

## TRANSMISSIONS ADRENERGIQUE & NORADRENERGIQUE

Pr. V. LEBLAIS

Faculté de Pharmacie – Bâtiment Henri-Moissan  
Bâtiment HM1, 3ème étage, UMRS1180.  
veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

### **1- Localisation des voies (nor)adrénergiques**

1-1- Voies (nor)adrénergiques centrales

1-2- Voies noradrénergiques périphériques

### **2- Biosynthèse et dégradation de l'adrénaline et la noradrénaline**

### **3- Diversité des récepteurs adrénergiques et des effets (nor)adrénergiques**

### **4- Augmentation des transmissions (nor)adrénergiques**

4-1- Agonistes des R. adrénergiques

4.1.1 catécholamines endogènes

4.1.2 agonistes des R.  $\alpha$ -adrénergiques

4.1.3 agonistes des R.  $\beta$ -adrénergiques

4-2- Autres possibilités pour augmenter la transmission noradrénergique

4.2.1 augmentation de la synthèse de NA

4.2.2 modification du fonctionnement du transporteur assurant la recapture

4.2.3 inhibition des enzymes de dégradation

### **5- Diminution des transmissions (nor)adrénergiques**

5-1- Antagonistes des R. adrénergiques

5.1.1 antagonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques

5.1.2 antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

5-2- Autres possibilités pour diminuer la transmission noradrénergique

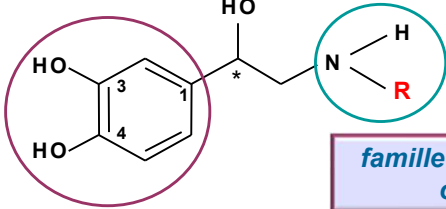
5.2.1 inhibition de la synthèse de NA

5.2.2 inhibition du stockage vésiculaire de NA

5.2.3 inhibition des fibres sympathiques post-ganglionnaires

## INTRODUCTION

### catécholamines



**Structure**

*famille des amines biogènes ou monoamines*

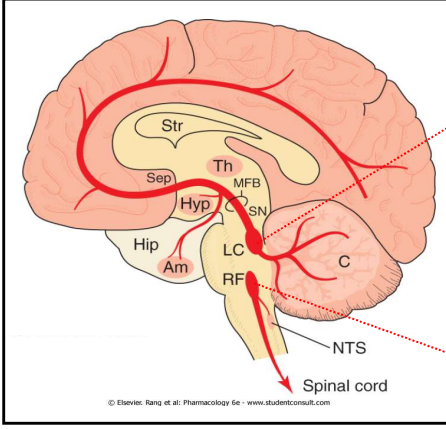
**Méiateur**

<b>noradrénaline</b> <i>(norépinéphrine)</i>	<b>R = H</b>	neuroméiateur (SNC et SNP)
<b>adrénaline</b> <i>(épinéphrine)</i>	<b>R = CH<sub>3</sub></b>	neuroméiateur (SNC) hormone (médullo-surrénale)

SNC : système nerveux central ; SNP : système nerveux périphérique

## Voies (nor)adrénargiques centrales

**Adrénaline et Noradrénaline = neuroméiateurs du SNC**



**Corps cellulaires des neurones (nor)adrénargiques dans tronc cérébral:**

**Locus coeruleus**

- ✓ Nombreuses projections axonales vers diverses régions cérébrales (cortex, hippocampe, cervelet...)
- ✓ **Fonctions** : - cycle veille-sommeil  
- vigilance, situations de stress  
- émotions  
- mémoire

**Noyaux bulbaires**

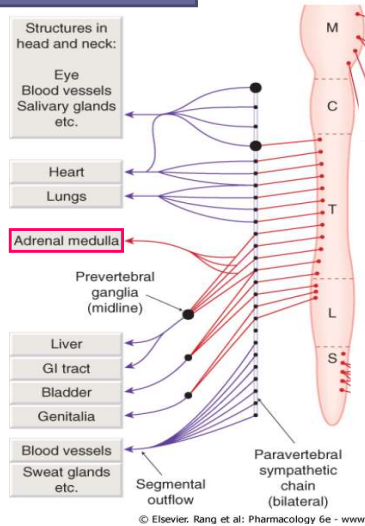
- ✓ Projections axonales vers l'hypothalamus, le pont et la moelle épinière
- ✓ **Fonctions** : régulation centrale de la PA  
*noyau du tractus solitaire (NTS)*

Figure 34-1 Noradrenaline pathways in the brain. The location of the main groups of cell bodies and fibre tracts is in solid colour. Light-shaded areas show the location of noradrenergic terminals. Am, amygdaloid nucleus; C, cerebellum; Hip, hippocampus; Hyp, hypothalamus; LC, locus coeruleus; MFB, medial forebrain bundle; NTS, nucleus of the tractus solitarius (vagal sensory nucleus); RF, brain stem reticular formation; Sep, septum; SN, substantia nigra; Str, corpus striatum; Th, thalamus.  
Rang and Dale's Pharmacology, 2007.

## Système nerveux sympathique et voies noradrénérgeriques périphériques

cf. cours UE2A  
«SN Végétatif»

### Système nerveux sympathique



**neurone pré-ganglionnaire**

- neurone court
- corps cellulaire dans la corne latérale de la moëlle thoraco-lombaire
- terminaisons nerveuses dans ganglion sympathique

**ganglion sympathique**

- para- ou pré-vertébral

**neurone post-ganglionnaire**

- neurone long
- corps cellulaire dans ganglion sympathique
- terminaisons nerveuses sympathiques au niveau des organes cibles

