

ADRENERGIQUES-ANTIADRENERGIQUES

Dr Monique VINCENS

Pharmacologie Endocrinienne

UFR Denis –Diderot (site Lariboisière-St Louis)

PHARMACOLOGIE DES CATECHOLAMINES

1/ LES DIFFERENTES AMINES SYMPATHOMIMETIQUES (catécholamines)

Noradrénaline

Adrénaline

Dopamine

2/ METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Biosynthèse

Libération

Dégradation

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

via les Rc α
 Rc β
 DA

4/ AGONISTES

5/ ANTAGONISTES

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

1/ LES DIFFERENTES AMINES SYMPATHOMIMETIQUES

1/ CATECHOLAMINES NATURELLES.

DOPAMINE Rc DA

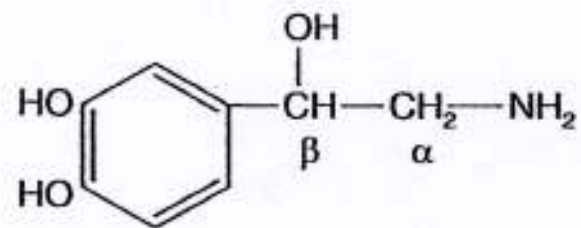
NORADRENALINE Rc α , β ,

ADRENALINE Rc α , β

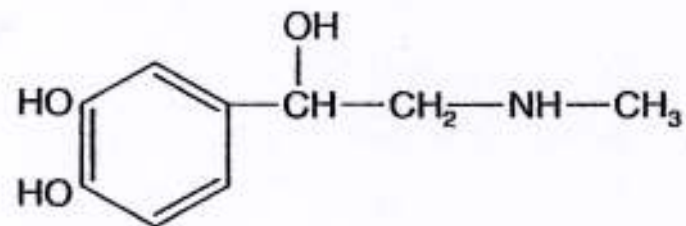
Stimulent l'ensemble des récepteurs adrénergiques

2/ AMINES DE SYNTHÈSES

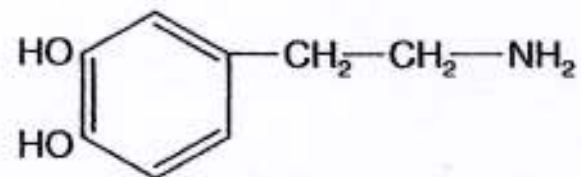
Sélectives d'un des trois types de récepteur: α , β , DA



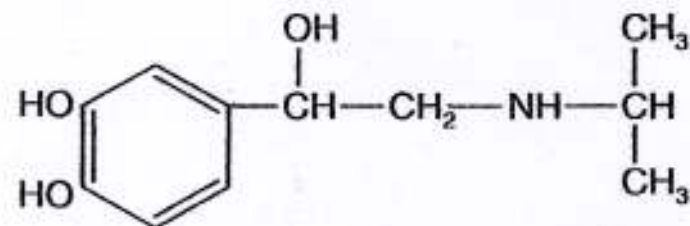
Noradrenaline



Adrenaline



Dopamine



Isoprenaline

Structures of the major catecholamines.

