

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)adrénérgiques

1-1- Voies (nor)adrénérgiques centrales

1-2- Voies noradrénérgiques périphériques

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

3- Diversité des récepteurs adrénérgiques et des effets (nor)adrénérgiques

4- Augmentation des transmissions (nor)adrénérgiques

4-1- Agonistes des R. adrénérgiques

4.1.1 catécholamines endogènes

4.1.2 agonistes des R. α -adrénérgiques

4.1.3 agonistes des R. β -adrénérgiques

4-2- Autres possibilités pour augmenter la transmission noradrénérgique

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)adrénérgiques

5-1- Antagonistes des R. adrénérgiques

5.1.1 antagonistes des récepteurs α -adrénérgiques

5.1.2 antagonistes des récepteurs β -adrénérgiques

5-2- Autres possibilités pour diminuer la transmission noradrénérgique

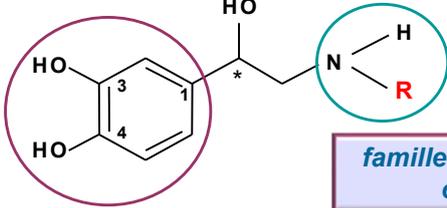
5.2.1 inhibition de la synthèse de NA

5.2.2 inhibition du stockage vésiculaire de NA

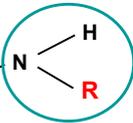
5.2.3 inhibition des fibres sympathiques post-ganglionnaires

INTRODUCTION

catécholamines



Structure



Méiateur

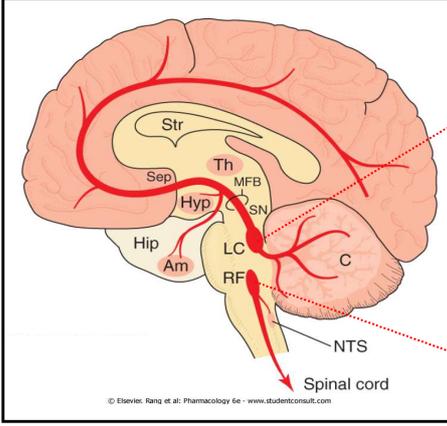
famille des amines biogènes ou monoamines

noradrénaline <i>(norépinéphrine)</i>	R = H	neuroméiateur (SNC et SNP)
adrénaline <i>(épinéphrine)</i>	R = CH₃	neuroméiateur (SNC) hormone (médullo-surrénale)

SNC : système nerveux central ; SNP : système nerveux périphérique

Voies (nor)adrénérqiques centrales

Adrénaline et Noradrénaline = neuroméiateurs du SNC



Corps cellulaires des neurones (nor)adrénérqiques 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 noradrénargiques périphériques

cf. cours UE2A
 «SN Végétatif»

Système nerveux sympathique

© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

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

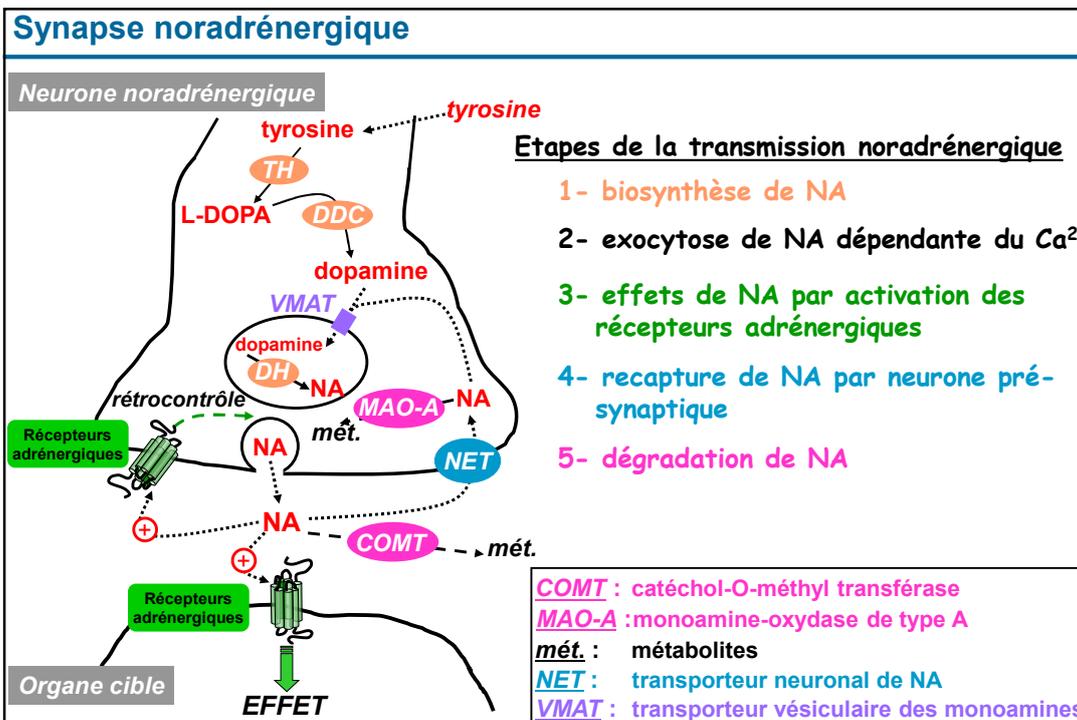
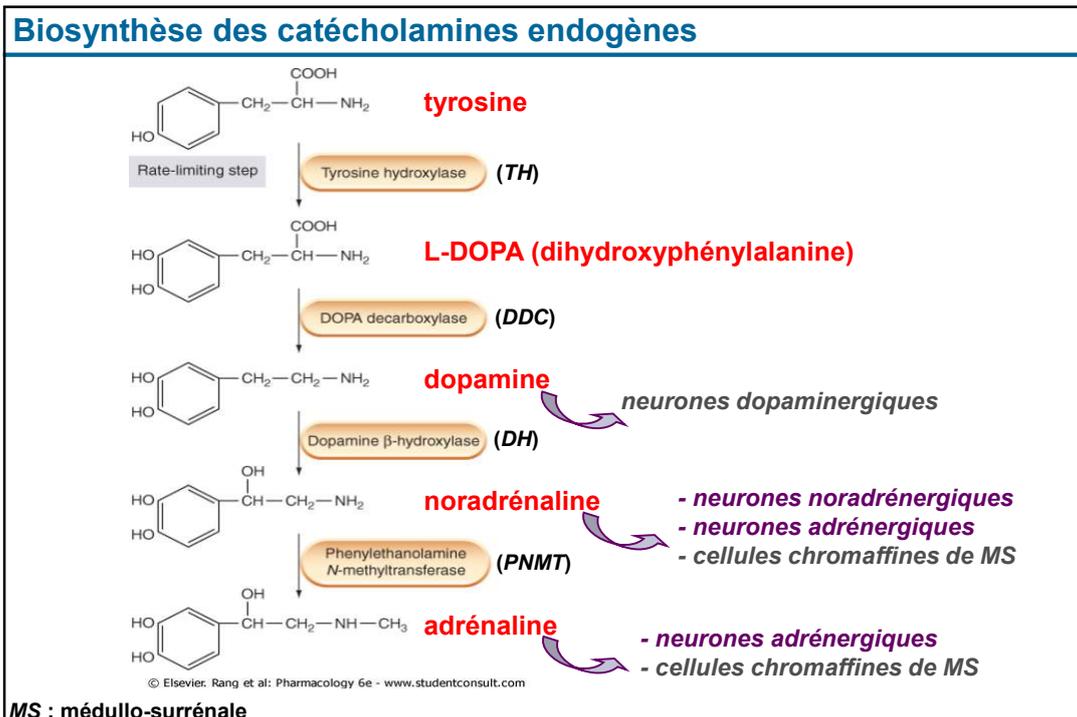
- innervée par 1 neurone pré-ganglionnaire
- assimilée à 1 ganglion sympathique