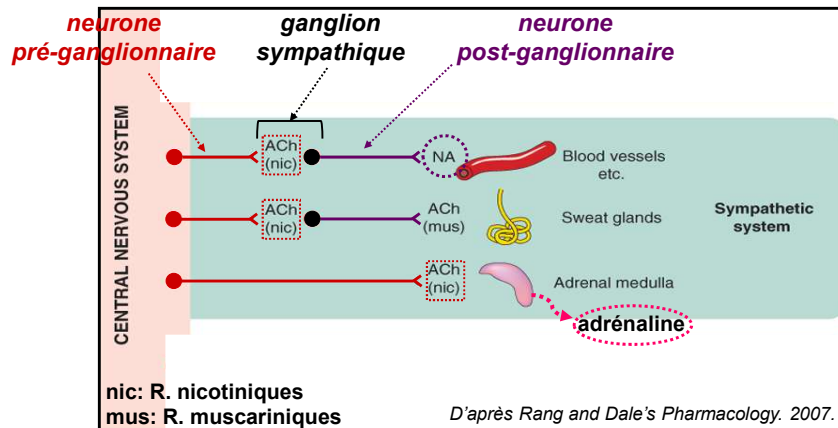
**1 exception : médullo-surrénale**

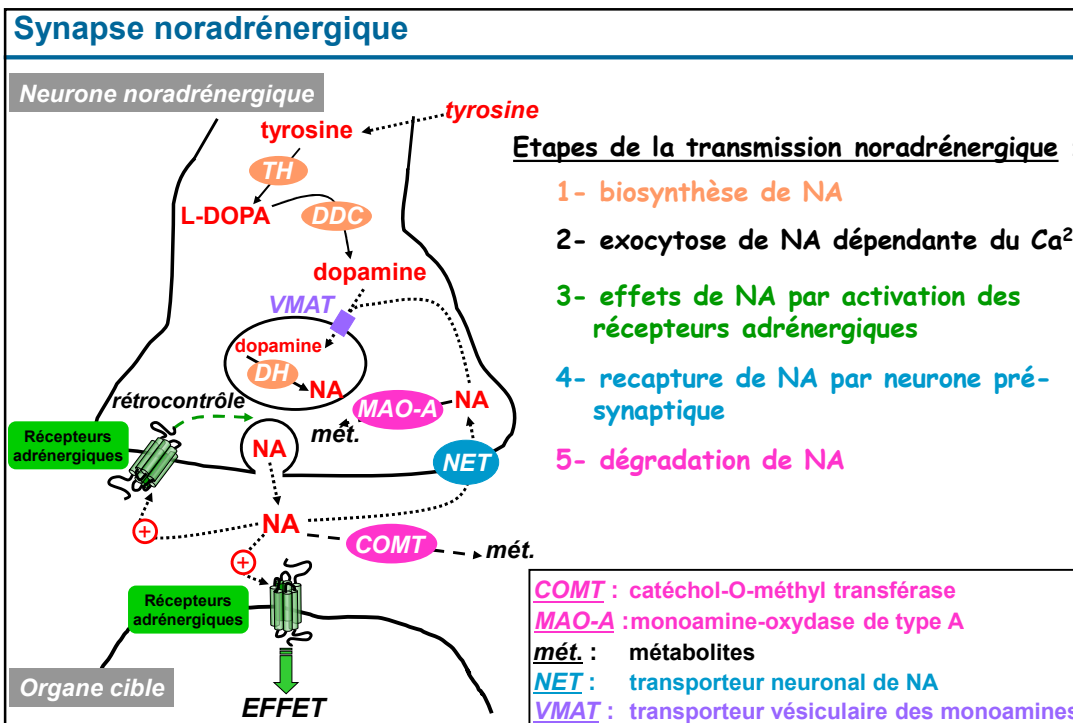
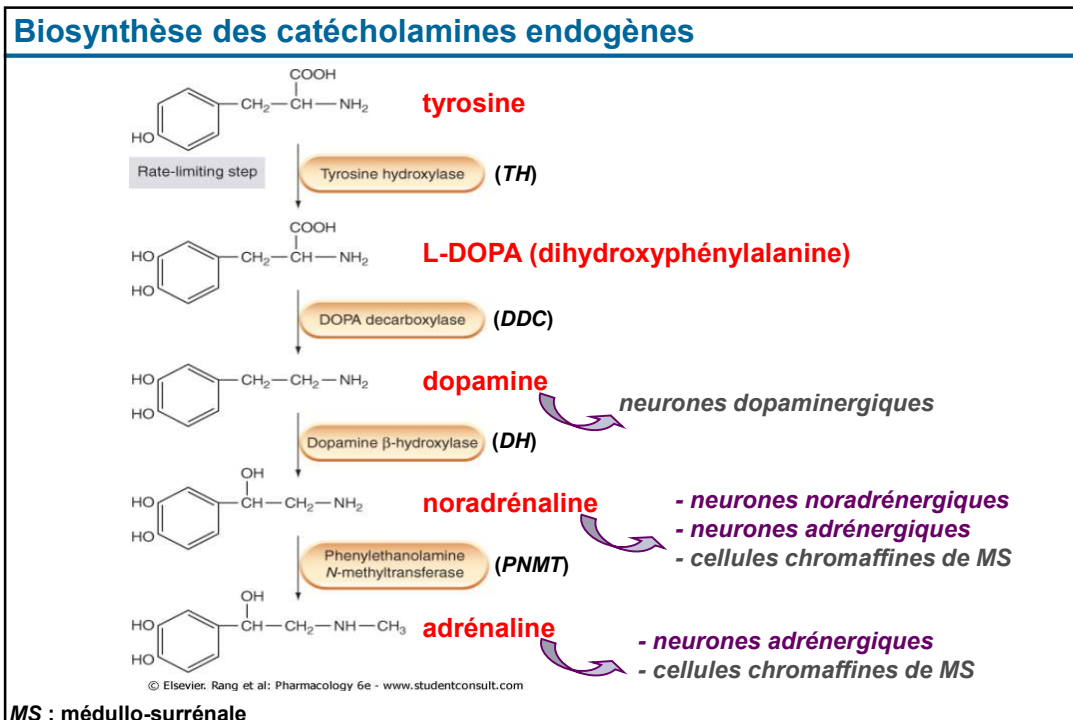
- innervée par 1 neurone pré-ganglionnaire
- assimilée à 1 ganglion sympathique

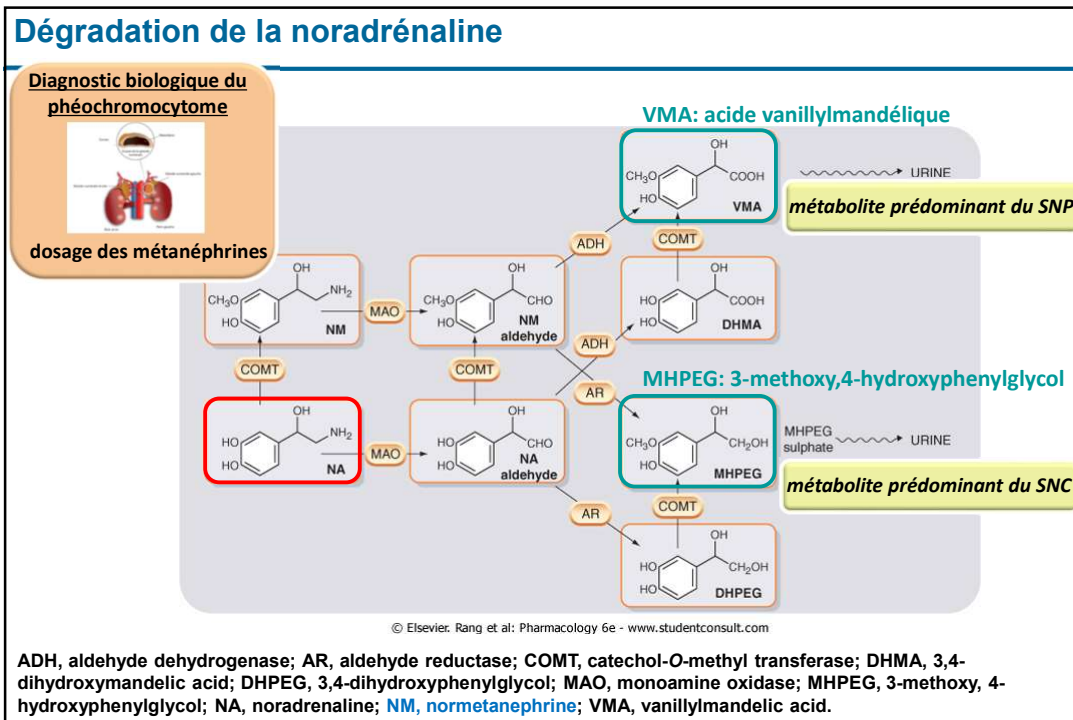
C, cervical ; GI, gastrointestinal ; L, lumbar ; M, medullary ; S, sacral ; T, thoracic.

## Médiateurs du système nerveux sympathique

- ✓ **Acétylcholine (ACh)** = **neuromédiateur** au niveau des ganglions sympathiques
- ✓ **Noradrénaline (NA)** = **neuromédiateur** des fibres post-ganglionnaires sympathiques  
1 exception : ACh libérée par fibres sympathiques innervant les glandes sudoripares
- ✓ **Adrénaline** = **hormone** sécrétée par la médullo-surrénale

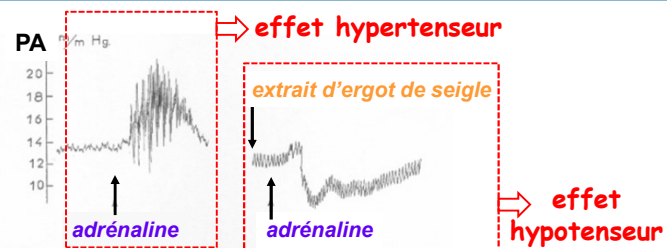






### Découverte des récepteurs adrénérquiques

✓ Travaux de Dale (1913) :



