisseaux sanguins, gastro-intestinales, de l'utérus, de la vessie Œil	Vasoconstriction Inotrope et bathmotrope + Bronchoconstriction Contraction des muscles lisses sauf au niveau intestinale (relaxation) Contraction des sphincters intestinaux Diminution des sécrétions intestinales Mydriase (contraction du dilateur irien) Contraction du sphincter vésical et utérine
$\alpha 2$	Pré- et post-synaptique	Nad $\geq$ Ad	Muscles lisses des vaisseaux sanguins Plaquettes du sang	Vasoconstriction Baisse du péristaltisme et des sécrétions intestinales Agrégation plaquettaire
$\beta 1$	Post-synaptique	Nad = Ad	Cœur Sphincters de l'intestin Cellules musculaires lisses vasculaires	Chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope + Vasodilatation Contraction muscles lisses intestinaux Relaxation des sphincters intestinaux
$\beta 2$	Pré- et post-synaptique	Adré $\gg$ Nad	Muscles lisses bronchiques, des vaisseaux sanguins, du tractus digestif et urogénital Cœur (nombre plus limité)	Bronchodilatation Vasodilatation Relaxation sphincter vésical Utérorelaxant Inotrope et chronotrope +
$\beta 3$	Post-synaptique	Nad > Ad	Tissu adipeux, cellules musculaires lisses paroi de la vessie, cœur (Gi)	Lipolyse ($\nearrow$ Taux acides gras et glycérol) Relaxation vésicale Baisse du tonus cardiaque

Table 4

Récapitulatif des caractéristiques des différents récepteurs de type adrénergique (3,44,46,49)

Sur le plan cardiaque, l'activité chronotrope se réfère à la fréquence cardiaque, l'activité inotrope renvoie à la contractibilité cardiaque, l'activité dromotrope à la vitesse de conduction cardiaque et bathmotrope à l'excitabilité cardiaque. A ce récapitulatif nous pouvons ajouter que l'Ad et la Nad sont impliquées dans des processus métaboliques notamment du foie et des muscles, influençant les niveaux de glucose et d'acides gras que l'on peut avoir besoin de mobiliser lors d'une réaction de stress, d'un exercice physique ou d'une hypothermie. L'Ad et la Nad sont toutes les deux impliquées dans ces processus mais pour être plus précis, la **Table 5** différencie le neuromédiateur majoritaire dans l'effet métabolique induit.

Adrénaline	Noradrénaline
-Glycogénolyse musculaire et hépatique : augmentation du taux de glucose sanguin (récepteur β_2) -Lipolyse : augmentation d'acides gras (récepteur β_3) -Augmentation de la calorigénèse : production de chaleur (récepteur β_1) -Augmentation de sécrétion d'insuline et de glucagon (récepteur β_2) -Augmentation du captage de K^+ par le muscle (récepteur β_2)	-Augmentation gluconéogenèse (production de glucose) (récepteur α_1) -Baisse sécrétion d'insuline (récepteur α_2)

Table 5
Synthèse des effets métaboliques adrénergique et noradrénergique (43,50,51)

Les trois sous-types de récepteurs β peuvent être aussi localisés en même temps sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, ils permettent aussi la libération d'un gaz : le monoxyde d'azote (NO) qui a un rôle vasodilatateur (3).

« En conséquence, la réponse d'un tissu à l'adrénaline ou à la noradrénaline circulante dépendra des proportions relatives des différents types de récepteurs adrénergiques qu'il possède. » (49)

II.4. Les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline au niveau central

Au niveau central, notamment à travers l'activité du locus coeruleus, la Nad intervient dans plusieurs fonctions physiologiques centrales :

- Le **cycle de veille-sommeil** : les signaux noradrénergiques se caractérisent par une « *décharge tonique (continue) durant l'éveil, ils diminuent leur activité au cours du sommeil lent et sont silencieux pendant le sommeil paradoxal* » (42),
- La **vigilance**, l'**attention**, l'« état d'alerte » : prédominance des récepteurs α -1 et β
- Le **stress**,
- Le **mécanisme de récompense**,
- Les **émotions**,
- La **mémoire** et l'**apprentissage** (3,42).

Le phénomène de la courbe en U inversé suit les concentrations cérébrales de Nad :

- A **concentration optimale** : la personne est dans un état d'alerte avec un comportement adapté à l'environnement ;
- Quand les concentrations commencent à diminuer et deviennent **trop basses** : il est dans un « *état de vigilance altéré* » (42), ce qui traduit une baisse de l'attention ;
- Les concentrations augmentent de nouveau et deviennent **trop élevées** : l'état de stress engendré se traduit par des manifestations au niveau périphérique d'activation du système sympathique (hypersudation, palpitations...), ou encore au niveau comportemental des troubles thymiques et un comportement inadapté tel que de l'impulsivité (42).

« *La noradrénaline est très impliquée dans la régulation des fonctions cognitives* » (42).

C'est de même au niveau central que la Nad collabore avec d'autres neurotransmetteurs : la sérotonine, le GABA et le glutamate. Particulièrement avec le glutamate, elle interagit au niveau de l'hippocampe pour réguler ce qu'on appelle le **processus de potentialisation à long terme (LTP)**. Ce processus permet la mémoire à long terme ou encore la mémoire de travail et est aussi impliqué dans le syndrome de stress post-traumatique. Au niveau de la biologie cellulaire, le LTP est un processus qui permet de renforcer la connexion synaptique (37,42).

Il est intéressant de noter que la Nad est aussi impliquée dans le **contrôle de l'information nociceptive** : « *avec la sérotonine, en bloquant la transmission de l'information nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.* » (42)

II.5. Pathologies impliquant l'adrénaline et la noradrénaline

Le **phéochromocytome** constitue la seule pathologie impliquant directement et de manière isolée une hypersécrétion des catécholamines. C'est une tumeur généralement bénigne touchant la médullosurrénale. Le développement de cette pathologie peut toucher les ganglions de la chaîne sympathique et parasympathique et se nomme alors **paragangliome**. Elle se caractérise par une hypertension sévère, paroxystique ou intermittente non expliquée pouvant entraîner des conséquences viscérales (oculaire, rénale, cardiaque), une tachycardie, des fortes céphalées, des palpitations, des nausées, des vomissements, une hypersudation, un syndrome anxieux... Elle est diagnostiquée par le dosage urinaire de la Nad, de l'Ad et de la VMA, mais surtout par le dosage de la métanéphrine et de la normétanéphrine urinaires et plasmatiques. Le traitement de cette pathologie consiste à passer par la régulation de la tension artérielle par le biais d' α et de β -bloquants, la chirurgie d'ablation est aussi pratiquée après maintien d'une tension artérielle stable (45,52,53).

La Nad et l'Ad sont des neuromédiateurs qui se démarquent en pathologie car elles sont impliquées dans la **liste des symptômes et des manifestations** pathologiques. Elles interviennent dans la manifestation du stress, au niveau central dans la régulation de l'humeur (en lien avec sérotonine) et de la cognition (42).

Un certain nombre de troubles organiques sont sous-jacents au stress. Il engendre des troubles métaboliques (obésité, hypertension artérielle, niveau de cholestérol anormal) qui sont des facteurs de risques pour des maladies cardiovasculaires et pour les accidents vasculaires cérébraux (54). Par ailleurs, une mutation des récepteurs β_3 a été mise en évidence dans des pathologies telles que le diabète ou l'obésité (3).

Le stress peut induire « *une saturation du système sympathique (et une diminution du système parasympathique) qui aboutit à une instabilité électrique cardiaque.* » (54) Il perturbe la santé mentale et peut entraîner de la dépression et des pathologies digestives (exemple : ulcères gastro-intestinaux) La fragilisation du système immunitaire est corrélée au stress (54).

La perturbation de la transmission noradrénergique centrale et l'apparition de **symptômes dépressifs** sont donc sensiblement liés.

La **maladie de Parkinson** est en lien avec un dépôt de protéine nommé α -synucléine au niveau du locus coeruleus et avec une détérioration de la substance noire. Un signe avant-coureur de cette détérioration est la dépression. A la suite de la déclaration de la maladie, le déficit

noradrénergique causé par la perte neuronale au niveau du locus cœruleus signe des altérations motrices qui ne sont pas corrigées par un traitement dopaminergique (42).

Concernant, le **trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** (TDAH) : les troubles attentionnels, l'impulsivité et l'hyperactivité ont été corrélés avec une perte de transmission noradrénergique dans le cortex préfrontal (42).

Ce qu'on appelle les symptômes positifs ou productifs (hallucinations, délire, trouble de la pensée et du langage, l'agitation (55)) et négatifs ou déficitaires (démotivation, apathie, retrait social, dépersonnalisation (55)) retrouvés dans la **schizophrénie** sont liés un trouble dans la régulation noradrénergique. Plus précisément, le phénomène de sursaut expérimentalement induit (pre-pulse inhibition), mis en évidence par un électromyogramme, mettrait en jeu le système noradrénergique cérébral. Ce phénomène de pre-pulse inhibition entraîne une diminution du conditionnement à un stimulus sonore. La schizophrénie est en lien avec le pre-pulse inhibition. L'agression sonore n'est plus gérée par le cerveau, cette agression extérieure entraîne du stress et engendre des psychoses (42,56).

La Nad est aussi mise jeu dans le **processus de la douleur** « *par défaut de contrôle descendant* » (42).

La maladie d'**Alzheimer** serait en lien avec une dégradation du locus cœruleus ce qui entraîne des troubles cognitifs et neuropsychiatriques (42).

PARTIE 3

Thérapeutiques ciblant les systèmes adrénergique et
noradrénergique

« *Extremis malis extrema remedia* » (57), ou encore : « *Aux grands maux, les grands remèdes.* » (57) « *Il ne faut pas craindre d'avoir recours à un traitement particulièrement énergétique* » (57) ...

Cette partie va aborder les principaux médicaments modulant les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline sur l'organisme de l'Homme. Leur développement et leur expansion ont eu lieu au XXème siècle (3).

Le terme « adrénergique » regroupera les effets des deux neuromédiateurs : Ad et Nad.

Les médicaments classés dans cette partie agissent de deux manières, soit par effet sympathomimétique (effet agoniste), c'est-à-dire en stimulant les récepteurs de l'Ad et de la Nad et produisant des effets de même type que ces deux neuromédiateurs, soit par un effet sympatholytique ou adrénolytique (effet antagoniste) en bloquant (ou en diminuant) l'effet adrénergique sur son récepteur. Ces effets agoniste et antagoniste peuvent être exercés de manière directe ou indirecte.

Néanmoins, n'oublions pas que d'un point de vue central, « *Dans le système nerveux central, les multiples interactions entre les neurones compliquent la possibilité de prédiction des effets souhaités et des effets secondaires.* » (2)

Dans cette partie, la liste des médicaments évoqués reflète les principales molécules modulant les effets adrénergiques, cette liste de thérapeutiques n'est pas exhaustive.