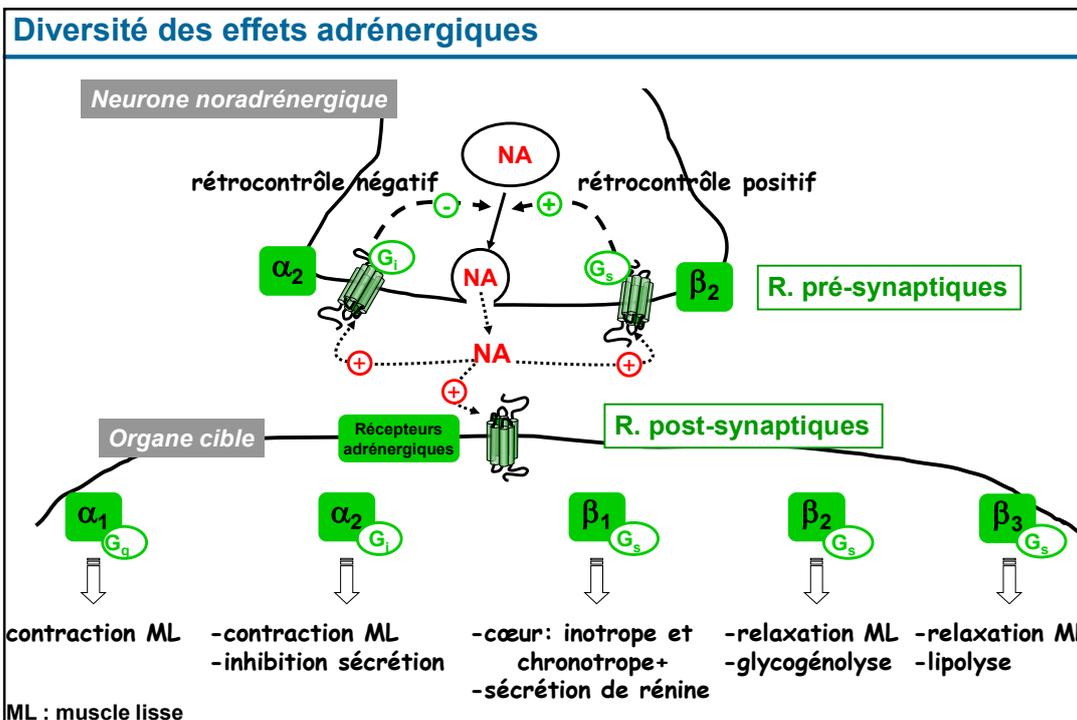
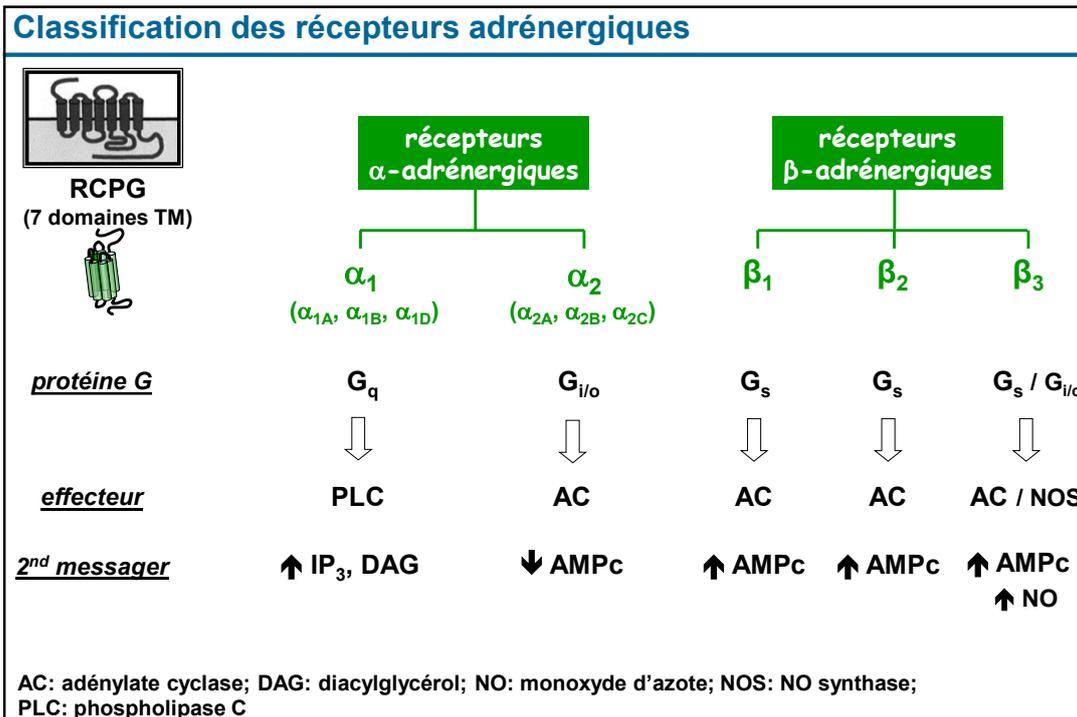
Médiateurs du système nerveux sympathique