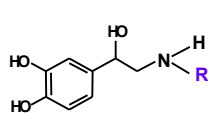
PA mm Hg

↑ **adrénaline** ⇒ effet hypertenseur

↑ **adrénaline** ⇒ effet hypotenseur

extrait d'ergot de seigle

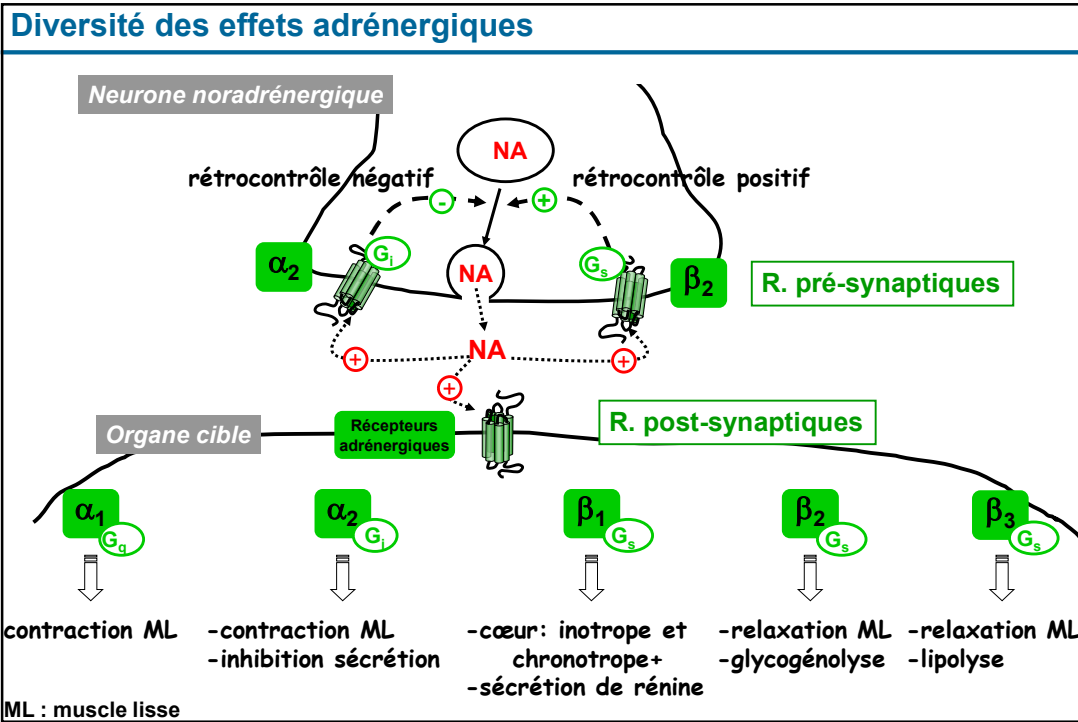
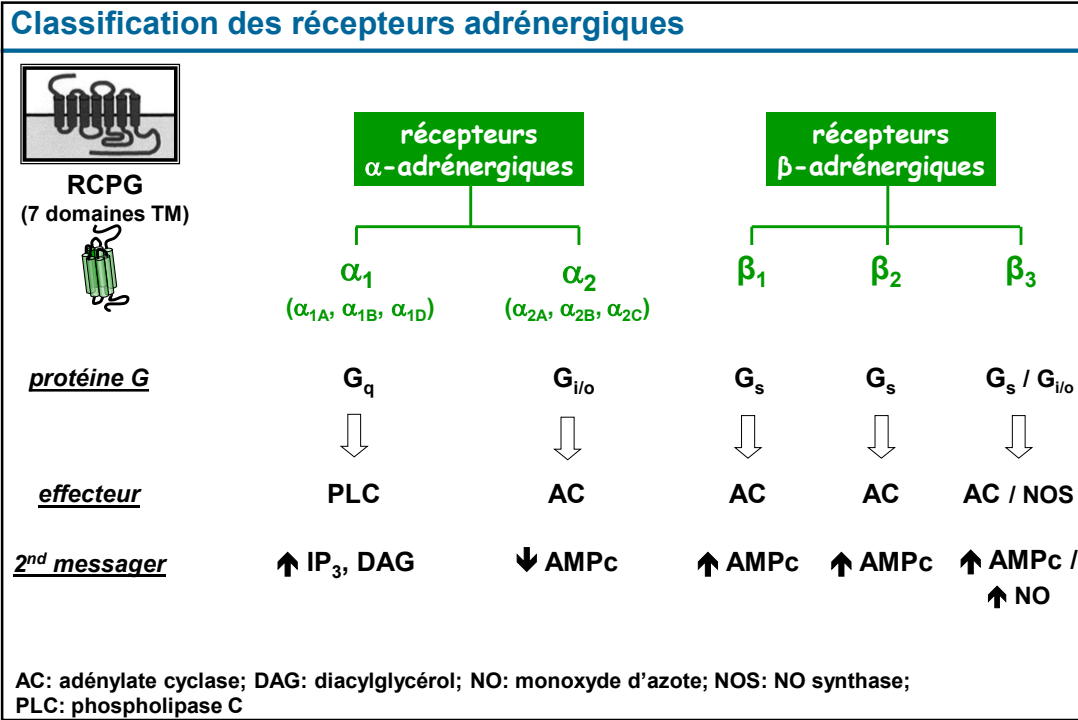
✓ Travaux d'Ahluquist (1948) :

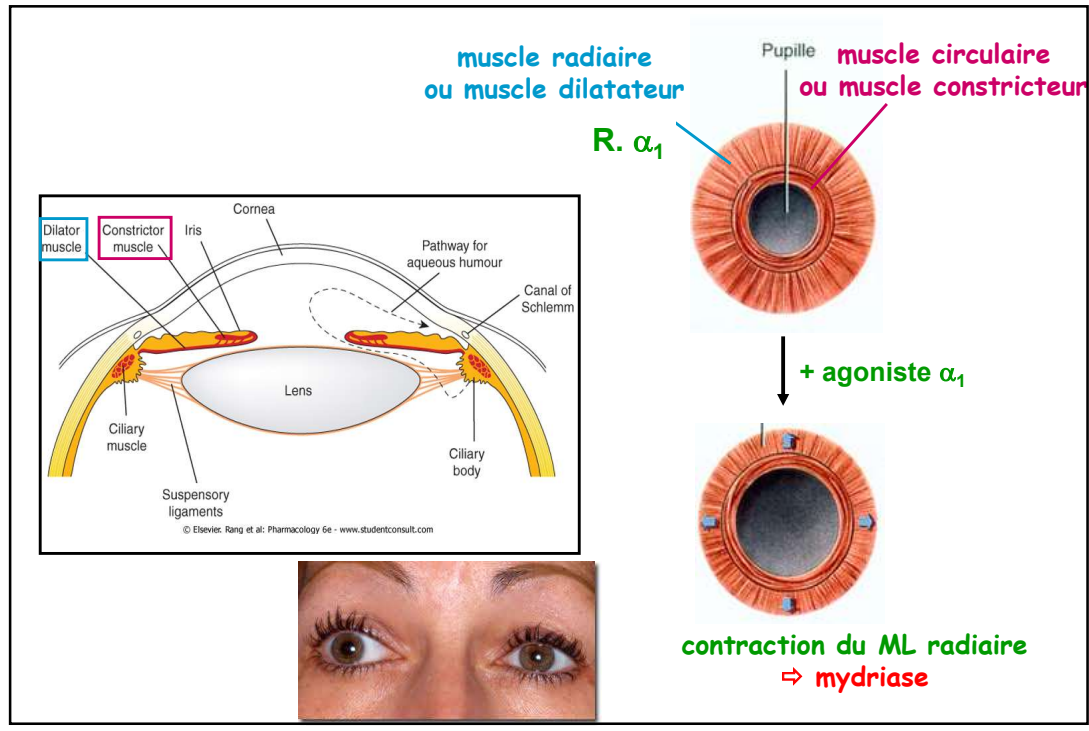
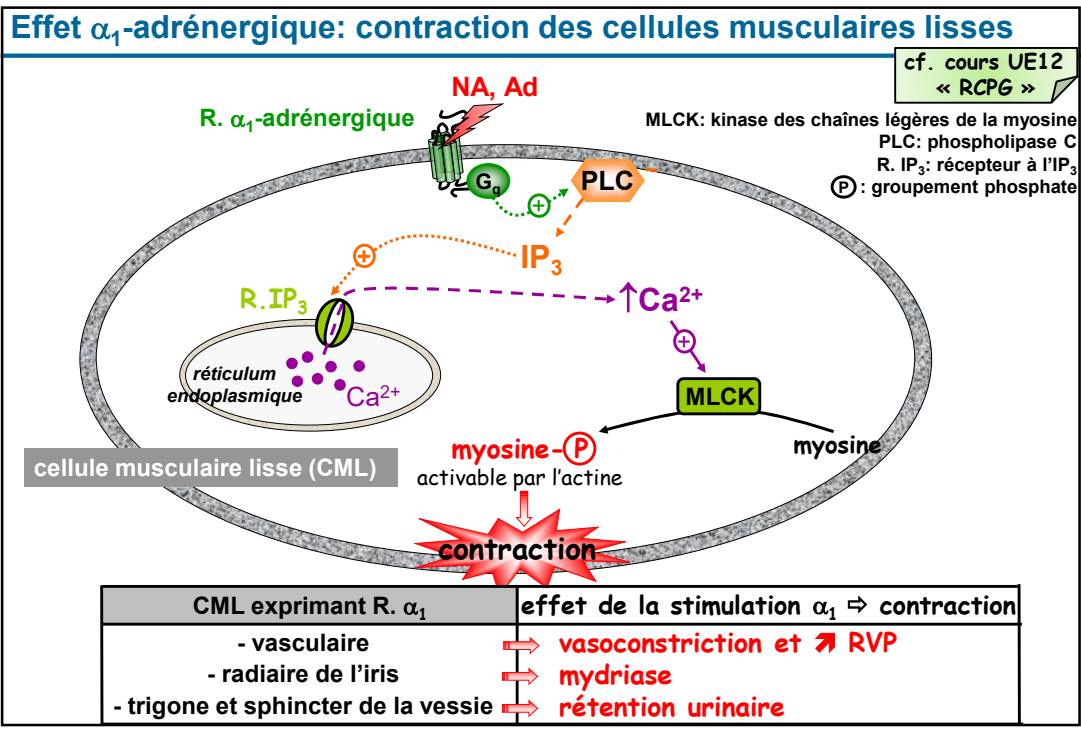