I. Les agonistes adrénergiques directs

I.1. Les agonistes mixtes des récepteurs α et β

L'Ad et la Nad, en raison de leurs fonctions d'**agonistes mixtes sur les récepteurs α et β** , sont principalement, en termes de thérapeutique, des stimulateurs du système cardiovasculaire.

L'Ad présente une affinité équivalente pour les récepteurs de type adrénergique : $\alpha_1 = \alpha_2 = \beta_1 = \beta_2$. La Nad possède une affinité plus forte pour le récepteur α_1 et observée selon cet ordre : $\alpha_1 > \alpha_2 > \beta_1 > \beta_2$ (3).

La Nad est un **vasoconstricteur**, elle accroît **les résistances vasculaires périphériques (Rp) et la pression artérielle (PA)** mais compensée par le baroréflexe. « *Cette catécholamine est le plus puissant stimulant des récepteurs α* » (46). On pourrait dire en schématisant que les α et les β -bloquants sont les antagonistes des effets de la Nad.

L'Ad a les mêmes effets que la Nad auxquels on adjoint un **effet β_1 cardiaque** plus marqué (augmentation de la fréquence cardiaque), ainsi qu'un effet **β_2 vasodilatateur** (réduction de la PA) et **relaxant musculaire** (muscles lisses). D'autre part, elle **augmente la glycémie** (3).

La **Table 6** récapitule les effets majeurs et les indications thérapeutiques de l'Ad et de la Nad.

Agonistes mixtes des récepteurs α et β		
Molécules	Effets majeurs	Indications principales
Noradrénaline	Vasoconstriction (sauf des coronaires) $\nearrow$ Tension artérielle : effet de Nad = 1,5 x effet d'Ad Le + puissant agoniste α Action β_1 modérée	Choc septique Traitement d'urgence du collapsus Restauration et maintien de la PA après trauma crânien grave Choc hémorragique Hémorragie digestive
Adrénaline	Vasoconstriction $\nearrow$ Tension artérielle Effet α marqué à dose thérapeutique élevée et effet β à dose thérapeutique faible Bathmotrope et inotrope + puissant Relaxation des muscles lisses bronchiques Inhibiteur des médiateurs de l'inflammation et de l'allergie	Arrêts cardiovasculaires Choc anaphylactique Réactions allergiques sévères Hémorragies digestives hautes

Table 6

Effets principaux et indications thérapeutiques de l'adrénaline et de la noradrénaline

❖ **Noradrénaline ou Norépinéphrine (Tartrate) : Noradrénaline Renaudin, Aguetant®** injectable - Liste I

Elle entraîne une vasoconstriction généralisée (sauf des coronaires) et augmente le retour veineux. Elle augmente la pression artérielle (élévation 1,5 fois plus forte que celle exercée par l'Ad) (58).

Indications :

- En perfusion intraveineuse (IV) : Choc septique, traitement d'urgence du collapsus, restauration et maintien de la pression artérielle notamment après trauma crânien grave, choc hémorragique en complément de l'expansion volémique (remplissage vasculaire), choc cardiogénique (chute dangereuse du débit cardiaque) non contrôlé en association à la dobutamine (58) ;
- En irrigation locale gastrique : traitement des hémorragies digestives, en complément des traitements standards (Inhibiteurs pompe à protons et des récepteurs H2) (58).

La Nad est donc très utile dans les **états de chocs** où la vasodilatation est majorée : en première intention en cas de **choc septique** et d'utilité importante au stade initial du choc cardiogénique (46).

Contre-indications :

- Hypersensibilité au tartrate de noradrénaline ou à l'un des excipients
- Déconseillé en cas d'hypotension artérielle ou de collapsus lié à une hypovolémie
- Résistances vasculaires périphériques élevées (58).

Mises en garde et précautions d'emploi :

- Contre-indiqué chez les patients hypotendus avec collapsus lié à une hypovolémie (sauf exception en cas d'urgence pour maintenir la perfusion des artères coronaires et cérébrales jusqu'à médication adaptée) (58)
- Insuffisance coronaire aiguë, infarctus du myocarde récent, dysfonction ventriculaire gauche, trouble du rythme cardiaque au cours du traitement (baisse de la posologie), hyperthyroïdie, diabète (58)
- Résultat positif au test de contrôle antidopage (58)

Surveillance : la pression artérielle et la fonction cardiaque en continu au cours du traitement (58).

Interactions médicamenteuses :

La Noradrénaline est déconseillée en association avec les anesthésiques volatiles halogénés (exemple : halothane) en raison d'un **risque de trouble du rythme ventriculaire grave**, ainsi qu'avec les antidépresseurs imipraminiques (exemple : clomipramine) et les médicaments adrénergiques-sérotoninergiques mixtes (exemple : venlafaxine) pour **cause d'hypertension paroxystique** (58).

Des précautions d'emplois sont à réaliser concernant les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversibles et réversibles en raison d'une élévation la pression artérielle (58).

Effets indésirables généraux : Maux de tête, tremblement, glaucome aigu, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque aiguë, vasoconstriction viscérale/périphérique, vomissement, rétention urinaire, insuffisance respiratoire, anxiété, sensation de froid aux extrémités, nécrose en cas d'extravasation... (44,58)

Il est intéressant d'associer la Nad à la dobutamine car elle confère un effet inotrope puissant, notamment dans le cas d'un choc septique (46).

La Nad peut entraîner une **baisse d'irrigation des organes** en raison d'un effet vasoconstricteur exacerbé, mais cela peut s'avérer utile dans une situation dans laquelle la vasodilatation est anormalement persistante (44).

Il faut être prudent à ne pas injecter un vasoconstricteur tel que la Nad dans les extrémités du corps (doigts, orteils), la vasoconstriction et l'ischémie locale peuvent entraîner une **nécrose** (59).

Concernant les indications thérapeutiques :

Le choc septique est une infection générale du sang par un microorganisme pathogène (exemple : bactérie), cela peut entraîner une diminution de la perfusion tissulaire et une chute dangereuse de la pression artérielle (défaillance multiviscérale) (60). On observe une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque mais une diminution des Rp (46).

Le collapsus est une baisse brutale de la pression sanguine entraînant la défaillance d'un organe (souvent cardiovasculaire) (61).

Le choc hémorragique correspond à un défaut d'oxygénation tissulaire par diminution de la perfusion tissulaire ce qui provoque une baisse de la pression artérielle et du débit cardiaque (62)

L'hypertension artérielle est définie comme une élévation de la pression artérielle au-dessus des valeurs normales de référence : Pression artérielle systolique > 140 mmHg et Pression artérielle diastolique > 90 mmHg. Physiologiquement, elle est liée à une vasoconstriction qui accroît les résistances vasculaires périphériques. L'hypotension artérielle, par opposition, est définie comme des valeurs de pressions artérielles anormalement basses (Pression artérielle systolique < 100 mmHg et diastolique < 90 mmHg) (10).

❖ **Adrénaline ou Epinéphrine (Tartrate) : Adrénaline Renaudin, Aguetant® injectable -**

Liste I

L'effet β est plus marqué à dose thérapeutique faible alors que l'effet α est plus marqué à dose thérapeutique élevée (63).

Elle est employée pour ses caractéristiques vasoconstrictrices, pour son activité bathmotrope et inotrope + et pour son activité relaxante musculaire bronchique. De plus, elle inhibe la sécrétion des médiateurs de l'inflammation et de l'allergie, ce qui a un intérêt thérapeutique (63).

Indications :

- Traitement de l'arrêt cardiovasculaire (63),
- Traitement du choc anaphylactique (63),

- Traitement des détresses cardiocirculatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique, infectieux ou secondaire à une chirurgie cardiaque (63),
- Traitement hémostatique des hémorragies digestives hautes non liées à une hypertension portale lors d'un traitement endoscopique et en association à d'autres méthodes (thermiques, mécaniques, médicamenteuses) (64),
- Dispositifs auto-injectables (**Anapen®**, **Epipen®**, **Jext®**) : Intra-musculaire (IM) pour les chocs anaphylactiques ou les réactions allergiques sévères (liés à la prise d'aliment, d'un médicament ou encore liés à des venins d'hyménoptères : abeille, guêpe...) (3)

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à l'adrénaline, ou à l'un des excipients (64),
- Troubles du rythme ventriculaire (64)
- Myocardiopathie obstructive sévère (64)
- Insuffisance coronarienne (64)

C'est un médicament utilisé dans les situations d'urgence, par conséquent ces contre-indications sont **relatives** (64).

Surveillance : Cardiologique étroite et si possible monitoring électrocardiographique quelle que soit la voie d'administration (64).

Mises en garde et précautions d'emploi :

- Patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie, les diabétiques, les femmes enceintes (64)
- Injections locales répétées peuvent induire une nécrose au niveau du point d'injection,
- Réaction positive aux tests de contrôles antidopage (64).

Interactions médicamenteuses :

L'adrénaline sous forme IV ou IM est déconseillée en association avec les anesthésiques volatils halogénés, les antidépresseurs imipraminiques et les médicaments adrénergiques-sérotoninergiques mixtes (64).

Des précautions d'emplois sont à réaliser en association avec les IMAO non sélectifs (exemple : iproniazide) et les IMAO A sélectifs (exemple : moclobémide), ainsi qu'avec le linézolide (64). L'association de l'adrénaline sous forme SC avec les anesthésiques volatils halogénés, les antidépresseurs imipraminiques, les médicaments adrénergiques-sérotoninergiques mixtes et les IMAO non sélectifs est sujette à des précautions d'emplois (64).

Effets indésirables : Variabilité individuelle et dose-dépendant

- A faible dose et fréquents : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, dyspnée, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités (64);
- Moins fréquents : hallucinations, syncopes, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique, mydriase, difficulté mictionnelle avec rétention urinaire, tremblements musculaires (64) ;
- A forte dose ou patients sensibles : arythmie cardiaque notamment ventriculaire (avec risque de fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins), crises angineuses, voire risque d'infarctus aigu du myocarde (64).

L'adrénaline peut entraîner, comme tous les sympathomimétiques, un risque d'**ischémie** en raison des besoins accrus en oxygène du fait de l'effet tachycardisant et inotrope + induits. Elle peut aussi être associée à des vasodilatateurs dans les états de choc cardiogénique pour compenser son effet vasoconstricteur (46)

Le choc anaphylactique est une réaction immunoallergique très forte. La dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles entraînent une libération très importante de médiateurs (cytokines, histamines, prostaglandines...) (46). Il entraîne aussi une tachycardie et une obstruction des voies pulmonaires par des œdèmes bronchiques et laryngés (46). Physiologiquement cela induit une dilatation dangereuse (vasoplégie) des vaisseaux sanguins ainsi qu'une hypotension pouvant s'avérer mortelle (65).