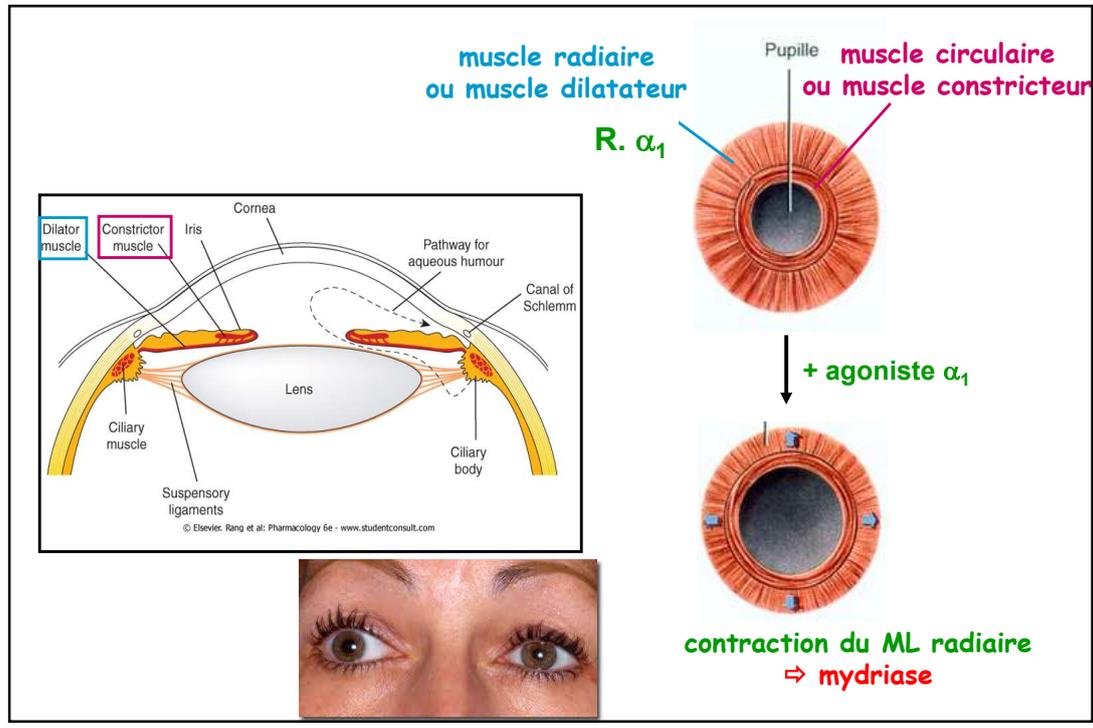
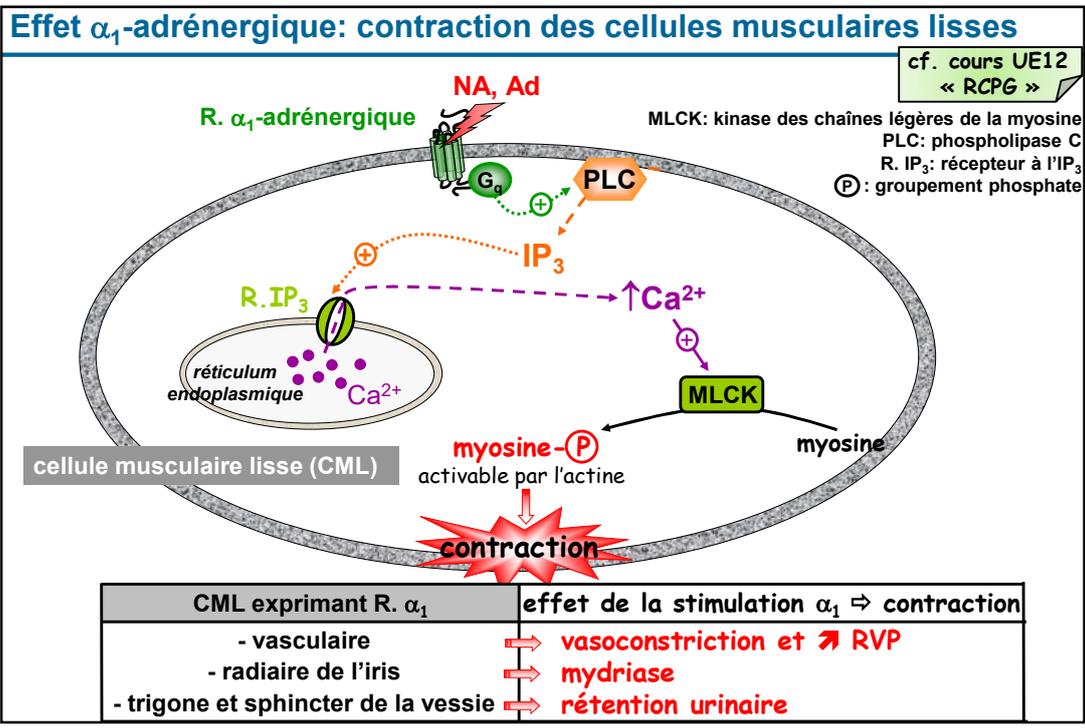
- ✓ **Acétylcholine (ACh)** = neuroméiateur au niveau des ganglions sympathiques
- ✓ **Noradrénaline (NA)** = neuroméiateur des fibres post-ganglionnaires sympathiques
 1 exception : ACh libérée par fibres sympathiques innervant les glandes sudoripares
- ✓ **Adrénaline** = hormone sécrétée par la médullo-surrénale