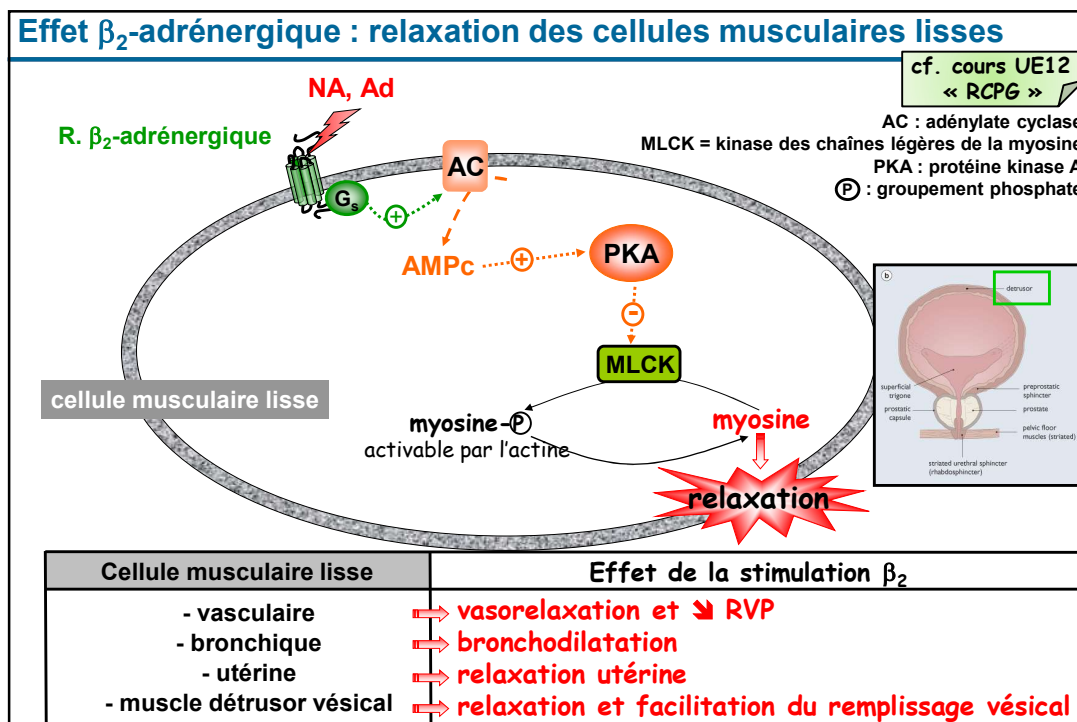
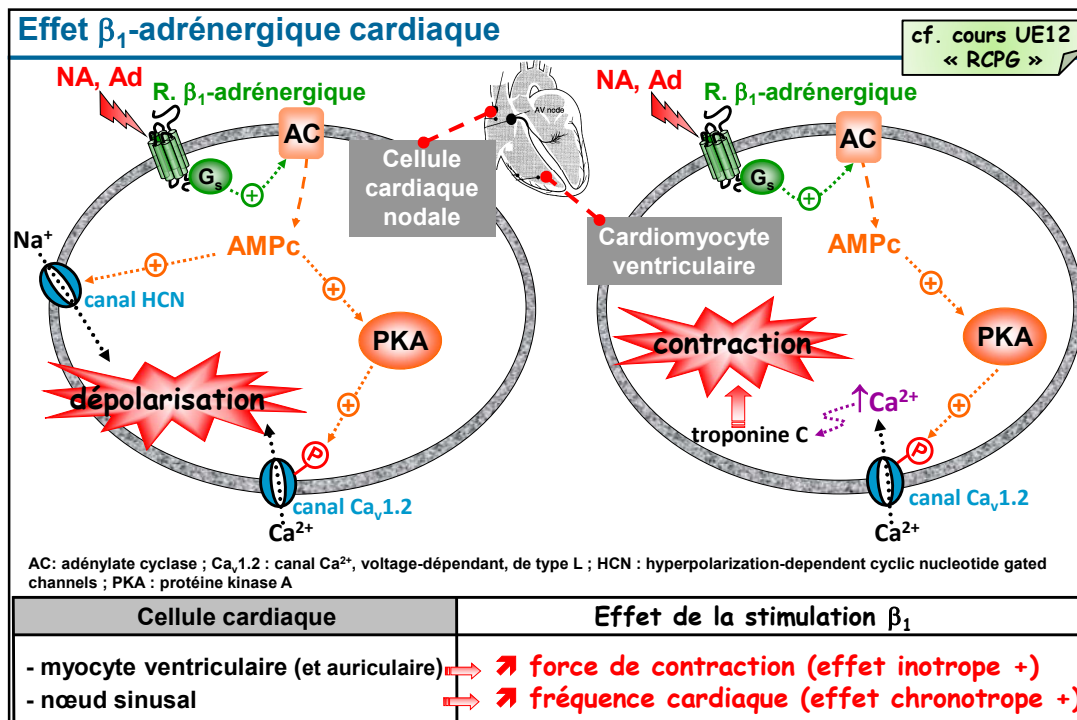
H: noradrénaline (NA)  
CH<sub>3</sub>: adrénaline (Ad)  
CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: isoprénaline

<i>Effets étudiés</i>	contraction vasculaire, mydriase	contraction cardiaque, dilatation bronches
<i>Puissance des catécholamines</i>	NA > Ad > isoprénaline	isoprénaline > Ad > NA