L'association de l'Ad avec les anesthésiques locaux :

La lidocaïne injectable est utilisée au cours d'anesthésies locales, son association avec l'Ad (**Xylocaine Adrénaline**® - Liste I) permet de réduire l'absorption systémique de l'anesthésique et de prolonger l'effet anesthésique local. Toutefois, il faut rester prudent sur le fait que c'est un vasoconstricteur (risque d'effet indésirable local ischémique) (59).

❖ **Etiléfrine Effortil**® : Traitement de l'hypotension orthostatique (66).

Qu'est-ce que l'hypotension orthostatique ? :

« L'hypotension orthostatique se définit comme une diminution de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique d'au moins 10 mmHg survenant dans les 3 minutes suivant un passage en position debout. » (67). Elle résulte du dysfonctionnement de l'arc réflexe (baroréflexe) et sympathique qui en situation normale rétablissent les pressions sanguines lors du passage de la position couchée à debout, le sujet peut ressentir un vertige entraînant une chute, une fatigue non expliquée des troubles visuels (67) ...

I.2. Les agonistes des récepteurs α_1

Ils sont utilisés pour leurs effets **vasoconstricteurs** et **mydriatiques**.

La **Table 7** reprend les effets majeurs et les indications thérapeutiques principales des agonistes α_1 .

Agoniste des récepteurs α_1		
Agonistes des récepteurs α_1 périphérique		
Molécules	Effets majeurs	Indications principales
Phényléphrine ou Néosynéphrine	Vasoconstriction ↑ Tension artérielle Agoniste α_1 le plus puissant	Hypotension au cours d'une anesthésie générale ou locorégionale
Midodrine	Vasoconstriction ↑ Tension artérielle	Hypotension orthostatique liée aux maladies neurodégénératives
Naphazoline	Vasoconstriction à intérêt local (nasal, cutanée, dentaire, ophtalmologique)	Congestions et inflammations locales nasales au cours de la rhinite de l'adulte Anesthésie locale Yeux rouges
Oxymétazoline	Vasoconstriction à intérêt nasal	Congestions nasales au cours de la rhinite de l'adulte
Agonistes des récepteurs α_1 d'action centrale		
Molécules	Effets majeurs	Indications principales
Modafinil	Stimulant central : Amélioration vigilance et éveil	Narcolepsie

Table 7
Effets majeurs et indications principales des agonistes α_1

I.2.1. Agonistes $\alpha 1$ périphériques

❖ **Phényléphrine ou Néosynéphrine : Medac[®], Aguetant[®]** injectable - Liste I

C'est un vasoconstricteur puissant à très forte affinité $\alpha 1$: « *le plus puissant des agonistes $\alpha 1$* » (68), il augmente la pression artérielle et provoque une bradycardie réflexe (69).

Elle est indiquée dans le traitement et la prévention de **l'hypotension au cours d'une anesthésie générale et locorégionale** (rachidienne ou péridurale) (69). Elle est aussi utilisée en cas d'hypotension avec diminution des Rp (exemple : choc septique, surdosage aux vasodilatateurs) (46).

La Néosynéphrine est une molécule présente aussi dans les collyres ou les inserts ophtalmiques à visée mydriatique.

❖ **Midodrine Gutron[®]**- Liste I : elle est indiquée dans les **hypotensions orthostatiques** liées aux maladies neurologiques dégénératives (exemple maladie d'Alzheimer ou de Parkinson) (70).

❖ **Naphazoline** en association à la prednisolone **Derinox[®]**- Liste II (solution pour pulvérisation nasale) : traitement de courte durée des inflammations et des congestions nasales (nez bouché) au cours des rhinites de l'adulte (71), le **Derinox[®]** est **contre-indiqué** dans les pathologies telles que l'hypertension artérielle non contrôlée par le traitement, le glaucome, l'adénome de la prostate, ou en cas d'antécédent d'AVC (accident vasculaire cérébrale) ou de convulsions, il en est de même en association avec les sympathomimétiques indirects comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine et le méthylphénidate (72) ; **Xylocaine naphazoline[®]**- Liste II : utilisé comme anesthésique local (ORL, cutanée, dentaire) (73) ; et le **Collyre Bleu Laiter[®]**-Liste II (naphazoline et bleu de méthylène) vasoconstricteur utilisé comme collyre décongestionnant utilisé contre les yeux rouges (74).

❖ **Oxymétazoline Aturgyl[®] Pernazène[®]**- Liste II : c'est un décongestionnant nasal utilisé dans le cadre de rhinite aigue ou sinusite de l'adulte (75,76).

Le décongestionnant nasal, comment ça marche ?

Il exerce un effet vasoconstricteur, ce qui provoque une baisse de l'afflux sanguin dans la muqueuse nasale. Cela va alors diminuer le volume de la muqueuse (décongestion), induire une baisse de l'inflammation et de sécrétions du mucus nasal.

I.2.2. Agoniste $\alpha 1$ d'action centrale

- ❖ **Modafinil Modiodal[®]** - Liste I : c'est un stimulant de la vigilance (non amphétaminique), indiqué dans **la narcolepsie** améliorant les capacités d'attention et d'éveil (3,77).

La narcolepsie c'est quoi ?

La narcolepsie est un trouble du sommeil « *caractérisé par un sommeil nocturne de durée normale mais de qualité médiocre, une somnolence diurne excessive et des endormissements irrépessibles qui peuvent survenir à tout moment de la journée, même en pleine activité.* » (78). Elle est associée généralement à des états de cataplexie (chute brutale du tonus musculaire) (78).

I.3. Les agonistes des récepteurs $\alpha 2$

I.3.1. Agonistes $\alpha 2$ centraux

Les agonistes centraux $\alpha 2$ adrénergiques traversent la barrière hémato-encéphalique entraînant une diminution de la libération de catécholamines car ils **vont se fixer aux récepteurs $\alpha 2$ pré-synaptiques** dans les centres autonomes de régulation de la pression artérielle et induisent une baisse de libération des catécholamines au niveau périphérique par diminution du tonus sympathique. Il en résulte une baisse de la pression artérielle : ce sont les **antihypertenseurs centraux** (79).

Il existe également des récepteurs centraux aux effets tensionnels similaires : les récepteurs aux imidazolines (44), la fixation à ces récepteurs permet de diminuer la tension artérielle par opposition à l'effet sympathique physiologique.

La **Table 8** résume les effets majeurs et les indications thérapeutiques des agonistes α_2 .

Agonistes des récepteurs α_2 centraux		
Molécules	Effets majeurs	Indications principales
α -Méthyldopa	Agoniste α_2 pré-synaptique : $\searrow$ Libération de catécholamines $\searrow$ Effet hypertenseur adrénergique	Hypertension artérielle modérée ou sévère en 3 ^e ou 4 ^e intention en association avec d'autres antihypertenseurs
Clonidine	Agoniste α_2 pré-synaptique central partiel $\searrow$ Rp Inhibition tonus sympathique à travers les centres cérébraux de régulation $\searrow$ Fréquence cardiaque $\searrow$ PA par fixation aux récepteurs des imidazolines	Hypertension artérielle
Rilménidine	$\searrow$ PA par fixation aux récepteurs des imidazolines	Hypertension artérielle
Moxonidine	$\searrow$ PA par fixation aux récepteurs des imidazolines	Hypertension artérielle
Agonistes α_2 à visée ophtalmologique		
Brimonidine	$\searrow$ Tension intraoculaire par $\searrow$ sécrétion de l'humeur aqueuse	Glaucome
Apraclonidine	$\searrow$ Tension intraoculaire par $\searrow$ sécrétion de l'humeur aqueuse	Glaucome et chirurgie de l'œil

Table 8
Effets majeurs et indications principales des agonistes α_2 centraux

❖ α -Méthyldopa Aldomet® comprimés - Liste I

L'**Aldomet®** est indiqué dans le traitement de l'**hypertension artérielle (HTA) modérée ou sévère** (80). C'est un « *faux médiateurs des voies sympathiques* » (3).

L' α -méthyldopa est métabolisé en α -méthylnoradrénaline (par la dopamine β -hydroxylase), ce dernier va stimuler les récepteurs α_2 -adrénergiques, c'est un agoniste pré-synaptique qui va induire **une baisse de la libération de catécholamines**. C'est aussi un inhibiteur de la dopa-décarboxylase ce qui provoque une baisse des taux de catécholamines endogènes (biosynthèse perturbée). Il en découle bien un **effet hypotenseur** (3,79).

Cette molécule est contre-indiquée notamment dans les atteintes hépatiques, le phéochromocytome, le paragangliome ou les états dépressifs graves (80). Au cours du

traitement, on réalise donc une surveillance hépatique, une numération de la formule sanguine à intervalles réguliers ainsi qu'une surveillance psychologique (apparition de symptômes dépressifs) (80). La prise de méthyldopa peut entraîner des troubles psychiques et dépressifs, une leucopénie, une thrombocytopénie, ainsi que des hépatites aiguë cytolytique ou chronique (80). Les troubles psychiques causés par la prise de méthyldopa peuvent être expliqués par un dysfonctionnement des propriétés cérébrales catécholaminergiques.

En cas d'interruption brutale du traitement par l' α -méthyldopa, il y a un risque de rebond des symptômes hypertensifs en raison d'une hausse de la stimulation post-synaptique adrénergique (79).

❖ **Clonidine Catapressan®**- Liste II injectable

C'est un imidazolé à agonisme partiel α_2 central indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'urgence hypertensive. Elle induit une diminution des résistances périphériques tout en conservant nos réflexes tensionnelles physiologiques (hypotension orthostatique mieux contrôlé) par action sur le centre bulbaire de commande sympathique (inhibition du tonus sympathique) et une diminution de la fréquence cardiaque par stimulation du tonus vagal (parasympathique). Elle agit aussi par fixation aux récepteurs des imidazolines (44,81).

❖ **Rilménidine Hyperium®**- Liste I : C'est un agoniste des récepteurs aux imidazolines l'activité agoniste α_2 cérébral est moins important, elle est utilisée dans la prise en charge de l'HTA (82).

❖ **Moxonidine Physiotens®**- Liste I : C'est également un agoniste des récepteurs aux imidazolines (agoniste α_2 cérébral moindre) utilisé comme traitement de l'HTA (83).

I.3.2. Agonistes α_2 à intérêt ophtalmologique

❖ **Brimonidine Alphagan®**- Liste I : La blocage de l'adénylate cyclase et la diminution d'AMPC provoqués par la stimulation du récepteur α_2 , entraînent une diminution de sécrétion de l'humeur aqueuse et par conséquent une baisse de **l'hypertension intraoculaire** (ou glaucome) (84). La Brimonidine est aussi utilisée en application cutanée pour son effet vasoconstricteur dans le traitement de la rosacée (**Mirvaso®**- Liste I Non Remboursé).