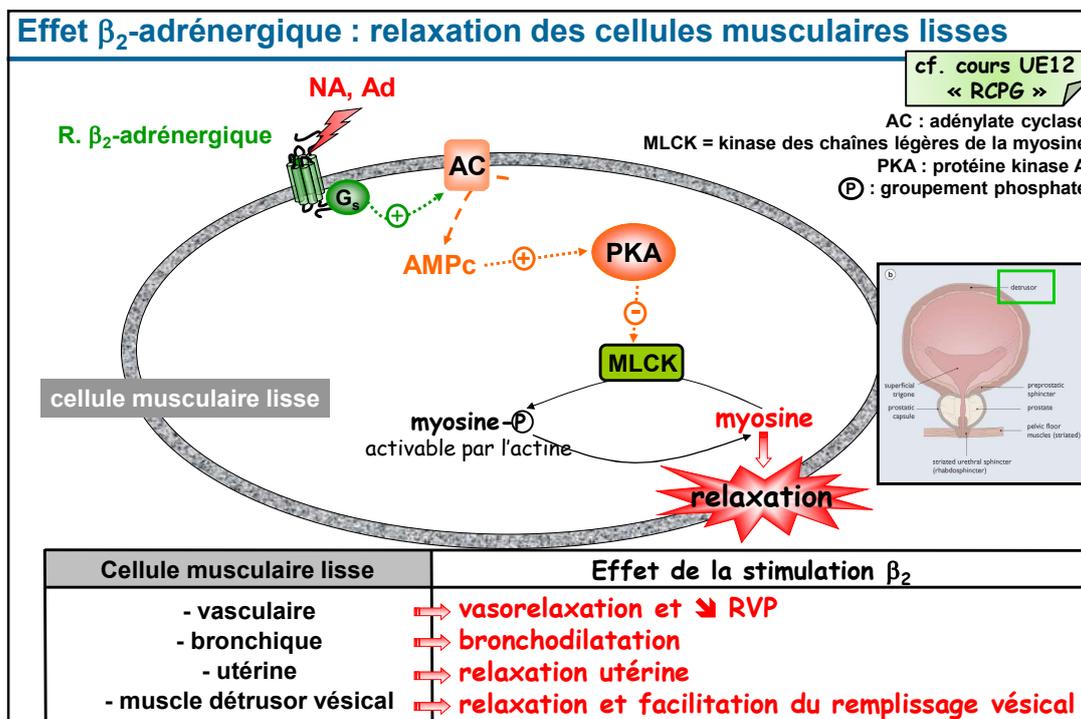
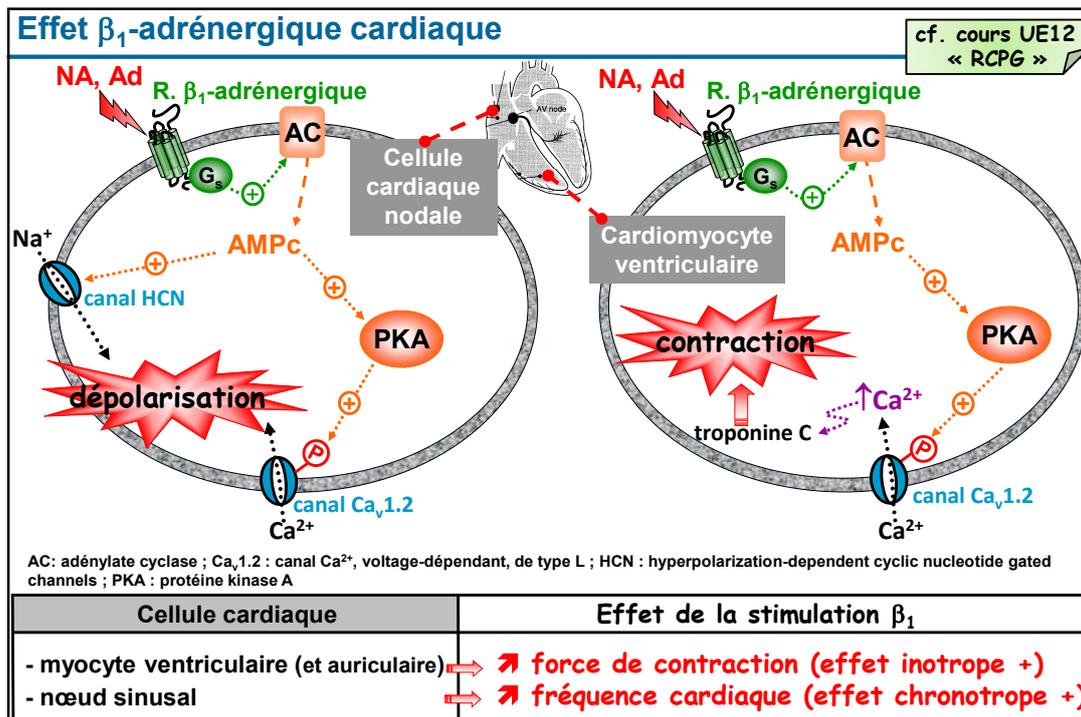
nic: R. nicotiniques
 mus: R. muscariniques

D'après Rang and Dale's Pharmacology. 2007.