↓ effets α                      ↓ effets β







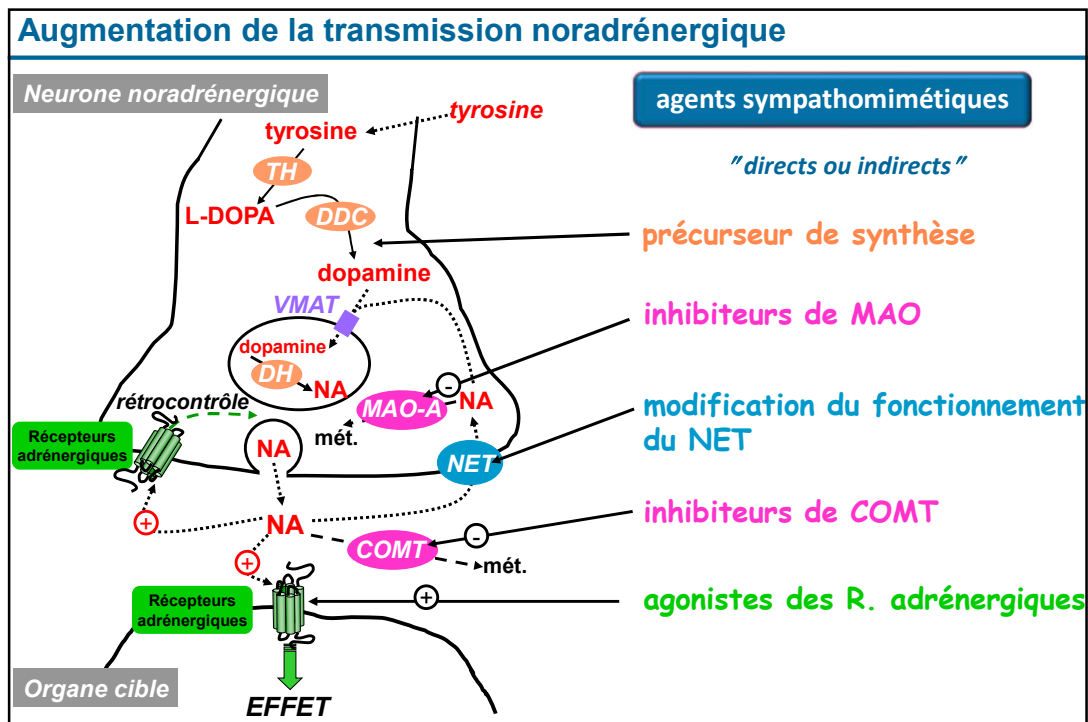



### Effets de la stimulation sympathique

	<u>localisation cellulaire</u>	<u>récepteur</u>	<u>effet</u>
	ML radiaire corps ciliaires	$\alpha_1$ $\alpha_2 < \beta_2$	contraction: mydriase sécrétion d'humeur aqueuse: ↓ par $\alpha_2$ , ↑ par $\beta_2$
	g. salivaires	$\alpha, \beta$	salivation
	ML bronchique	$\beta_2$	bronchodilatation
	ML vasculaire endothélium/ML vasculaire	$\alpha_1$ $\beta_2$	vasoconstriction vasorelaxation
	nœud sinusal myocyte ventriculaire	$\beta_1$ $\beta_1$	effet chronotrope + effet inotrope +
	cellules $\beta$ de Langerhans cellules $\alpha$ de Langerhans	$\alpha_2$ $\beta_2$	↓ sécrétion d'insuline ↑ sécrétion de glucagon
	hépatocyte	$\beta_2$	glycogénolyse
	cellules juxtaglomérulaires	$\beta_1$	↑ sécrétion de rénine
	ML trigone, sphincter ML détrusor	$\alpha_1$ $\beta_2$	contraction: rétention urinaire relaxation: facilitation du remplissage
	ML utérin	$\beta_2$	relaxation utérine

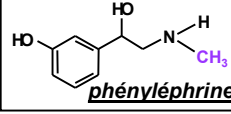
### Effets vasculaires de la stimulation sympathique

<u>lit vasculaire</u>	<u>effet de la stimulation sympathique</u>	<u>expression des récepteurs</u>
peau, rein, circulation splanchnique, artérioles...	"tonus sympathique vasoconstricteur"	$\alpha_1 > \beta_2$
muscle squelettique, artère coronaire	vasodilatation	$\alpha_1 < \beta_2$



Catécholamines endogènes, agonistes des R. adrénergiques		
	<chem>Oc1ccc(O)c(C(O)CN)c1</chem> <b>Noradrénaline</b>	<chem>CN(C)Cc1ccc(O)c(O)c1</chem> <b>Adrénaline</b>
<u>Propriétés pharmacologiques</u>	affinité $\alpha > \beta$	affinité $\alpha = \beta$
<u>Site d'action et effet</u>	<p><b>R. <math>\alpha_1</math> vasculaires (+++)</b></p> <p>vasoconstriction                      ⇒ <b>↑ RVP (+++)</b>                      ⇒ <b>↑ PA</b>                      ⇒ <b>bradycardie réflexe</b></p>	<p><b>R. <math>\beta_1</math> cardiaques</b>  <b>R <math>\alpha_1</math> et <math>\beta_2</math> vasculaires</b></p> <p><b>effet inotrope + (+++), tachycardie,</b>                      RVP ↓ à faible dose mais ↑ à dose thérapeutique                      ⇒ <b>↑ PA</b></p> <p>+ <b>autres effets <math>\beta</math>:</b>  <b>bronchodilatation, hyperglycémie,</b>                      relaxation ML intestinal</p>
<u>Indications thérapeutiques</u>	<p>collapsus cardiovasculaire                      (NORADRENALINE®)</p>	<p>- états de chocs (anaphylactiques)                      - arrêt cardiaque</p> <p style="text-align: right;"></p>

**Agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques (1)**



*phényléphrine*

**Phényléphrine, Oxymétazoline, Naphazoline**

Site d'action et effet : **R.  $\alpha_1$  musculaires lisses**  $\Rightarrow$  contraction des ML

Indications thérapeutiques :

- **ophtalmologie** : - induction d'une mydriase Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®)  
(collyre) - irritations conjonctivales Naphazoline (+ antiseptique COLLYRE Bleu®)
- **ORL** : congestion nasale (voie nasale)
  - Phényléphrine (+ antiseptique HUMOXAL®)
  - Naphazoline (+ corticoïdes DERINOX®)
  - Oxymétazoline (ATURGYL®, + corticoïdes DETURGYLONE®)
- **cardiovasculaires** : états lipothymiques Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE AP-HP®)  
(H, voie parentérale)

Effets indésirables : - troubles neurologiques (insomnies, céphalées)  
- cardiovasculaires (HTA)


**Agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques (2)**

**Modafinil**

Site d'action et effet : **R.  $\alpha_1$  au niveau des centres d'éveil cérébraux**  
 $\Rightarrow$  effets psychostimulants, non amphétaminiques

Indications thérapeutiques :

**somnolence diurne excessive liée à la narcolepsie**

Modafinil (MODIODAL®, Gé)  (psychoanaleptique de type psychostimulant)

*Prescription initiale réservée aux spécialistes ; Surveillance particulière pendant le traitement ; Effets indésirables psychiatriques graves*

### Agonistes $\alpha_2$ -adrénergiques (1)

**Clonidine** (CATAPRESSAN®)

Site d'action et effet : **R.  $\alpha_2$  centraux**  
(+ R. imidazolines)