- ❖ **Apraclonidine Iodipine®**- Liste I : Elle agit de la même manière que la molécule précédente et est indiquée aussi dans le traitement du **glaucome** ainsi que dans les actes chirurgicaux ophtalmologiques (85).

A propos du glaucome, il se caractérise par une tension intraoculaire anormalement élevée causée initialement par une atteinte du nerf optique. Dans le glaucome à angle ouvert (forme la plus courante), le trabéculum (qui permet l'élimination de l'humeur aqueuse) est dysfonctionnel et forme avec l'iris un angle ouvert, cela entraîne une accumulation de l'humeur aqueuse intraoculaire. Dans le glaucome à angle fermé, l'angle est fermé et c'est l'iris qui empêche le passage de l'humeur aqueuse qui va s'accumuler (86,87).

I.4. Agoniste mixte des récepteurs β_1 et β_2

- ❖ **Isoprénaline Isuprel®**- Liste I injectable : Elle est indiquée dans le traitement des **arrêts cardiaques**, des **syndromes de bas débits cardiaques** (avec baisse de la PA), des maladies du sinus auriculaire, du syndrome d'Adams-Stockes (baisse de l'irrigation cérébrale) et des torsades de pointes. Elle possède à la fois des propriétés **β_1 stimulant cardiaque**, ainsi que **β_2 bronchodilatateurs** (puissants) et **vasodilatateurs** (88). Son **activité inotrope + très forte** est indispensable en thérapeutique. Elle peut être utilisée **en cas de crises d'asthme non contrôlées** par les β_2 mimétiques (46).

I.5. Agoniste des récepteurs β_1

- ❖ **Dobutamine** (Liste I - injectable) est un **agent inotrope** + (« *pur agent inotrope* + ») (46) utilisé dans les syndromes de bas débit cardiaque (89). Elle induit aussi une **vasodilatation** systémique et pulmonaire (46).

I.6. Agonistes des récepteurs β_2

Ils sont utilisés pour leurs propriétés **bronchodilatatrice** et **utérorelaxante** (44).

Indications générales des agonistes β_2 :

Prise en charge de l'**asthme** et de la **bronchopneumopathie chronique obstructive**, ainsi que le risque d'accouchement prématuré (salbutamol, terbutaline) (44,90).

Les agonistes β_2 (ou β_2 mimétiques) à visée respiratoire sont divisés en deux classes : **bronchodilatateurs à durée d'action courte** (4 à 6 heures) et **bronchodilatateurs à durée d'action longue** (12 à 24 heures) (3).

Qu'est-ce que l'asthme ? :

« L'asthme est une inflammation chronique des bronches, entraînant leur hyperréactivité à certaines substances. La maladie se manifeste par des crises, sous forme de sifflements et de gênes respiratoires. » (91). Physiologiquement, il y a une contraction anormale des muscles lisses bronchiques (bronchoconstriction) amenant à une réduction du diamètre des bronches et une hypersécrétion de mucus (91).

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

C'est une pathologie caractérisée par « une obstruction des voies respiratoires provoquée par une réponse inflammatoire à des toxiques inhalés. » (92) Elle provoque une toux productive et une dyspnée. C'est une pathologie souvent d'origine génétique et causée généralement par la fumée de tabac (92).

Les β_2 -mimétiques déclenchent donc une dilatation des muscles lisses bronchiques améliorant ainsi la capacité respiratoire des asthmatiques par stimulation des récepteurs adrénergiques β_2 .

Ils ne peuvent être associés aux β -bloquants cardiosélectifs ou non cardiosélectifs (cf partie III.4), car ils inhibent l'action du β_2 -mimétique et peuvent entraîner une évolution sévère chez les sujets asthmatiques.

L'effet agoniste β_2 entraîne une augmentation de la glycémie, il faut être prudent chez le sujet diabétique et le diabétique mal contrôlé.

De même, ce sont des thérapeutiques hypokaliémiantes, il faut rester attentif aux associations pouvant favoriser une baisse de la kaliémie. Une surveillance de la kaliémie est réalisée lors de la prise de β_2 -mimétiques.

Les agonistes β_2 induisent un résultat positif au test de contrôle antidopage. Ces molécules sont sujettes à des usages détournés de la part des sportifs de haut niveau en raison de leurs propriétés anabolisantes (augmentation de la masse musculaire). Leurs usages sont réglementés lors de compétitions sportives. Toutes les substances augmentant les capacités adrénergiques et noradrénergiques centrales (modafinil, éphédrine, pseudo-éphédrine, noréphédrine, cocaïne) sont également interdites en compétition (3).

I.6.1. Bronchodilatateurs à durée d'action courte

- ❖ **Salbutamol Ventoline®**- Liste I - Inhalateur buccale en flacon pressurisé, solution pour inhalation pour nébuliseur en récipient unidose et solution pour perfusion

En pneumologie, le salbutamol est indiqué dans :

- L'asthme,
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- Le test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires (90).

En gynécologie, le salbutamol est utilisé est indiqué dans la prise en charge de :

- La contraction utérine,
- La dystocie dynamique de démarrage (anomalie de contraction),
- L'hypercinésie (excès de contraction) lors du travail obstétrical,
- La menace d'accouchement prématuré,
- Les tocolyses (suppression des contractions utérines) pré-césariennes (90).

❖ **Terbutaline Bricanyl®** - Liste I

❖ **Fénotérol** (en association à un anticholinergique l'ipratropium) **Bronchodual®** - Liste I

I.6.2. Bronchodilatateurs à durée d'action longue

❖ **Salmétérol Serevent®** - Liste I (en association à un glucocorticoïde le fluticasone : **Seretide®**)

❖ **Formotérol Foradil®** - Liste I (en association au budésonide : **Symbicort®**)

❖ **Indacatérol Onbrez Breezhaler®** - Liste I

❖ **Bambutérol Oxéol®** - Liste I

❖ **Olodatérol Striverdi Respimat®** - Liste I

❖ **Vilantérol** (en association à la fluticasone : **Relvar Ellipta®**) - Liste I

Le polymorphisme génétique du récepteur $\beta 2$ pourrait expliquer les sensibilités différentes aux différents bronchodilatateurs selon les individus (44).

II. Les agonistes adrénergiques indirects

Le transporteur de recapture est une protéine membranaire qui permet donc de retourner le neuromédiateur dans la terminaison axonale du neurone.

A propos des transporteurs de recapture des monoamines :

- **NET** est le transporteur membranaire de recapture de la noradrénaline,
- **SERT** est le transporteur membranaire de recapture de la sérotonine,
- **DAT** est le transporteur membranaire de recapture de la dopamine.

Les inhibiteurs des transporteurs de recapture vont par conséquent augmenter les taux de neuromédiateurs extracellulaires.

II.1. Inhibiteurs des transporteurs de recapture NET et DAT

❖ **Méthylphénidate Concerta® ; Mikinet® ; Quasym® ; Ritaline®** – Listé stupéfiant

Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement de **la narcolepsie** et du **trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** (TDAH) chez l'enfant (93).

Le méthylphénidate bloque la recapture pré-synaptique de la Nad et de la dopamine ce qui engendre **une augmentation des concentrations extraneuronales** de ces deux neuromédiateurs (93). En parallèle, il possède aussi une activité d'agoniste sérotoninergique moins marquée. Le méthylphénidate ne perturbe pas le stockage vésiculaire de la Nad contrairement aux autres inhibiteurs de recapture spécifiques à NET et DAT cités ci-après (94). Le méthylphénidate est contre-indiqué notamment dans le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie et en association aux IMAO non sélectifs (jusqu'à 14 jours après arrêt de l'IMAO) en raison du risque d'hypertension associée. L'introduction du traitement est réservée aux enfants de moins de 18 ans. Une surveillance de l'état cardiovasculaire et psychiatrique est préconisée au cours du traitement (95). Il peut induire des **effets indésirables cardiovasculaires et des troubles psychiatriques** (agressivité, anxiété, idées suicidaires, état dépressif...). C'est également une molécule sujette à des usages détournés.

Concernant le **TDAH**, il est défini comme une pathologie neurologique associant un déficit de l'attention (difficulté à se concentrer) une hyperactivité motrice et une impulsivité (96). Ces troubles sont améliorés par potentialisation des effets adrénergiques et dopaminergiques centraux (potentialisation des capacités d'attention et d'éveil).

II.2. Inversion des transporteurs de recapture, inhibiteurs de dégradation enzymatique et inhibiteurs des transporteurs NET et DAT

Elles exercent un effet **vasoconstricteur** par effet agoniste indirect.

A la suite de leur recapture dans l'espace neuronal pré-synaptique à travers les transporteurs NET et DAT, les molécules suivantes perturbent le stockage vésiculaire de la Nad, et exercent une inhibition de dégradation enzymatique réalisée initialement par la monoamine oxydase.

Les taux de Nad et de Na⁺ augmentent et les transporteurs membranaires de recapture subissent alors une inversion de leur sens de fonctionnement (sens provoqué : sortie de l'espace

neuronal). La Nad accumulée quitte la terminaison pré-synaptique en passant par le transporteur membranaire de recapture. Les **concentrations de Nad augmentent** alors dans l'espace synaptique. En parallèle, le mécanisme de recapture NET/DAT est donc inhibée et il y a prolongation de la demi-vie synaptique de Nad (3).

Ces molécules potentialisent donc les effets adrénergiques mais de manière indirecte.

❖ **Ephédrine** - Liste I : sous forme injectable en bolus ou sur une courte durée (car elle a une durée d'action longue), l'éphédrine est utilisée dans le traitement de **l'hypotension au cours d'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale** (rachidienne ou péridurale) et en prévention de l'hypotension pendant une anesthésie rachidienne (acte chirurgicale ou obstétrical) (97). Elle exerce un effet **vasopresseur et inotrope +**. En raison de son action agoniste indirecte, elle est inefficace si les taux endogènes de Nad sont trop faibles.

Par voie nasale, c'est un décongestionnant dans le traitement du rhume de l'adulte (**Rhino-sulfuryl®** - Liste II) (98)

❖ **Pseudoéphédrine** : C'est une molécule décongestionnante employée principalement dans les symptômes du rhume.

Les décongestionnants disponibles sans ordonnance :

Réservés à l'adulte (> 15 ans), la molécule concernée est la pseudoéphédrine rencontrée dans des spécialités telles que : **Dolirhumepro®**, **Actifed rhume jour et nuit®** etc...

Elle peut être associée à un antipyrétique, un anti-inflammatoire ou encore un antihistaminique et sont des spécialités délivrées sans prescription médicale.

Des mises en garde de l'ANSM en 2020 (99) ont été rapportées afin d'améliorer leurs utilisations et mettant en avant la liste des contre-indications et des précautions d'emploi.