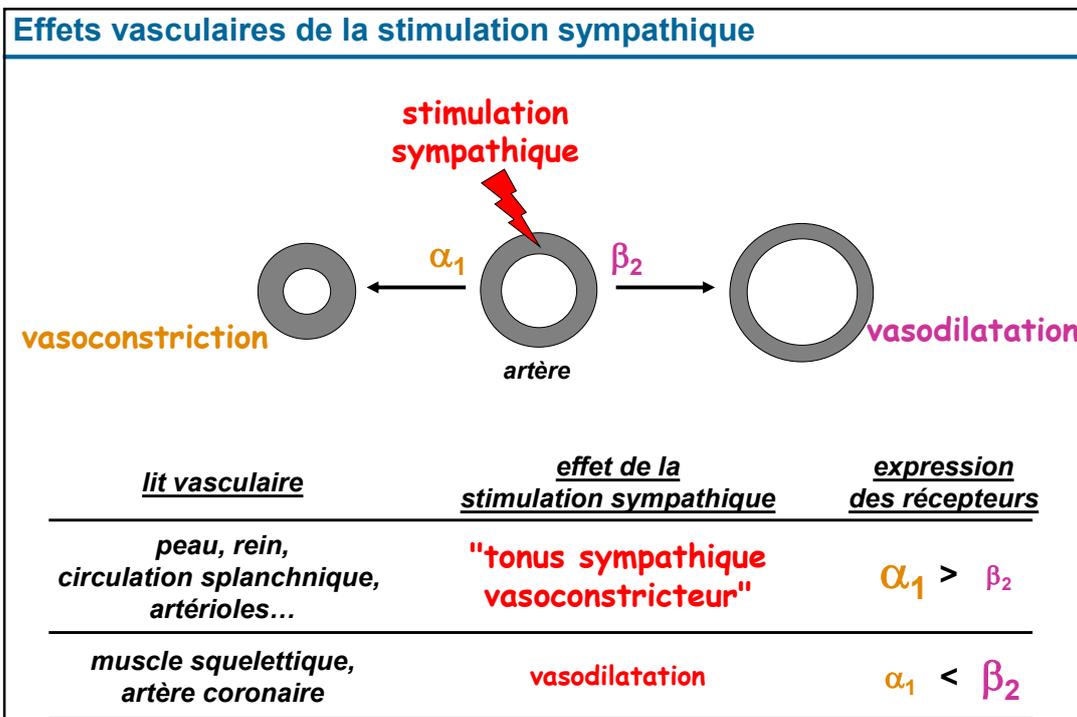


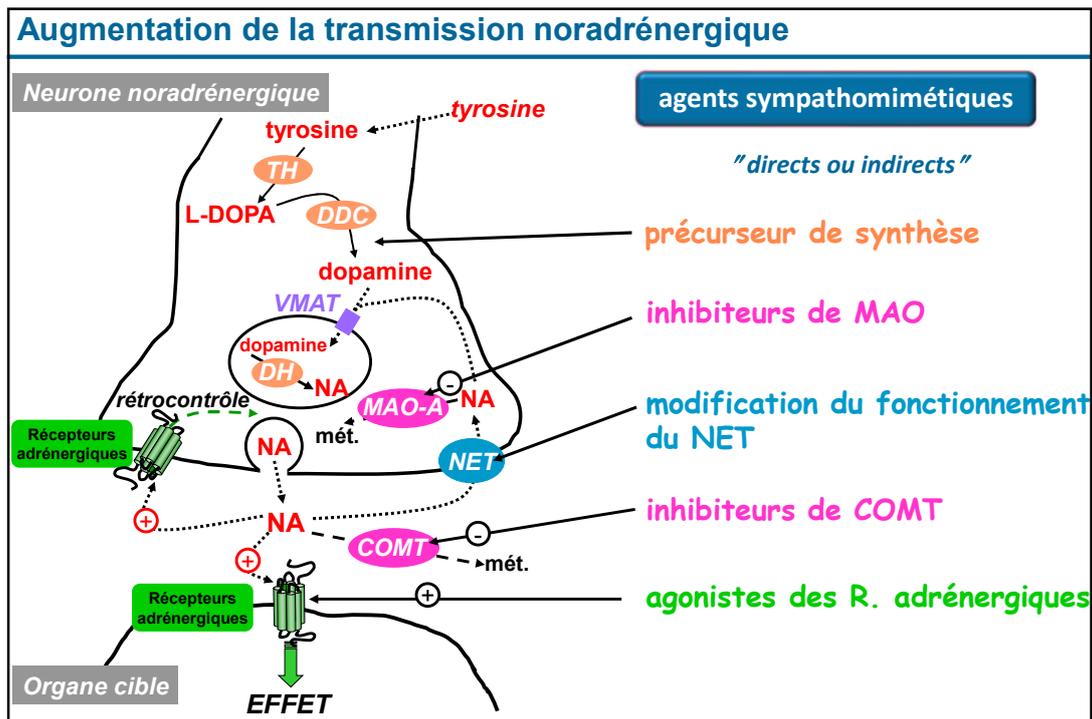




Effets de la stimulation sympathique

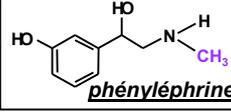
	<u>localisation cellulaire</u>	<u>récepteur</u>	<u>effet</u>
	ML radiaire corps ciliaires	α_1 $\alpha_2 < \beta_2$	contraction: mydriase sécrétion d'humeur aqueuse: ↓ par α_2 , ↑ par β_2
	g. salivaires	α, β	salivation
	ML bronchique	β_2	bronchodilatation
	ML vasculaire endothélium/ML vasculaire	α_1 β_2	vasoconstriction vasorelaxation
	nœud sinusal myocyte ventriculaire	β_1 β_1	effet chronotrope + effet inotrope +
	cellules β de Langerhans cellules α de Langerhans	α_2 β_2	↓ sécrétion d'insuline ↑ sécrétion de glucagon
	hépatocyte	β_2	glycogénolyse
	cellules juxtaglomérulaires	β_1	↑ sécrétion de rénine
	ML trigone, sphincter ML détrusor	α_1 β_2	contraction: rétention urinaire relaxation: facilitation du remplissage
	ML utérin	β_2	relaxation utérine