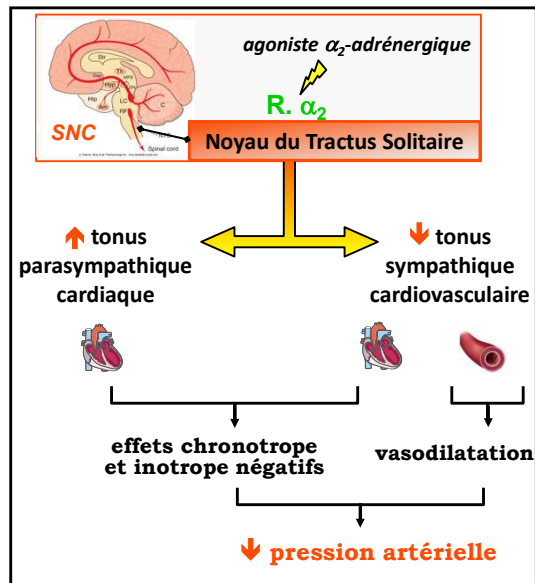
⇒ effet hypotenseur d'origine centrale

Indications thérapeutiques :

**HTA (2<sup>nd</sup>e intention)**  
(voie orale et parentérale)

Effets indésirables :

- sédation
- sécheresse buccale
- troubles cardiovasculaires : bradycardie, hypotension orthostatique



### Agonistes $\alpha_2$ -adrénergiques (2)

**Apraclonidine, Brimonidine**

Site d'action et effet :

**R.  $\alpha_2$  des corps ciliaires oculaires**

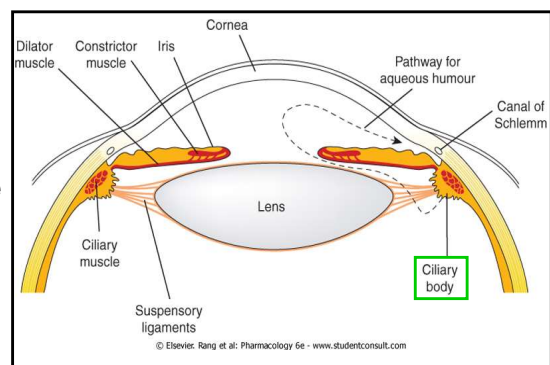
⇒ ↓ de production d'humeur aqueuse

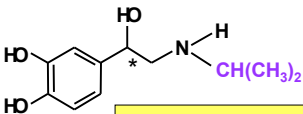
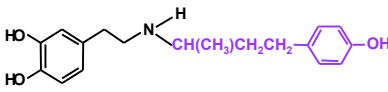
⇒ ↓ de pression intraoculaire

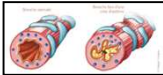
Indications thérapeutiques :

**glaucome à angle ouvert**

(collyre) [ Apraclonidine (IOPIDINE®)  
Brimonidine (BRIMONIDINE génériques®)

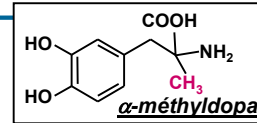


Agonistes des récepteurs $\beta$ -adrénérqiques		
	 <p><b>Isoprénaline</b></p>	 <p><b>Dobutamine</b></p>
<u>Propriétés pharmacologiques</u>	affinité $\beta_1 = \beta_2$ agoniste $\beta$ -adrénérqique	affinité $\beta_1 > \beta_2 \gg \alpha$ agoniste $\beta_1$ -adrénérqique
<u>Site d'action et effet</u>	<u>R. <math>\beta_1</math> cardiaques</u> <u>R. <math>\beta_2</math> vasculaires</u> effet inotrope +, tachycardie, vasodilatation $\Rightarrow$ $\uparrow$ du débit cardiaque et $\downarrow$ RVP	<u>R. <math>\beta_1</math> cardiaques</u> effet inotrope +, tachycardie, effet vasculaire dose-dépendant $\Rightarrow$ $\uparrow$ du débit cardiaque
<u>Indications thérapeutiques</u> médicaments d'urgence " <b>tonicardiaques</b> " (H, voie parentérale)	bradycardie sévère avec bloc auriculo-ventriculaire Isoprénaline (ISUPREL <sup>®</sup> )	syndrome de bas débit cardiaque Dobutamine (ISUPREL <sup>®</sup> )

Agonistes $\beta_2$ -adrénérqiques	
<b>Salbutamol, Terbutaline, Formotérol, Salmétérol...</b>	
<u>Propriétés pharmacologiques</u> : affinité $\beta_2 > \beta_1 \gg \alpha$ classification des agonistes $\beta_2$ selon durée d'action : - brève : Salbutamol, Terbutaline... - prolongée : Formotérol, Salmétérol...	
<u>Site d'action et effet</u> : <u>R. <math>\beta_2</math> musculaires lisses</u> $\Rightarrow$ - bronchodilatation - effet utéro-relaxant	
<u>Indications thérapeutiques</u> :	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pneumologie</b> : maladies pulmonaires obstructives (voie inhalée)</li> </ul>	
<u>Agonistes d'action brève</u> traitement { <ul style="list-style-type: none"> <li>de la crise d'asthme</li> <li>de l'asthme aigu grave (également voie parentérale)</li> <li>symptomatique de BPCO</li> <li>de fond de l'asthme</li> </ul> } (également voie orale avec forme LP <sup>S</sup> )	Salbutamol (VENTOLINE <sup>®</sup> , Gé), Terbutaline <sup>S</sup> (BRICANYL <sup>®</sup> , Gé)
<u>Agonistes d'action prolongée</u> traitement de fond de l'asthme et BPCO	Salmétérol (SEREVENT <sup>®</sup> ), Formotérol (FORADIL <sup>®</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>obstétrique</b> : menace d'accouchement prématuré (voie parentérale)</li> </ul>	
<u>Agonistes d'action brève</u>	Salbutamol (SALBUMOL <sup>®</sup> ), Terbutaline (BRICANYL <sup>®</sup> )

**Augmentation de la synthèse de neuromédiateur**

**α-méthyl-dopa**



**Mécanisme d'action:**

- α-méthyl-dopa = "pro-drug" substrat de DDC  
⇒ synthèse d'α-méthyl-dopamine et α-méthyl-noradrénaline
- α-méthyl-noradrénaline = "faux neurotransmetteur"  
ayant une affinité supérieure pour R. α<sub>2</sub>

**Site d'action et effet:** Cf. clonidine

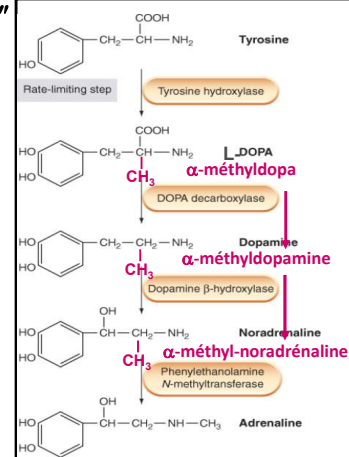
**R. α<sub>2</sub> centraux** ⇒ effet antihypertenseur central

**Indications thérapeutiques:**

**HTA (2<sup>nd</sup>e intention)**

**Effets indésirables:**

- Cf. clonidine
- + hyperprolactinémie, troubles extrapyramidaux



**Famille de transporteurs assurant la recapture neuronale des monoamines**

	NET	DAT	SERT
<b>Substrat endogène</b>	NA, Ad, dopamine	dopamine, Ad, NA	5-HT

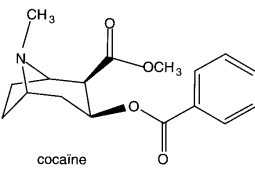
**NET: transporteur neuronal de NA**  
**DAT: transporteur neuronal de dopamine**  
**SERT: transporteur neuronal de 5-HT**

**transporteur neuronal de recapture des monoamines**


SLC6 monoamine transporters  
DAT, NET, SERT

### Inhibiteurs non sélectifs du transporteur NET (1)

**Cocaïne**



cocaïne



*feuille de coca*

**Mécanisme d'action :** inhibition de NET, DAT et SERT  
 ⇒ ↑ NA, dopamine, 5-HT dans fente synaptique

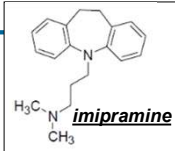
**Effets :**

- **centraux** : - ↑ NA ⇒ stimulation de la vigilance, euphorie  
 - ↑ DA ⇒ tolérance, forte dépendance
- **cardiovasculaires** : ↑ NA ⇒ tachycardie, hypertension, arythmies mortelles

### Inhibiteurs non sélectifs du transporteur NET (2)

**Imipramine et analogues tricycliques**

*Cf. cours 5-HT*



**imipramine**

**Mécanisme d'action :**

- inhibition de NET et SERT ⇒ ↑ NA, 5-HT dans fente synaptique  
 affinité différente selon molécules Ex: Imipramine (NET = SERT)  
 Désipramine (NET>SERT)
- +/- effets réceptoriels variables selon molécules :  
 effets sur R. muscariniques, α-adrénérqiques et/ou H<sub>1</sub>...