Elles sont à privilégier en seconde intention en raison d'un risque d'effets indésirables graves (exemples : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), sur une durée maximale de 5 jours, tout en prenant soin de ne pas les associer à un autre vasoconstricteur oral/nasal, un IMAO (délai de prise : 15 jours) ou des dérivés de l'ergot de seigle. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'adénome de la prostate, de glaucome à angle fermé, d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'antécédents d'AVC ou de convulsions.

Petit point de pharmacognosie sur l'éphédrine et la pseudoéphédrine :

Des substances naturelles **issues du monde végétal** ont des propriétés catécholaminergiques. Certaines thérapeutiques adrénergiques (éphédrine et pseudo-éphédrine) sont obtenues à partir de plantes (**Ephedra spp.**). L'éphédrine et la pseudo-éphédrine ont une structure moléculaire proche des monoamines et sont issues génétiquement de la phénylalanine. La phénylalanine est un acide aminé essentiel non endogène apporté par l'alimentation. C'est un précurseur direct de la tyrosine et indirect des catécholamines.

Phénylalanine → Tyrosine → Dopamine → Nad/Ad

Elle a donc un rôle dans la synthèse de neurotransmetteurs, participe au bon fonctionnement (intellectuel, émotionnel...) de notre organisme et régule aussi l'appétit (coupe-faim).

L'éphédrine est métabolisée en p-hydroxyéphédrine qui va prendre la place de la Nad dans les granules de sécrétion des terminaisons sympathiques post-ganglionnaires, par conséquent le taux de Nad libéré augmente : effet sympathomimétique indirect (100,101).

Drogues adrénergiques :

Les amphétamines (exemple de dérivés : MDMA ou ecstasy, la cathinone dans la plante de Khat) sont de même des **drogues illicites** à activité agoniste adrénergique de mécanisme indirect identique. Elles augmentent la libération de Nad et de dopamine au niveau central. Ce sont des drogues psychostimulantes qui impactent le système cardiorespiratoire. Chez les consommateurs, elles permettent de leur procurer une sensation de bien-être et d'euphorie, des doses élevées ou un usage chronique peut être très délétère (agressivité, hallucinations, convulsions, coma) (3).

II.3. Inhibiteurs des transporteurs de la recapture NET, DAT et SERT

Ils **augmentent les taux de neuromédiateurs centraux** circulant.

❖ **Antidépresseurs** (Liste I) :

- **Tricycliques** (ou imipraminiques) : inhibiteurs non sélectifs NET/SERT : Amitriptyline Laroxyl®, Clomipramine Anafranil®, Imipramine, Trimipramine Surmontil®, Dosulépine Prothiaden®, Doxépine, Amoxapine Défanyl®, Maprotiline Ludiomil®, Tianeptine Stablon®
- Inhibiteurs sélectifs NET/SERT (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la Nad : IRSNA) : Duloxétine Cymbalta®, Venlafaxine Effexor®, Milnacipran

- Antagoniste 5HT₃, inhibiteur SERT, action indirecte sur la Nad, l'histamine, le GABA, le glutamate et l'acétylcholine : **Vortioxétine Brintellix®**

Les effets bénéfiques des traitements antidépresseurs se manifestent environ trois semaines après l'initiation du traitement.

- ❖ **Bupropion Zyban®**- Liste I Non Remboursé : C'est un inhibiteur de la recapture NET et DAT (commercialisé en premier lieu comme antidépresseur aux USA) diminuant l'envie de fumer et utilisé dans l'aide à l'arrêt du tabac (mécanisme d'action non précis) (3).

La cocaïne :

Elle inhibe de façon non sélective les transporteurs membranaires de recapture neuronale NET, DAT et SERT et donc elle est apparentée aux sympathomimétiques. Elle a été utilisée en thérapeutique en tant **qu'anesthésique local** (diminue le courant sodique entrant), mais en usage récréatif sous différentes voies (nasale, orale, intraveineuse), elle entraîne une forte dépendance et présente une toxicité cardiaque (3,102).

Au sujet de la dépression, elle se caractérise principalement par un sentiment de tristesse, d'angoisse, d'une asthénie, de troubles du sommeil mais aussi des troubles de l'attention et de la mémoire (103). Les noyaux des neurones noradrénergiques (locus coeruleus) sont en lien avec le système limbique qui est le système d'équilibre de nos émotions. Une potentialisation des effets monoaminergiques centraux aide à combattre ces symptômes négatifs améliorant la santé mentale des sujets.

A noter que le **tramadol** est un antalgique opiacé de palier II qui exerce une activité d'agoniste partiel sur les récepteurs morphiniques μ , mais il présente aussi une activité agoniste monoaminergique indirecte par inhibition de la recapture NET et SERT (104,105). Dans la partie 2 de la thèse, nous avons évoqué le fait que la Nad et la sérotonine sont toutes les deux impliquées dans le blocage du message nociceptif central.

II.4. Inhibiteurs de dégradation enzymatique : inhibiteurs de la monoamine oxydase

Ils **inhibent la dégradation des monoamines** en inhibant l'action de la monoamine oxydase (MAO) commune à la dopamine, l'Ad et la Nad et donc **potentialisent les effets de ces neuromédiateurs**. Ces thérapeutiques sont indiquées dans le traitement de la dépression et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

- ❖ **Iproniazide Marsilid® (MAO-A et -B non sélectif)** - Liste I : Antidépresseur
- ❖ **Moclobémide Moclamine ® (MAO-A sélectif)** - Liste I : Antidépresseur

- ❖ **Sélégiline Déprényl® (MAO-B sélectifs)** - Liste I : Antiparkinsonien
- ❖ **Rasagiline Azilect® (MAO-B sélectifs)** -Liste I : Antiparkinsonien

Petit aparté sur la [maladie de Parkinson](#) : elle est caractérisée par une baisse en dopamine cérébral lié à une neurodégénérescence, cela entraîne des symptômes moteurs, neurologiques et cognitifs (106).

III. Les antagonistes adrénergiques directs

III.1. Les antagonistes des récepteurs α

❖ **Alcaloïdes de l'ergot de seigle**

Historiquement ils sont classés parmi les α -bloquants, mais en réalité ce sont des antagonistes et agonistes partiels des récepteurs α -adrénergiques, des récepteurs à la sérotonine et à la dopamine (3).

Ces alcaloïdes sont issus d'un parasite de l'ovaire du seigle : l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) (107).

Ce parasite a permis la synthèse d'alcaloïdes dérivés de l'ergot ayant une structure comparable aux amines biogènes :

- **Ergotamine** (naturelle) : Antagoniste des récepteurs 5HT2 de la sérotonine et à forte dose agoniste partiel des récepteurs α adrénergiques et sérotoninergiques, ce qui lui confère une propriété vasoconstrictrice artérielle et utérostimulante (faible). Elle est utilisée dans la crise de migraine (**Ergotamine+caféine Gynergine caffeine®**- Liste I) (107),
- **Dihydroergotamine** (hémi-synthétique) **Diergospray®** - Liste II : C'est un antagoniste et agoniste partiel des récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques mais surtout agoniste puissant du récepteur 5-HT1D de la sérotonine utilisé dans la crise de migraine avec ou sans aura. Il prévient l'inflammation neurogène et la stimulation nociceptive induites par la crise de migraine (107,108).

Ce sont des substances pouvant avoir une toxicité très importante en cas de surdosage : gangrènes (vasoconstriction des extrémités, ischémie) et convulsions. Ces symptômes sont dénommés l'ergotisme (107).

Elles sont contre-indiquées en association avec les **vasoconstricteurs sympathomimétiques** et avec les **triptans** (intervalle de prise de 6 à 24 heures selon les spécialités) en raison du risque vasoconstricteur élevé. Il faut également être prudent en cas d'utilisation chronique : risque de dépendance (108).

À propos de la migraine, elle est définie par des crises répétées de maux de têtes (ou céphalées) pouvant être associées à des nausées, des vomissements et une photophobie. Le plus souvent elle est dite « sans aura » : unilatérale (sensation d'un seul côté du crâne), pulsatile (battement du coeur dans la tête). La migraine « avec aura » se caractérise par une symptomatologie associant des troubles neurologiques transitoires et réversibles : troubles visuels, du langage, sensitifs...(109) Physiologiquement, la migraine semble être liée à une vasodilatation et une inflammation artérielle cérébrale.

D'autres alcaloïdes sont synthétisés à partir de l'ergot de seigle :

- ❖ **Méthylergométrine Methergin®** - Liste I - injectable : Agoniste et antagoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et α -adrénergiques (110). C'est un **utérotonique** impliqué dans le traitement de l'hémorragie utérine post-partum (accouchement par voie naturelle, césarienne), après interruption de grossesse, ou encore dans le test de détection de la contraction des artères coronaires (110).
- ❖ La bromocriptine, la lisuride, la carbergoline et la quinagolide (molécules hémi-synthétiques) : **Agonistes dopaminergiques** (antiparkinsoniens et traitement des hyperprolactinémies) (3).
- ❖ L'acide lysergique diéthylamide (LSD) (molécule hémi-synthétique) : agoniste sérotoninergique non sélectif (**drogue hallucinogène**) (3).

III.2. Les antagonistes des récepteurs α_1

Concernant l'action vasculaire, les antagonistes α_1 **inhibent l'effet vasoconstricteur α** afin de traiter des troubles tels que l'hypertension artérielle et de type urologique.

Voici certaines molécules :

- | | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ❖ Prazosine Alpress LP® - Liste I ❖ Urapidil Eupressyl® Médiatensyl® - Liste I | } | Effet de type vasculaire, elles sont indiquées dans <u>l'hypertension artérielle</u> |
|---|---|--|

- ❖ **Silodosine Silodyx® Urorec®** - Liste I
 - ❖ **Alfuzosine Xatral®** - Liste I
 - ❖ **Doxazosine** - Liste I (**aussi antihypertenseur**)
 - ❖ **Tamsulosine Mecir® Omexel®** - Liste I
 - ❖ **Térazosine Dysalfa®** - Liste I
- Effet de type urologique, elles sont indiquées dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate se traduit par une augmentation du volume de la prostate induisant un inconfort à la miction (troubles mictionnels de type jet faible, augmentation de la fréquence de miction). Elle survient chez certains hommes âgés. Les $\alpha 1$ -bloquants permettent une relaxation des muscles lisses de l'urètre et de la prostate participant au rétablissement d'une miction complète (111).

Dans le domaine psychiatrique, les **neuroleptiques (ou antipsychotiques) typiques** (ou de 1^{ère} génération) sont en partie des antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ centraux. Ils sont aussi antagonistes des récepteurs dopaminergiques (anti-D2), des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et des récepteurs à l'histamine (anti-H1) (112). Les effets recherchés par les neuroleptiques sont **sédatifs**, **antipsychotiques**, **anti-déficitaires** (action sur l'apragmatisme, la baisse affective et émotionnel) et **anti-productifs** (action sur les hallucinations et les délires) (113).