Catécholamines endogènes, agonistes des R. adrénergiques		
	<chem>Oc1ccc(O)c(C(O)CN)c1</chem> Noradrénaline	<chem>CN(C)Cc1ccc(O)c(O)c1</chem> Adrénaline
<u>Propriétés pharmacologiques</u>	affinité $\alpha > \beta$	affinité $\alpha = \beta$
<u>Site d'action et effet</u>	<p>R. α_1 vasculaires (+++)</p> <p>vasoconstriction ⇒ ↑ RVP (+++) ⇒ ↑ PA ⇒ bradycardie réflexe</p>	<p>R. β_1 cardiaques R α_1 et β_2 vasculaires</p> <p>effet inotrope + (+++), tachycardie, RVP ↓ à faible dose mais ↑ à dose thérapeutique ⇒ ↑ PA</p> <p>+ autres effets β: bronchodilatation, hyperglycémie, 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 α_1 -adrénergiques (1)



phényléphrine

Phényléphrine, Oxymétazoline, Naphazoline

Site d'action et effet : R. α_1 musculaires lisses ⇒ 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 α_1 -adrénergiques (2)

Modafinil

Site d'action et effet : R. α_1 au niveau des centres d'éveil cérébraux
 ⇒ 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 α_2 -adrénergiques (1)

Clonidine (CATAPRESSAN®)

Site d'action et effet : **R. α_2 centraux**
(+ R. imidazolines)

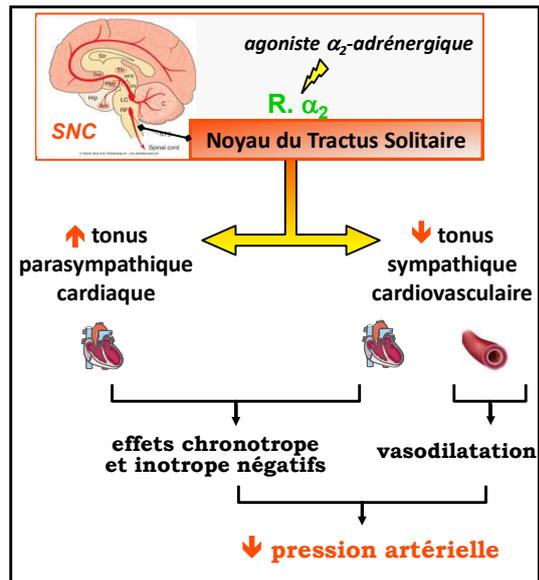
⇒ effet hypotenseur d'origine centrale

Indications thérapeutiques :

HTA (2^{de} intention)
(voie orale et parentérale)

Effets indésirables :

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



Agonistes α_2 -adrénergiques (2)

Apraclonidine, Brimonidine

Site d'action et effet :

R. α_2 des corps ciliaires oculaires

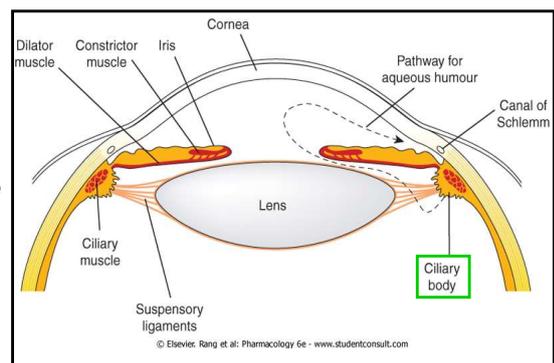
⇒ ↓ de production d'humeur aqueuse

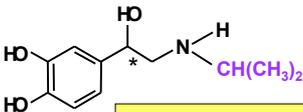
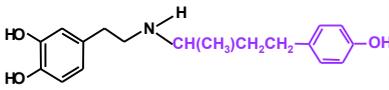
⇒ ↓ de pression intraoculaire

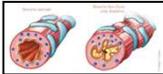
Indications thérapeutiques :

glaucome à angle ouvert

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



Agonistes des récepteurs β -adrénérqiques		
	 <p style="text-align: center;">Isoprénaline</p>	 <p style="text-align: center;">Dobutamine</p>
<u>Propriétés pharmacologiques</u>	affinité $\beta_1 = \beta_2$ agoniste β -adrénérqique	affinité $\beta_1 > \beta_2 \gg \alpha$ agoniste β_1 -adrénérqique
<u>Site d'action et effet</u>	R. β_1 cardiaques R. β_2 vasculaires effet inotrope +, tachycardie, vasodilatation \Rightarrow \uparrow du débit cardiaque et \downarrow RVP	R. β_1 cardiaques effet inotrope +, tachycardie, effet vasculaire dose-dépendant \Rightarrow \uparrow du débit cardiaque
<u>Indications thérapeutiques</u> médicaments d'urgence " tonicardiaques " (H, voie parentérale)	bradycardie sévère avec bloc auriculo-ventriculaire Isoprénaline (ISUPREL [®])	syndrome de bas débit cardiaque Dobutamine (ISUPREL [®])

Agonistes β_2 -adrénérqiques	
Salbutamol, Terbutaline, Formotérol, Salmétérol...	
<p><u>Propriétés pharmacologiques</u> : affinité $\beta_2 > \beta_1 \gg \alpha$</p> <p>classification des agonistes β_2 selon durée d'action : - brève : Salbutamol, Terbutaline... - prolongée : Formotérol, Salmétérol...</p>	
<p><u>Site d'action et effet</u> : R. β_2 musculaires lisses \Rightarrow - bronchodilatation - effet utéro-relaxant</p>	
<p><u>Indications thérapeutiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> pneumologie : maladies pulmonaires obstructives (voie inhalée)  	
<p>Agonistes d'action brève</p> <p>Salbutamol (VENTOLINE[®], Gé), Terbutaline[§] (BRICANYL[®], Gé)</p>	<p>traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> de la crise d'asthme de l'asthme aigu grave (également voie parentérale) symptomatique de BPCO de fond de l'asthme <p>(également voie orale avec forme LP[§])</p>
<p>Agonistes d'action prolongée</p> <p>Salmétérol (SEREVENT[®]), Formotérol (FORADIL[®])</p> <p>traitement de fond de l'asthme et BPCO</p>	
<ul style="list-style-type: none"> obstétrique : menace d'accouchement prématuré (voie parentérale) 	
<p>Agonistes d'action brève</p> <p>Salbutamol (SALBUMOL[®]), Terbutaline (BRICANYL[®])</p>	