**Indications thérapeutiques :** états dépressifs  
 (voies orale, parentérale) Imipramine (TOFRANIL®), Désipramine (PERTOFRAN®)...

**Effets indésirables :**

- antagonisme muscarinique : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles oculaires
- antagonisme adrénérqique : hypotension orthostatique
- antagonisme histaminérqique : sédation
- troubles psychiatriques, troubles sexuels, toxicité cardiaque

### Inhibiteurs non sélectifs du transporteur NET (3)

**Venlafaxine (EFFEXOR®), Milnacipran (IXEL®), Duloxétine (CYMBALTA®)**

- inhibition de NET et SERT
- antidépresseurs non tricycliques

**Bupropion (ZYBAN®)**

- inhibition de DAT et NET
- aide au sevrage tabagique

### Substrats exogènes non sélectifs du transporteur NET

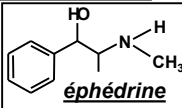
**Ephédrine, Pseudoéphédrine, Tyramine, amphétamines et dérivés**

Mécanisme d'action : inversion du fonctionnement de NET, DAT, SERT  
+ inhibition du VMAT et MAO


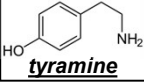
⇒ ↑ NA, dopamine, 5-HT dans fente synaptique

Effets :

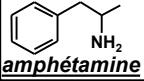
- périphériques adrénérqiques (tachycardie, ↗ PA, bronchodilatation)
- centraux : - psychostimulant (stimulation de la vigilance, euphorie)
- anorexie
- tolérance, forte dépendance



éphédrine


tyramine



amphétamine

Indications thérapeutiques :

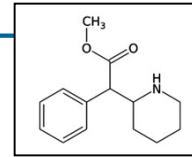
- ORL : Éphédrine (RHINO-SULFURYL®)  
Pseudoéphédrine (ACTIFED®) (voie orale) } congestion nasale





**AUTRE SYMPATHOMIMETIQUE INDIRECT**

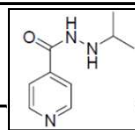
**Méthylphénidate**



**Mécanisme d'action :** Inhibiteur des transporteurs de recapture de NET, DAT  
non substrat des transporteurs et non inhibiteur du VMAT

- **Neurologie :** Méthylphénidate (RITALINE®) (voie orale) Amphétamine, liste des stupéfiants
  - narcolepsie
  - troubles de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant

**Inhibiteurs de MAO = IMAO**



**Iproniazide**

**Moclobémide, Toloxatone**

**Mécanisme d'action:**

inhibiteur irréversible non sélectif

inhibiteur réversible sélectif MAO-A

**Effets:**

↑ NA, 5-HT, dopamine

↑ NA, 5-HT

**Indications thérapeutiques:**

états dépressifs majeurs

Iproniazide (MARSILID®)  
nombreux effets indésirables

Moclobémide (MOCLAMINE®),  
Toloxatone (HUMORYL®)

### Inhibiteurs de COMT



**Entacapone, Tolcapone** *Cf. cours dopamine*

Mécanisme d'action: inhibition réversible de COMT

Effets: ↑ **NA, dopamine dans fente synaptique**

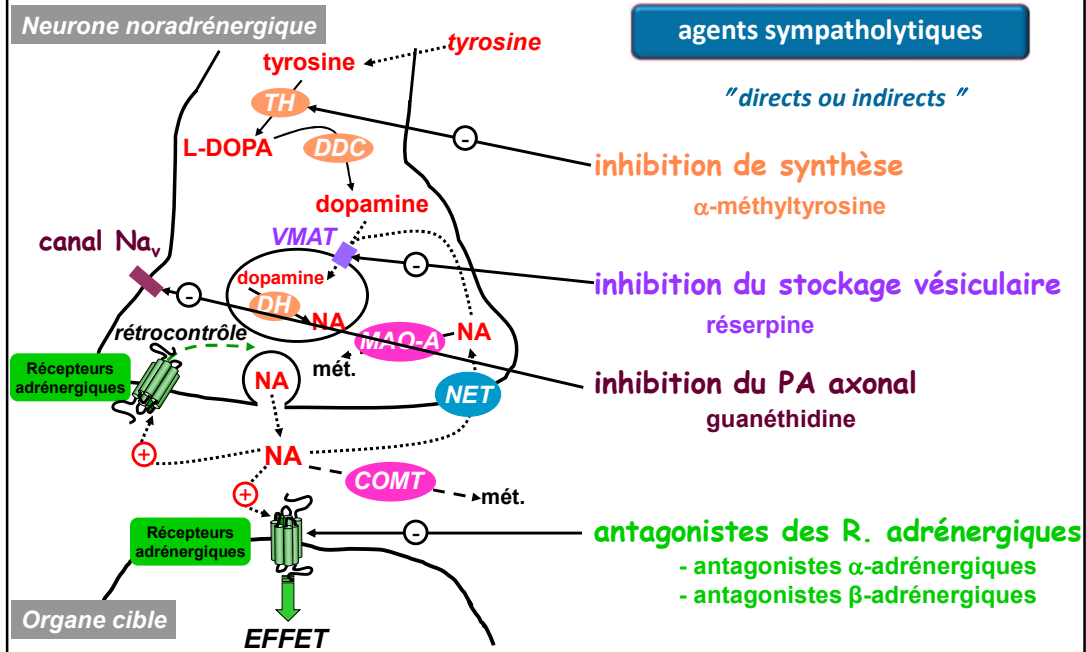
- effets périphériques + centraux
- passage de BHE : tolcapone > entacapone

Indications thérapeutiques: **Maladie de Parkinson**

**pour restaurer transmission dopaminergique**

Tolcapone (TASMAR®), Entacapone (COMTAN®)

### Diminution de la transmission noradrénérgerique



### Antagonistes $\alpha_1/\alpha_2$ -adrénérqiques

**Phénoxybenzamine**

Propriétés pharmacologiques : non sélectif, antagoniste irréversible (alkylation du récepteur)

Utilisation : outil pharmacologique

**Alcaloïdes de l'ergot de seigle**

Propriétés pharmacologiques :

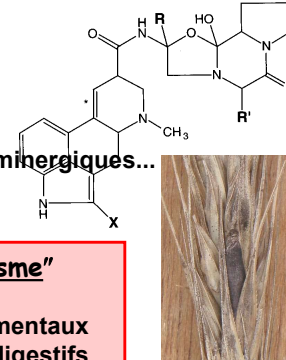
- affinité pour les R.  $\alpha$ -adrénérqiques, sérotoninérqiques, dopaminérqiques...
- propriétés complexes : antagonistes et/ou agonistes partiels

Indication thérapeutique : crise de migraine

*Utilisation limitée* : ergotamine (GYNERGENE® CAFEINE), Dihydroergotamine (DIERGOSPRAY®)

**"ergotisme"**

- troubles mentaux
- troubles digestifs
- signes gangréneux



*Claviceps purpurea*

**Phentolamine**

Propriétés pharmacologiques : sélectif des R.  $\alpha$ -adrénérqiques, antagoniste réversible

Utilisation : outil pharmacologique

### Antagonistes $\alpha_1$ -adrénérqiques

**Prazosine, Alfuzocine, Doxazocine, Tamsulosine, Térzosine, Silodosine**

Propriétés pharmacologiques :

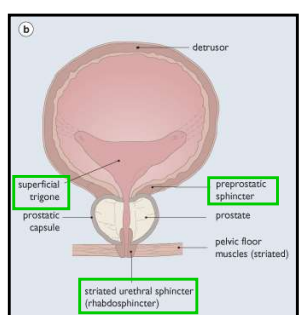
- antagonistes réversibles, sélectifs des R.  $\alpha_1$ -adrénérqiques
- Alfuzocine, Doxazocine, Tamsulosine, Térzosine, Silodosine: sélectivité pour un sous-type de R.  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ) ?