Leurs indications concernent principalement les psychoses aiguës (délire, accès maniaque) ou chronique notamment rencontrée dans la schizophrénie, mais aussi ils interviennent dans le traitement des mouvements anormaux de la Chorée de Huntington et de la maladie de Gilles de la Tourette... (112) Cependant, le blocage α peut induire des **effets indésirables hypotenseurs**. Les médicaments concernés peuvent être classés selon l'effet principal recherché :

- ❖ Neuroleptiques sédatifs (liste non exhaustive) - Liste I : **Chlorpromazine Largactil®**, **Cyamémazine Tercian®**, **Levomépromazine Nozinan®**, **Pipampérone Dipiperon®**, **Zuclopentixol Clopixol®**
- ❖ Neuroleptiques anti-productifs - Liste I : **Halopéridol Haldol®**, **Loxapine Loxapac®**, **Pipothiazine Piportil®** **Dropéridol injectable**
- ❖ Neuroleptiques anti-déficitaire - Liste I : **Amisulpride Solian®**, **Pipothiazine Piportil®**, **Pimozide Orap®**
- ❖ Neuroleptique polyvalent - Liste I : **Sulpiride Dogmatil®**

III.3. Les antagonistes des récepteurs α_2 présynaptiques

Ces antagonistes agissent au niveau pré-synaptique pour induire **une augmentation de la libération de Nad.**

- ❖ **Miansérine Athymil®** - Liste I
 - ❖ **Mirtazapine Norset®** - Liste I
- } Antidépresseurs : ils entraînent une augmentation du taux de Nad centrale
- ❖ **Yohimbine Yocoral®** - Liste I : Traitement des troubles de l'érection et de l'hypotension orthostatique (114). La Yohimbine, antagoniste des récepteurs α_2 pré-synaptiques (responsables du rétrocontrôle négatif sur la libération de Nad) permet **une augmentation de la libération adrénergique synaptique**, ainsi que **d'oxyde nitrique (NO)**. La yohimbine à travers sa propriété d'antagoniste α_2 diminue aussi l'effet α_2 post-synaptique (diminution de la contraction musculaire), ceci combiné aux effets du NO libéré en excès permet une **relaxation des muscles lisses péniens**, une **vasodilatation** et **l'érection**. Il faut être prudent dans la prise de **Yocoral®** chez les patients sujets à des troubles anxigènes ou à des troubles de panique, la yohimbine peut entraîner une majoration de l'anxiété et des troubles cardiovasculaires car l'équilibre du système noradrénergique est perturbé (115).

III.4. Les antagonistes des récepteurs β : β -bloquants

En ophtalmologie :

Les β -bloquants sont également présents dans les spécialités utilisées dans le traitement de **l'hypertension intraoculaire** en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse en raison du blocage de l'adénylate-cyclase (enzyme importante dans la synthèse d'humeur aqueuse).

Liste des collyres β -bloquants anti-glaucomeux :

- ❖ **Betaxolol Betoptic®** - Liste I collyre
- ❖ **Cartéolol Cartéol®** - Liste I collyre
- ❖ **Timolol Timoptol®** - Liste I collyre
- ❖ **Lévobunolol Bétagan®** - Liste I collyre

En cardiologie :

Les antagonistes β bloquent l'effet adrénergique sur les récepteurs β_1 et β_2 .

Ils sont caractérisés comme **cardiosélectifs** quand ils ont une affinité β_1 plus forte face à l'affinité pour le récepteur β_2 . L'intérêt des cardiosélectifs est de réduire les effets indésirables

induits par l'antagoniste β_2 (bronchoconstriction, vasoconstriction). Mais tous les β -bloquants sont contre-indiqués chez les asthmatiques, chez les patients souffrant de BPCO, dans l'hypotension artérielle, et le phéochromocytome non traité (3,116). Ils sont également *stabilisants de membrane*, ils diminuent le potentiel d'action cardiaque (3).

On leur confère une activité d'agoniste partiel ou encore appelée **activité sympathomimétique intrinsèque** (ASI) quand paradoxalement, étant par définition antagonistes, ils ont la capacité de stimuler l'effet sympathique sur le récepteur. Cette dernière propriété permet d'éviter certains effets secondaires tels que la bradycardie ou l'aggravation du syndrome de Raynaud (3)

L'intérêt du blocage β_1 est de **réduire la fréquence et le débit cardiaque** ainsi que de réduire la consommation d'oxygène du myocarde au repos et à l'effort, améliorant ainsi les capacités cardiaques (3)

Les β -bloquants peuvent provoquer une hypotension et le blocage β_2 peut induire une hypoglycémie (prise avec précaution chez les sujets diabétiques) (2).

Il faut être prudent à ne jamais arrêter brutalement un traitement par β -bloquant chez les angoreux, car il y a un risque de trouble du rythme grave, d'infarctus du myocarde et de mort subite (116).

L'association aux médicaments induisant des torsades de pointes est contre-indiquée selon les spécialités.

Les β -bloquants sont **interdits dans certaines disciplines sportives**, les effets recherchés sont liés à l'effet bradycardisant et la réduction des tremblements (notamment dans des disciplines nécessitant de la dextérité) (3).

En outre, un β -bloquant comme le propranolol peut causer **des troubles de la mémoire** en perturbant le processus de potentialisation à long terme (42).

Indications thérapeutiques des β -bloquants (Liste I) :

Cette liste regroupe les différentes indications thérapeutiques (elles sont communes aux différentes spécialités dans certains cas).

- Traitement de l'hypertension artérielle
- Prévention et récurrences d'infarctus du myocarde
- Traitement de l'angine de poitrine
- Traitement des arythmies cardiaques
- Traitement de l'insuffisance cardiaque

- Traitement de fond de la migraine
- Tachycardie
- Glaucome chronique à angle ouvert
- Algies vasculaires de la face
- Palpitations et tremblements (au cours des situations émotionnelles transitoires)
- Hémangiomes (malformations vasculaires) (116,117).

III.4.1. Classification des β -bloquants à visée cardiaque

La **Table 9** récapitule les différentes classes de β -bloquants selon leurs caractéristiques cardiosélectives et leur ASI.

	Avec ASI	Sans ASI
Cardiosélectifs	Acébutolol Sectral®	Aténolol Tenormine®
	Céliprolol Celectol®	Betaxolol Kerlone®
		Bisoprolol Cardensiel® Detensiel®
		Métoprolol Lopressor® Seloken®
		Nébivolol Temerit®
Non Cardiosélectifs	Pindolol Viskén®	Propranolol Avlocardyl®
		Nadolol Corgard®
		Sotalol Sotalex®
		Timolol Timacor®
		Labétolol Trandate®
		Carvédilol Kredex®
		Tertatolol Artex®

Table 9

Classification des β -bloquants selon la cardiosélectivité et l'activité sympathomimétique

Les notions d'agoniste et d'antagoniste sont des notions essentielles en pharmacologie. A travers la modulation du « courant adrénérrique » nous avons pu ainsi développer des classes de médicaments à visées cardiologique, neurologique, psychiatrique, urologique, pneumologique et ophtalmologique.

CONCLUSION

La communication de l'information au sein de l'organisme humain est remarquable à travers son agencement anatomique et la diversité des mécanismes et de messagers cellulaires existants. Chaque messager intracellulaire a une information finale à délivrer à l'organe.

Le système de type adrénergique, le système activateur du système cardiovasculaire ou encore le système de l'éveil et de la vigilance, est un système à impact tant au niveau central que périphérique à travers ses deux neuromédiateurs : l'adrénaline et la noradrénaline. Présentes au tant dans les neurones du tronc cérébral que dans le neurone post-ganglionnaire, ou libérées par la médullosurrénale, elles agissent à travers le récepteur couplé aux protéines G trimériques. Ce dernier implique 25% des molécules thérapeutiques actuelles (118).

La pharmacologie a su bénéficier du « potentiel adrénergique » pour élargir l'éventail des thérapeutiques.

En stimulant leurs fonctions centrales, on a pu notamment élargir le champ des thérapeutiques pouvant traiter le trouble du déficit lié à l'attention avec ou sans hyperactivité, on a pu soigner la narcolepsie, ou encore des symptômes dépressifs. Les effets physiologiques périphériques adrénergiques plus particulièrement sur la vasomotricité a exercé une influence majeure dans la réanimation médicale, en plaçant l'adrénaline, la noradrénaline et leurs dérivés, des molécules de première intention dans les urgences cardiaques et hémorragiques. De même, l'effet bronchodilatateur de type adrénergique a permis de développer des thérapeutiques de premier choix dans le traitement de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans cette continuité adroite de modulation des propriétés adrénergiques, en antagonisant ses effets cela a eu un intérêt notable dans le traitement des troubles cardiaques et de l'hypertension artérielle avec le développement des β -bloquants, dans le traitement de l'hypertension intra-oculaire (le glaucome) ou encore de la crise migraineuse.

Le neurotransmetteur est une molécule aux propriétés riches et par conséquent à capacité thérapeutique importante.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des principaux neuromédiateurs de l'organisme

Catégorie	Dénomination			Types de récepteurs	Type d'effets
Acides Aminés	Acide γ -aminobutyrique (GABA)			Récepteurs GABA : GABA-A/B/C A et C ionotropes et B métabotrope	Principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC
	Glutamate			Récepteurs métabotropes mGluR (1 à 8) Récepteurs ionotropes AMPA, NMDA et kainate	Principal neurotransmetteur excitateur du SNC
	Aspartate			Récepteur ionotrope NMDA	Excitateur
	Glycine			Rc ionotrope et inotrope glycine NMDA	Inhibiteur
Ester	Acétylcholine			Récepteurs cholinergiques muscariniques métabotropes : M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅ Récepteurs cholinergiques nicotiniques ionotropes : N ₁ et N ₂	Effets muscariniques : excitateur ou inhibiteur Effets nicotiniques : excitateur
Amines Biogènes	Monoamines	Noradrénaline	Catécholamines	Récepteurs métabotropes : Groupes de récepteurs α et β	Excitateur ou inhibiteur
		Adrénaline		Récepteurs métabotropes : Groupes de récepteurs α et β	Excitateur ou inhibiteur
		Dopamine		Récepteurs dopaminergiques métabotropes : Groupes de récepteurs D ₁ (D ₁ et D ₅) et D ₂ (D ₂ , D ₃ , D ₄)	Excitateur ou inhibiteur

		Sérotonine	Indolamines	Récepteurs 5-HT ₁ à 5-HT ₇ Métabotropes sauf 5-HT ₃ (récepteur ionotrope)	Excitateur ou inhibiteur
		Histamine		Récepteurs histaminergiques métabotropes : H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄	Excitateur ou inhibiteur
Peptides	Peptides hypothalamiques Quelques exemples : TRH, LHRH, Somatostatine			Récepteurs métabotropes généralement	
	Peptides hypophysaires : Quelques exemples : ACTH, β-endorphine, Vasopressine LH, FSH, TSH				Endorphine : inhibiteur (en général)
	Autres exemples : Leu-enképhaline, Met-enképhaline, Substance P, Insuline, Glucagon				Récepteurs substance P : NK1 (NK2, NK3)
Gaz	Oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO)			-	