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. α₂

Site d'action et effet: Cf. clonidine

R. α₂ centraux ⇒ effet antihypertenseur central

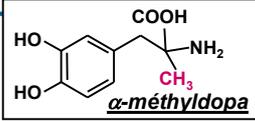
Indications thérapeutiques:

HTA (2nde intention)

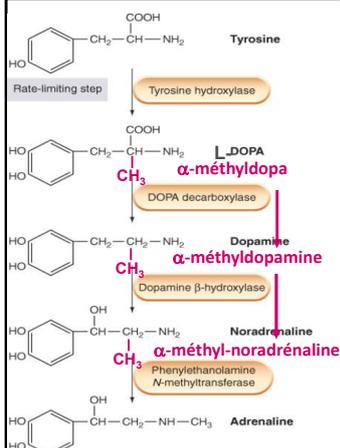
Effets indésirables:

Cf. clonidine

+ hyperprolactinémie, troubles extrapyramidaux

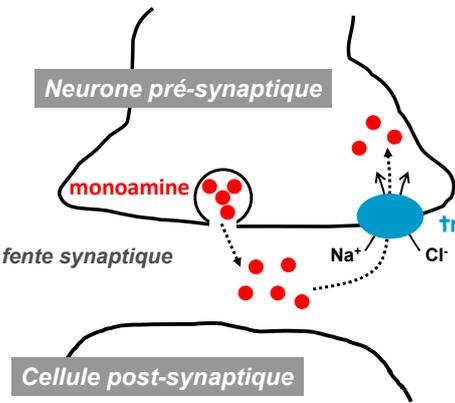


α-méthyl-dopa



Famille de transporteurs assurant la recapture neuronale des monoamines

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



Neurone pré-synaptique

monoamine

fente synaptique

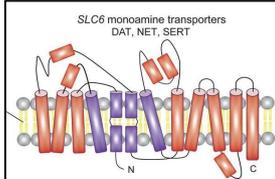
Cellule post-synaptique

transporteur neuronal de recapture des monoamines

NET: transporteur neuronal de NA

DAT: transporteur neuronal de dopamine

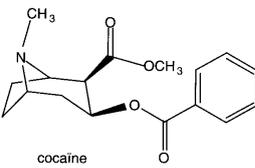
SERT: transporteur neuronal de 5-HT



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 H₁...

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

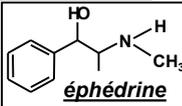
Ephédrine, Pseudoéphédrine, Tyramine, amphétamines et dérivés

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

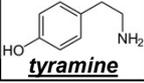
⇒ ↑ NA, dopamine, 5-HT dans fente synaptique

Effets :

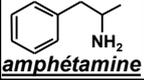
- périphériques adrénériques (tachycardie, ↗ PA, bronchodilatation)
- centraux : - psychostimulant (stimulation de la vigilance, euphorie)
- anorexie
- tolérance, forte dépendance



éphédrine

tyramine



amphétamine

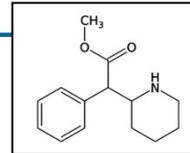
Indications thérapeutiques :

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



AUTRE SYMPATHOMIMETIQUE INDIRECT

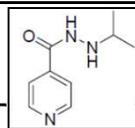
Méthylphénidate



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**

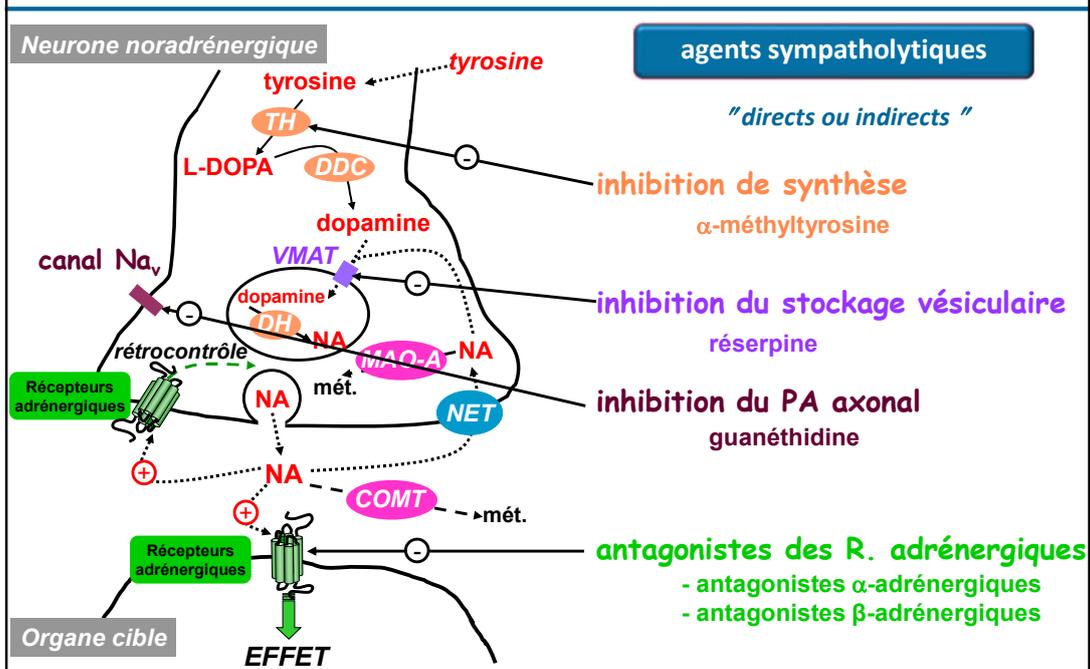
- effets périphériques + centraux
- passage de BHE : tolcapone > entacapone

Indications thérapeutiques: Maladie de Parkinson

pour restaurer transmission dopaminergique

Tolcapone (TASMAR®), Entacapone (COMTAN®)