Site d'action et effets : **R.  $\alpha_1$  musculaires lisses**

- **vaisseaux** :  $\Downarrow$  effets du tonus OS vasoconstricteur  
 $\Rightarrow \Downarrow$  RVP  $\Rightarrow \Downarrow$  PA
- **vessie** : relaxation du trigone et sphincter  
 $\Rightarrow$  facilitation de la miction

Indications thérapeutiques :

- **cardiovasculaires** : - HTA  
 - syndrome de Raynaud } Prazosine (MINIPRESS®)
- **urologie** : troubles mictionnels liés à hypertrophie bénigne de la prostate  
 Prazosine (MINIPRESS®), Alfuzocine (XATRAL®), Doxazocine (ZOXAN®), Silodosine (UROREC®, SILODYX®), Tamsulosine (JOSIR®, MECIR®), Térzosine (DYSALF®)



### Antagonistes $\alpha_2$ -adrénergiques

**Yohimbine** = alcaloïde naturel


Propriétés pharmacologiques :  
 antagoniste réversible, sélectif des R.  $\alpha_2$ -adrénergiques  
 + antagoniste des R. sérotoninergiques

Site d'action et effets :

- effet central : effet hypertenseur
- effet périphérique : dilatation du corps caverneux

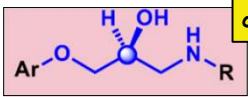
Indications thérapeutiques :

- urologie : insuffisance érectile (YOCORAL®)

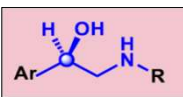


Rauwolfia  
serpentina

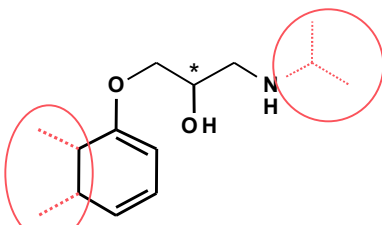
### Antagonistes $\beta$ -adrénergiques : 2 familles chimiques



cf. UE17, Pr A Hamze

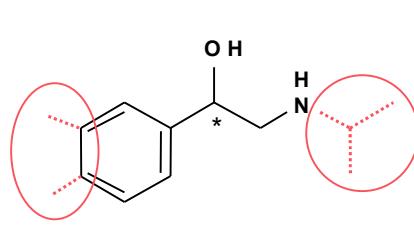


**aryloxypropanolamines**



PROPRANOLOL  
ATENOLOL ...

**phényléthanolamines**



SOTALOL  
LABETALOL ...

substituants variables

DCI : suffixe  
« OLOL »

DCI : suffixe  
« ALOL »

## Antagonistes $\beta$ -adrénergiques (1)

**Propranolol, Aténolol, Carvédilol, Nébivolol...**

Propriétés pharmacologiques :

- antagonistes **compétitifs**, **réversibles** des R.  $\beta$ -adrénergiques
- **propriété distinctive** : **sélectivité  $\beta_1$  versus  $\beta_2$**

		<i>propranolol</i>	<i>nébivolol</i>	<i>timolol</i>
K <sub>i</sub> (nM)	$\beta_1$	2,8	4	5,4
	$\beta_2$	0,5	310	0,2
<b>ratio (K<sub>i</sub> <math>\beta_2</math>) / (K<sub>i</sub> <math>\beta_1</math>)</b>		<b>0,2</b>	<b>77,5</b>	<b>0,04</b>

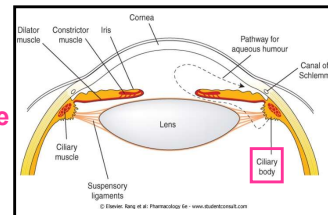
D'après IUPHAR. <http://www.guidetopharmacology.org/>

- antagonistes non sélectifs  $\beta_1 / \beta_2$  *ex: propranolol ...*
- antagonistes sélectifs  $\beta_1$  dits "**cardiosélectifs**" *ex: nébivolol ...*
- antagonistes sélectifs  $\beta_2$  *ex: timolol...*

## Antagonistes $\beta$ -adrénergiques (2)

Sites d'action et effets :

- **Effets antagonistes  $\beta_1$**  : - **cardiaques**: effets inotropes, chronotropes négatifs;  
↘ travail cardiaque  
 - ↘ **sécrétion de rénine**
- **Effets antagonistes  $\beta_2$**  : - **bronchoconstriction**  
 - **vasoconstriction**  
 - **hypoglycémie**  
 - ↘ **sécrétion humeur aqueuse**



Indications thérapeutiques :

- **cardiovasculaires** : - HTA  
 - insuffisance coronarienne  
 - insuffisance cardiaque  
 - troubles du rythme d'origine sympathique

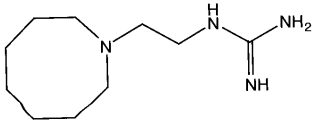
Propranolol (AVLOCARDYL®), Aténolol (TENORMINE®), Carvédilol (KREDEX®), Nébivolol (NEBILOX®).

↻ **intérêt des cardiosélectifs pour limiter effets indésirables  $\beta_2$**

- **ophtalmologie** : **glaucome à angle ouvert**  
 Timolol (TIMOPTOL®), Cartéolol (CARTEOL®) ... (*collyre*)
- **autres** : - manifestations de l'hyperthyroïdie (tachycardie, tremblements)  
 - situations anxiogènes, tremblements  
 - **traitement de fond de la migraine**

### Inhibition du potentiel d'action des fibres OS post-ganglionnaires

**Guanéthidine**



Mécanisme d'action :

transportée dans terminaison nerveuse OS par NET  
 ⇒ **inhibition du canal Na<sub>v</sub>** par liaison sur un site intracellulaire

Site d'action et effets :

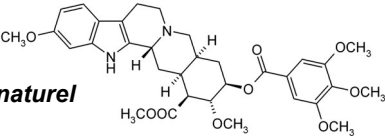
**effets périphériques** : vasodilatation, bradycardie, troubles digestifs


Utilisation : outil expérimental

### Inhibition du transporteur VMAT

**Résérpine**

*alcaloïde naturel*





*Rauwolfia serpentina*

Mécanisme d'action : **inhibition du VMAT**

⇒ inhibition du stockage vésiculaire de NA  
 ⇒ dégradation de NA par MAO  
 ⇒ déplétion en NA dans terminaison nerveuse

**effet non sélectif sur la transmission noradrénergique !**

Site d'action et effets : **effets biphasiques**

**effets à long terme** : - périphériques : effet antihypertenseur  
 - centraux : dépression, effets parkinsoniens

Utilisation : - **intérêt historique** (antipsychotique, antihypertenseur)  
 - outil expérimental : déplétion en catécholamines, modèle de dépression  
 - seule utilisation thérapeutique : HTA, en association avec diurétique thiazidique (TENSIONORME®)

**Transmission (nor)adrénérqique : nombreuses cibles thérapeutiques**

**cardiovasculaire**

**obstétrique**

**ophtalmologie**

**ORL**

**pneumologie**

**psychiatrie**

**urologie**