Récepteurs et nature de l'effet de l'activation des principaux neurotransmetteurs de l'organisme (37,118–120)

Annexe 2 : Fonctions générales et troubles associés aux principaux neuromédiateurs de l'organisme

Catégorie	Dénomination		Fonctions générales	Troubles associés
Acides Aminés	Acide γ -aminobutyrique (GABA)		Conservation des fonctions normales du SNC : équilibre GABA/glutamate primordial, Développement du cerveau Mémoire, sommeil, relaxation musculaire	Epilepsie Anxiété Troubles du sommeil Dépression Schizophrénie Maladie d'Alzheimer
	Glutamate		Equilibre GABA/glutamate important dans les fonctions du SNC, potentialisation à long terme	AVC Pathologies neurodégénératives (SLA, maladies de Parkinson et de Huntington, maladie d'Alzheimer) Schizophrénie Epilepsie Dépression Addiction
	Glycine		Co-agoniste du glutamate : essentiel à l'activation du récepteur NMDA	
Ester	Acétylcholine		Fonctions motrices dans le SN somatique (récepteurs nicotiniques) Excitateur dans le SNC Equilibre la motricité Mémoire, apprentissage Contrôle de l'humeur Effets muscariniques : Bronchoconstriction Vasodilatation ↗ Sécrétions, ↘ Fréquence cardiaque	Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson Myasthénie Schizophrénie Addiction Dépression Botulisme
Amines Biogènes	Monoamines	Noradrénaline	Catécholamines	-
		Adrénaline		-
		Dopamine		Maladie de Parkinson Schizophrénie Troubles de l'humeur Maladie de Huntington Syndrome des jambes sans repos Addiction, TDAH

		Sérotonine	Indolamines	Transmission des signaux nociceptifs Cognition Humeur, émotions (en lien avec le système limbique) Comportement alimentaire	Dépression Stress Maladie d'Alzheimer et de Parkinson Migraine Schizophrénie Troubles alimentaires
		Histamine		Sécrétion au niveau gastrique Eveil Cognition Prise alimentaire Manifestations allergiques	Troubles psychiatriques Trouble du sommeil Maladie de Parkinson Maladie d'Alzheimer Nociception
Gaz		Oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO)		Vasodilatation Bronchodilatation Inhibition de l'agrégation plaquettaire	Maladies neurodégénératives Ischémie cérébrale Migraines Impuissance sexuelle masculine Hypertension Athérosclérose...

Fonctions générales et troubles associées aux principaux neurotransmetteurs (37,118–122)

BIBLIOGRAPHIE

1. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Les cellules nerveuses et leurs connexions. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 105-24. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000072>
2. Landry Y, Gies JP, Sick E, Niederhoffer N. Chapitre 3 : Bases de la signalisation ionique cellulaire et des neurotransmissions. In: Pharmacologie-Des cibles à la thérapeutique. 4ème édition. Dunod; 2019.
3. Landry Y, Jean-Pierre G, Sick E, Niederhoffer N. Chapitre 14 : Transmissions adrénergiques et noradrénergiques. In: Pharmacologie-Des cibles à la thérapeutique. 4ème édition. Dunod; 2019.
4. Poirier PJ. Le Système nerveux central et périphérique: Formation, Fonction et rôle. Arsep [Internet]. 2008; Disponible sur: <https://sep.g-station.com/pdf/SNC.pdf>
5. BACIU M. Bases de neurosciences-Neuroanatomie fonctionnelle. 1ère édition. Paris: De Boeck Supérieur; 2011.
6. LE MINOR JM. Neuroanatomie centrale- Aide-mémoire d'anatomie descriptive humaine LMD. Paris: Ellipses; 2012.
7. Télencéphale [Internet]. Neuromedia. 2021 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/telencephale-2/>
8. Le Cerveau (1) [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-1.html>
9. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Cortex cérébral, sommeil et rythmes circadiens. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 288-303. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000199>
10. ROHKAMM R. ATLAS DE POCHE NEUROLOGIE. 2e édition. Lavoisier; 2016.
11. Duparc F. Neuroanatomie. In: Drake RL PhD, FAAA, Vogl AW PhD, FAAA, Mitchell AWM MB BS, FRCS, FRCR, éditeurs. Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants [Internet]. 2020. p. 1097-178. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294762239000095>
12. Thalamus [Internet]. Vulgaris Médical. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/thalamus>
13. Delmas V, Brémond-Gignac D, Clément O, Douard R, Dupont S, Latrémouille C, et al. Système nerveux périphérique. In: Delmas V, Brémond-Gignac D, Clément O, Douard R, Dupont S, Latrémouille C, et al., éditeurs. Toute l'UE 5 - Anatomie - Cours + QCM [Internet]. 2019. p. 235-68. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229475923900011X>

14. Morphologie - Méninges : Tente du cervelet [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/meninges/meninges04.html>
15. queue-de-cheval - LAROUSSE [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/queue-de-cheval/15702>
16. Le Système Nerveux Central [Internet]. Disponible sur: https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_ralit_R_s.pdf
17. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Physiologie du système moteur. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 164-89. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000102>
18. Apartis-Bourdieu E, Worbe Y. Le contrôle de la motricité volontaire par le cervelet et les ganglions de la base. In: Vibert JF, éditeur. Neurophysiologie [Internet]. 2019. p. 223-32. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000210>
19. Felten DL MD, PhD, Shetty AN PhD. Système Nerveux Autonome, Hypothalamique et Limbique. In: Felten DL MD, PhD, Shetty AN PhD, éditeurs. Atlas de neurosciences humaines de Netter [Internet]. 2011. p. 387-423. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229470460450016X>
20. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Émotion, apprentissage et mémoire. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 277-87. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000187>
21. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Protection du système nerveux central [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/act4_Protection.html
22. Sailhan F, Tobenas-Dujardin AC. Dos. In: Drake RL PhD, FAAA, Vogl AW PhD, FAAA, Mitchell AWM MB BS, FRCS, FRCR, éditeurs. Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants [Internet]. 2020. p. 49-122. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294762239000022>
23. Pocock G, Richards CD, Richards DA. La circulation. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 482-512. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000308>
24. Felten DL MD, PhD, Shetty AN PhD. Ventricules et Liquide Cérébrospinal. In: Felten DL MD, PhD, Shetty AN PhD, éditeurs. Atlas de neurosciences humaines de Netter [Internet]. 2011. p. 67-73. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294704604500067>
25. Labtest - Analyse du LCR [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: http://www.labtestsonline.fr/tests/CSF_Analysis.html?tab=3
26. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Principes généraux de physiologie sensorielle. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie

- [Internet]. 2019. p. 201-8. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000126>
27. Duparc J, Duparc F. Le corps. In: Drake RL PhD, FAAA, Wayne Vogl A PhD, FAAA, Mitchell AWM MBBS, FRCS, FRCR, éditeurs. Gray's Anatomie - Les fondamentaux [Internet]. 2018. p. 1-32. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294752735000015>
 28. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Le Système Nerveux Périphérique [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie_8.html
 29. Mulroney SE PhD, Myers AK PhD, Netter FH MD, Portet F. Le système nerveux et le muscle. In: Mulroney SE PhD, Myers AK PhD, Netter FH MD, Portet F, éditeurs. MémoFiches Physiologie Netter [Internet]. 2020. p. 35-95. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294751578000024>
 30. Mazières L. Le système nerveux végétatif ou « autonome ». In: Vibert JF, éditeur. Neurophysiologie [Internet]. 2019. p. 75-86. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000088>
 31. Tachdjian G. Système neurosensoriel. In: Tachdjian G, éditeur. Embryologie et histologie humaines [Internet]. 2016. p. 143-93. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229473779400007X>
 32. Huberfeld G. Les neurones et les cellules gliales. In: Vibert JF, éditeur. Neurophysiologie [Internet]. 2019. p. 7-14. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000015>
 33. Aphysionado - Transmission synaptique [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/cellsnv/PA/synapses>
 34. Université Catholique de Louvain. La transmission noradrénergique [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://sites.uclouvain.be/facm2/dessy/noradrenaline.pdf>
 35. Neurotransmission - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
 36. Aphysionado - Intégration synaptique [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/cellsnv/PA/integration-synaptique>
 37. Huberfeld G. Les synapses du système nerveux central. In: Vibert JF, éditeur. Neurophysiologie [Internet]. 2019. p. 29-40. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294763762000039>
 38. Yves Landry, Gies Jean-Pierre, Sick Emilie, Niederhoffer Nathalie. Chapitre 8 : Récepteurs couplés aux protéines G trimériques, RCPG. In: Pharmacologie-Des cibles à la thérapeutique. 4ème édition. Dunod; 2019.

39. Landry Yves, Gies Jean-Pierre, Sick Emilie, Niederhoffer Nathalie. Chapitre 16 : Transmissions sérotoninergiques. In: Pharmacologie-Des cibles à la thérapeutique. 4ème édition. Dunod; 2019.
40. Ray MC. Définition | Baroréflexe | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-baroreflexe-14873/>
41. Futura la rédaction de. Définition | Noradrénaline - Norépinéphrine | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-noradrenaline-14324/>
42. Régis B, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 6 : Pharmacologie du système noradrénergique. In: Neuropsychopharmacologie. 1ère édition. Elsevier Masson; 2019.
43. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Les glandes surrénales. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 348-58. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000230>
44. Catécholamines [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/catecholamines/>
45. Lacour B, Belon JP. Glandes surrénales. In: Lacour B, Belon JP, éditeurs. Physiologie humaine [Internet]. 2016. p. 375-403. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294753763000140>
46. Leone M, Michel F, Martin C. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. EMC - Anesthésie-Réanimation. janv 2008;5(2):1-16.
47. Collège des Enseignants de Nutrition. Physiologie des catécholamines. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. Nutrition [Internet]. 2021. p. 107-11. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294773464000084>
48. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - La contraction de la cellule nécessite du calcium [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/3d.html>
49. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Le système nerveux autonome. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 190-200. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000114>
50. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Principes de la signalisation cellulaire. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 86-102. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000060>
51. Pocock G, Richards CD, Richards DA. La physiologie de l'exercice. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 595-606. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000382>