Diminution de la transmission noradrénergique



Antagonistes α_1/α_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. α -adrénérqiques, sérotoninérqiques, dopaminérqiques...
- propriétés complexes : antagonistes et/ou agonistes partiels

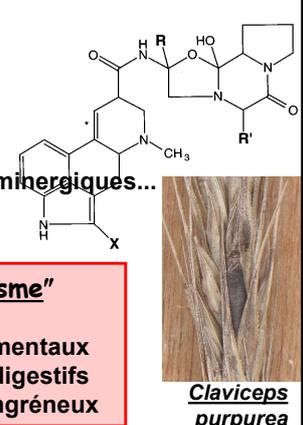
Indication thérapeutique : crise de migraine

Utilisation limitée (à l'intérieur d'un autocollant jaune)

ergotamine (GYNERGENE® CAFEINE)
 dihydroergotamine (DIERGOSPRAY®)

"ergotisme"

- troubles mentaux
- troubles digestifs
- signes gangréneux



Claviceps purpurea

Phentolamine

Propriétés pharmacologiques : sélectif des R. α -adrénérqiques, antagoniste réversible

Utilisation : outil pharmacologique

Antagonistes α_1 -adrénérqiques

Prazosine, Alfuzocine, Doxazocine, Tamsulosine, Térazosine, Silodosine

Propriétés pharmacologiques :

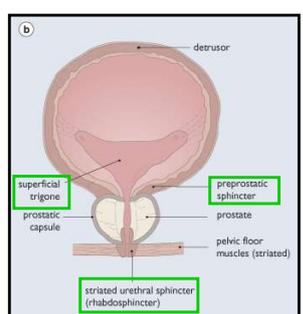
- antagonistes réversibles, sélectifs des R. α_1 -adrénérqiques
- Alfuzocine, Doxazocine, Tamsulosine, Térazosine, Silodosine: sélectivité pour un sous-type de R. α_1 (α_{1A}) ?

Site d'action et effets : R. α_1 musculaires lisses

- **vaisseaux :** ↓ effets du tonus OS vasoconstricteur
 ⇒ ↓ RVP ⇒ ↓ PA
- **vessie :** relaxation du trigone et sphincter
 ⇒ 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®), Térazosine (DYSALF®)



Antagonistes α_2 -adrénergiques

Yohimbine = alcaloïde naturel

Propriétés pharmacologiques :
 antagoniste réversible, sélectif des R. α_2 -adrénergiques
 + antagoniste des R. sérotoninergiques

Site d'action et effets :

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

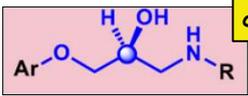
Indications thérapeutiques :

- urologie : insuffisance érectile (YOCORAL®)

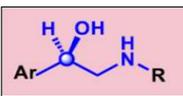


Rauwolfia
serpentina

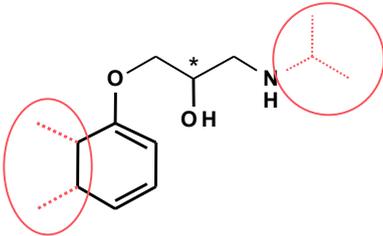
Antagonistes β -adrénergiques : 2 familles chimiques



cf. UE17, Pr A Hamze

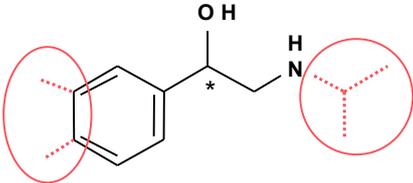


aryloxypropanolamines



PROPRANOLOL
ATENOLOL ...

phényléthanolamines



SOTALOL
LABETALOL ...

substituants variables

DCI : suffixe
« OLOL »

DCI : suffixe
« ALOL »

Antagonistes β -adrénurgiques (1)

Propranolol, Aténolol, Carvédilol, Nébivolol...

Propriétés pharmacologiques :

- antagonistes **compétitifs**, **réversibles** des R. β -adrénurgiques
- propriété distinctive : **sélectivité β_1 versus β_2**

		<i>propranolol</i>	<i>nébivolol</i>	<i>timolol</i>
K_i (nM)	β_1	2,8	4	5,4
	β_2	0,5	310	0,2
ratio ($K_i \beta_2$) / ($K_i \beta_1$)		0,2	77,5	0,04

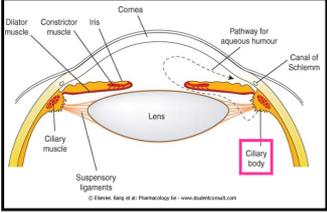
D'après IUPHAR. <http://www.guidetopharmacology.org/>

- antagonistes non sélectifs β_1 / β_2 *ex: propranolol ...*
- antagonistes sélectifs β_1 dits "**cardiosélectifs**" *ex: nébivolol ...*
- antagonistes sélectifs β_2 *ex: timolol...*

Antagonistes β -adrénurgiques (2)

Sites d'action et effets :

- **Effets antagonistes β_1** : - **cardiaques**: effets inotropes, chronotropes négatifs;
↘ travail cardiaque
- ↘ sécrétion de rénine
- **Effets antagonistes β_2** : - bronchoconstriction
 - vasoconstriction
 - hypoglycémie
 - ↘ sécrétion humeur aqueuse



Indications thérapeutiques :

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

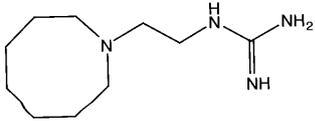
Propranolol (AVLOCARDYL®), Aténolol (TENORMINE®), Carvédilol (KREDEX®), Nébivolol (NEBILOX®).

↻ intérêt des **cardiosélectifs** pour limiter effets indésirables β_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_v par liaison sur un site intracellulaire

Site d'action et effets :

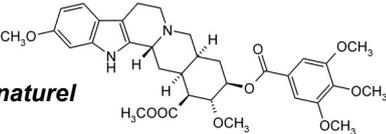
effets périphériques : vasodilatation, bradycardie, troubles digestifs

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