52. Phéochromocytome - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/ph%C3%A9ochromocytome>
53. Phéochromocytomes et Paragangliomes [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3292734/fr/pheochromocytomes-et-paragangliomes
54. 13- Mécanismes associant stress et pathologies. In: Expertise collective INSERM : Stress au travail et santé Situation chez les indépendants [Internet]. Inserm : Editions EDP Sciences. 2011. Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102646/file/INSERM-RE-11-3.pdf>
55. Les symptômes de la schizophrénie [Internet]. VIDAL. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/symptomes.html>
56. Prepulse Inhibition - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prepulse-inhibition>
57. Expressions françaises [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.expressions-francaises.fr/2-a.html?start=180>
58. Médicament NORADRENALINE 2MG/ML AGT AMP 4ML10 - Infos médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=75099&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYyAAAAAAMJXBAgAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAEIWwAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAWNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjE5MTIxMT==>
59. *Anesthésiques locaux : Les points essentiels [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>
60. Sepsis et choc septique - Réanimation [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/r%C3%A9animation/sepsis-et-choc-septique/sepsis-et-choc-septique>
61. Collapsus cardiovasculaire ou pulmonaire : définition [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Symptomes/Fiche.aspx?doc=collapsus-cardiovasculaire-pulmonaire-definition>
62. Choc hémorragique [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-438/choc-hemorragique>
63. Résumé des caractéristiques du produit - ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61072758&typedoc=R#RcpIndicTherap

64. Médicament ADRENALINE 1MG/ML AGT S/SULF 5ML10 - Infos médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexter.fr/BcbDexterWeb/monographie/get?idProduit=76335&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAEqLwAAAAJ0ABFSRVNJUC1ERVhUSEVSLVdFQnQAAH==>
65. Ray MC. Le choc anaphylactique : causes, symptômes, traitement et prise en charge [Internet]. Futura. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-allergie-decryptage-allergies-942/page/25/>
66. EFFORTIL [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/effortil-3225.html>
67. Recommandations Hypotension orthostatique [Internet]. VIDAL. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hypotension-orthostatique-4054.html>
68. Bazin JÉ. Les vasopresseurs adrénergiques : physiologie et pharmacologie. Oxymag. juill 2020;33(173):10-4.
69. Médicament PHENYLEPHRINE 100MCG/ML MDC 5ML 10 - Infos médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexter.fr/BcbDexterWeb/monographie/get?idProduit=542119&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAhFpwAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAZNDgxMjQ0MjcjODEzNzI4NzExOTg5ODQ4ND==>
70. GUTRON (midodrine) : utilisation limitée aux maladies neurologiques dégénératives avec dysautonomie avérée [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18756-gutron-midodrine-utilisation-limitee-aux-maladies-neurologiques-degeneratives-avec-dysautonomie-averree.html>
71. DERINOX [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/derinox-2628.html>
72. Médicament DERINOX PULV NAS 15ML - Infos médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexter.fr/BcbDexterWeb/monographie/get?idProduit=31330&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAB6YgAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAWNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEyMTIyMT==>
73. XYLOCAINE NAPHAZOLINE 5 % sol p appl loc - VIDAL [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xylocaine-naphazoline-5-sol-p-appl-loc-17949.html>

89. Dobutamine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dobutamine-1303.html>
90. Salbutamol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/salbutamol-3112.html>
91. Asthme · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
92. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) - Troubles pulmonaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-troubles-apparent%C3%A9s/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-bpco>
93. Méthylphénidate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methylphenidate-6226.html>
94. Méthylphénidate [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/methylphenidate>
95. Médicament CONCERTA LP cinquante-quatre (54)MG CPR vingt-huit (28) - Infos médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=33754&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYbAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAACD2gAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAXMTIxMTI3MTI2MzIxNDcxNzU0NTQ0NDU=>
96. Comprendre le TDAH [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/charente/assure/sante/themes/trouble-deficit-attention-hyperactivite-tdah/comprendre-tdah>
97. Médicament EPHEDRINE 30MG/ML AGUET AMP B IV10 - Infos médicaments [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=75718&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYbAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAEnxgAAAAJ0ABFSRVNJUC1ERVhUSEVSLVdFQnQAAH==>
98. RHINO SULFURYL [Internet]. VIDAL. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rhino-sulfuryl-40841.html>
99. Rhume : du bon usage des vasoconstricteurs à une refonte en profondeur de la stratégie thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26084-rhume-du-bon-usage-des-vasoconstricteurs-a-une-refonte-en-profondeur-de-la-strategie-therapeutique.html>
100. Hennebelle T. Substances agissant sur les systèmes adrénergique et noradrénergique. In: Bouteffouchet S, Girard C, Hennebelle T, Poupon E, Seguin E, éditeurs. Pharmacognosie

- [Internet]. 2020. p. 395-6. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294743108000176>
101. Les bienfaits de la L-phénylalanine [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/l-phenylalanine>
 102. La cocaïne [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-cocaine>
 103. Dépression · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
 104. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
 105. Opiacés faibles [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-faibles>
 106. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
 107. Seguin E. Substances naturelles indoliques actives sur les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et adrénergique. In: Boutefnouchet S, Girard C, Hennebelle T, Poupon E, Seguin E, éditeurs. Pharmacognosie [Internet]. 2020. p. 383-4. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294743108000164>
 108. Résumé des caractéristiques du produit - DIERGOSPRAY 4 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62455371&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
 109. Migraine · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
 110. Méthylergométrine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methylergometrine-6826.html>
 111. Hypertrophie bénigne de la prostate - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/hypertrophie-benigne-prostate-hbp.html>
 112. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 1ère édition. De Boeck Supérieur; 2012.
 113. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
 114. Yohimbine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/yohimbine-6908.html>

115. Médicament YOCORAL 5MG CPR 100 - Infos médicaments [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=31374&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYbAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAB6jgAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAXODEyNDQyNzI4MTM3Mjg3MTE5ODk4ODg=>
116. Médicament PROPRANOLOL 40MG EG CPR 50 - Infos médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=34831&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYbAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAACIDwAAAAJ0ABFSRVNJUC1ERVhUSEVSLVdFQnQAAH==>
117. Propranolol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/propranolol-2940.html>
118. Landry Yves, Gies Jean-Pierre, Sick Emilie, Niederhoffer Nathalie. Pharmacologie- Des cibles à la thérapeutique. 4ème édition. Dunod; 2019.
119. Bordet R, Carton Louise, Deguil Julie, Dondaine T. Neuropsychopharmacologie. 1ère édition. Elsevier Masson; 2019.
120. Faure S. Classification des médicaments en fonction de leurs mécanismes d'action. In: Faure S, éditeur. Bases fondamentales en pharmacologie [Internet]. 2014. p. 115-37. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294719578000113>
121. Monoxyde d'azote, NO, et NO-mimétiques – Pharmacorama [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/monoxyde-azote-no-no-mimetiques/>
122. Vadon-Le Goff S, Sennequier N. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO) : mécanisme, régulation et contrôle. Med Sci (Paris). 1998;14(11):1185.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

La place de l'adrénaline et de la noradrénaline : de l'organisation générale du système nerveux à la thérapeutique associée

Mots clés :

Système nerveux sympathique-adrénaline-noradrénaline- adrénergique- noradrénergique- synapse -neurotransmetteur-neurotransmission chimique-potentiel d'action- récepteur couplé aux protéines G trimériques-messagers intracellulaires- récepteur α - récepteur β -agoniste-antagoniste

Le système nerveux est composé de deux grands ensembles : le système nerveux central et le système nerveux périphérique comprenant des éléments de conduction et des éléments d'intégration du message nerveux.

Le système nerveux autonome régule les grandes fonctions vitales et l'équilibre de notre système interne. Le message va différer et alors nous parlerons du système activateur pour le système sympathique et du système de mise au repos pour le système parasympathique. L'unité fonctionnelle du système nerveux est le neurone, il est en communication perpétuelle avec les cellules avoisinantes notamment à travers un processus qu'on appelle la transmission synaptique.

Le système sympathique implique deux neuromédiateurs importants : l'acétylcholine produit par le neurone pré-ganglionnaire et la noradrénaline libérée par le neurone post-ganglionnaire. La noradrénaline est impliquée dans la transmission synaptique chimique adrénergique impliquant dans sa synthèse celle d'un neuromédiateur apparenté, l'adrénaline qui exerce des effets physiologiques similaires.

Le récepteur et les mécanismes intracellulaires liés sont plus ou moins diversifiés selon le type de ligand impliqué. La transmission adrénergique implique les récepteur α_1 , α_2 , β_1 et β_2 et selon le récepteur stimulé et sa localisation sur les différents tissus, les réponses et les effets ne seront pas les mêmes.

Les agonistes adrénergiques pharmacologiques sont appelés les sympathomimétiques et les antagonistes, les sympatholytiques, ils vont agir de manière directe ou indirecte.

Les propriétés adrénergiques sont larges et ont été exploitables à bon escient dans le monde médical : de l'urgence du choc cardiogénique, des symptômes de la dépression, de l'asthme, du glaucome, jusqu'aux simples symptômes de la rhinite chez l'adulte.

RESUME

La place de l'adrénaline et de la noradrénaline : de l'organisation générale du système nerveux à la thérapeutique associée

Mots clés :

Système nerveux sympathique-adrénaline-noradrénaline-adrénergique-noradrénergique- synapse -neurotransmetteur-neurotransmission chimique-potentiel d'action- récepteur couplé aux protéines G trimériques-messagers intracellulaires- récepteur α - récepteur β -agoniste-antagoniste

Le système nerveux est composé de deux grands ensembles : le système nerveux central et le système nerveux périphérique comprenant des éléments de conduction et des éléments d'intégration du message nerveux.

Le système nerveux autonome régule les grandes fonctions vitales et l'équilibre de notre système interne. Le message va différer et alors nous parlerons du système activateur pour le système sympathique et du système de mise au repos pour le système parasympathique.

L'unité fonctionnelle du système nerveux est le neurone, il est en communication perpétuelle avec les cellules avoisinantes notamment à travers un processus qu'on appelle la transmission synaptique.

Le système sympathique implique deux neuromédiateurs importants : l'acétylcholine produit par le neurone pré-ganglionnaire et la noradrénaline libérée par le neurone post-ganglionnaire. La noradrénaline est impliquée dans la transmission synaptique chimique adrénergique impliquant dans sa synthèse celle d'un neuromédiateur apparenté, l'adrénaline qui exerce des effets physiologiques similaires.

Le récepteur et les mécanismes intracellulaires liés sont plus ou moins diversifiés selon le type de ligand impliqué. La transmission adrénergique implique les récepteur α_1 , α_2 , β_1 et β_2 et selon le récepteur stimulé et sa localisation sur les différents tissus, les réponses et les effets ne seront pas les mêmes.

Les agonistes adrénergiques pharmacologiques sont appelés les sympathomimétiques et les antagonistes, sympatholytiques, ils vont agir de manière directe ou indirecte.

Les propriétés adrénergiques sont larges et ont été exploitables à bon escient dans le monde médical : de l'urgence du choc cardiogénique, des symptômes de la dépression, de l'asthme, du glaucome, jusqu'aux simples symptômes de la rhinite chez l'adulte.