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

2/ METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.1. BIOSYNTHESE

2.2. LIBERATION

2.3. DEGRADATION

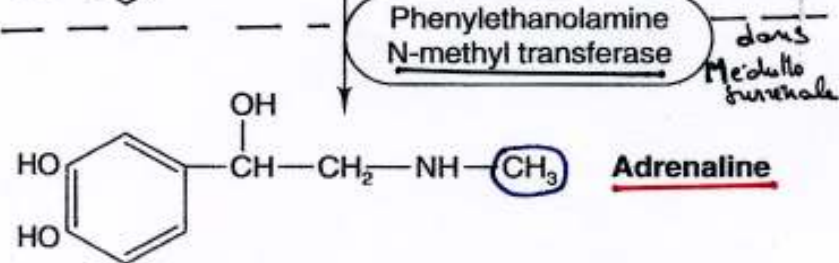
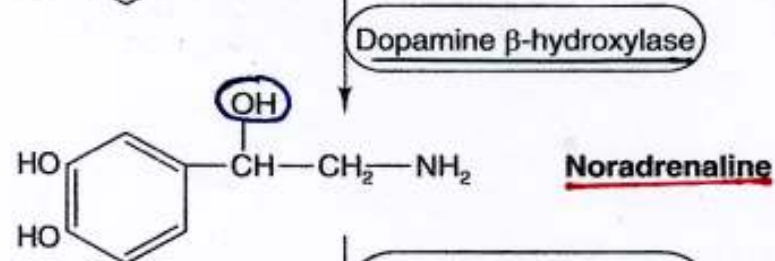
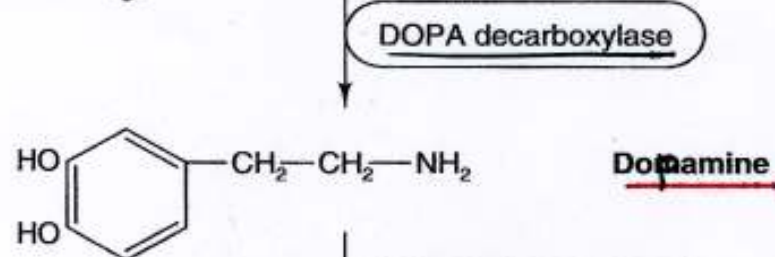
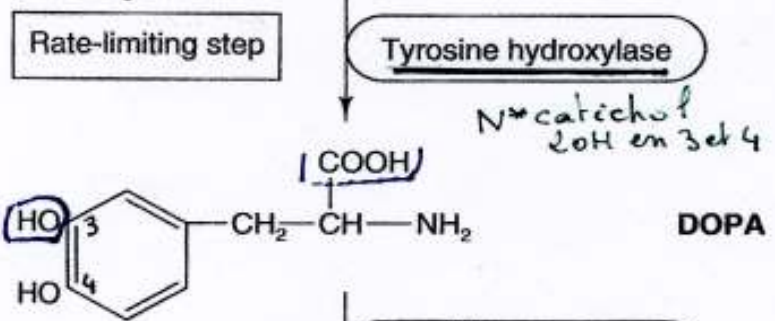
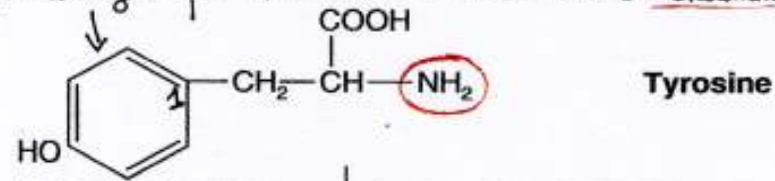
PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

2/ METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.1. BIOSYNTHESE

- dans les neurones du système sympathiques à partir de la tyrosine:
synthèse de Dopa,
puis de Dopamine
puis de Noradrénaline (NA)
- dans la médullosurrénale, synthèse d'Adrénaline à partir de NA

N = benzénique + chaîne carbonée en 3 = mohoamine



Biosynthesis of catecholamines

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

2/ METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.2. LIBERATION:

- Sous l'effet de l'influx nerveux
- les terminaisons sympathiques libèrent la NA
- la médullo surrénale libèrent NA et A
- Dans la fente synaptique NA /A vont soit:
 - atteindre les Rc pour produire leurs effets physiologiques
 - être recaptées
 - être dégradées

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

2/ METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.3. DEGRADATION

2 enzymes interviennent dans la dégradation des catécholamines:

La COMT (catéchol-oxyméthyltransférase) (extraneuronale)

catalyse la méthylation d'un des 2 atomes d'oxygène du N*
catéchol

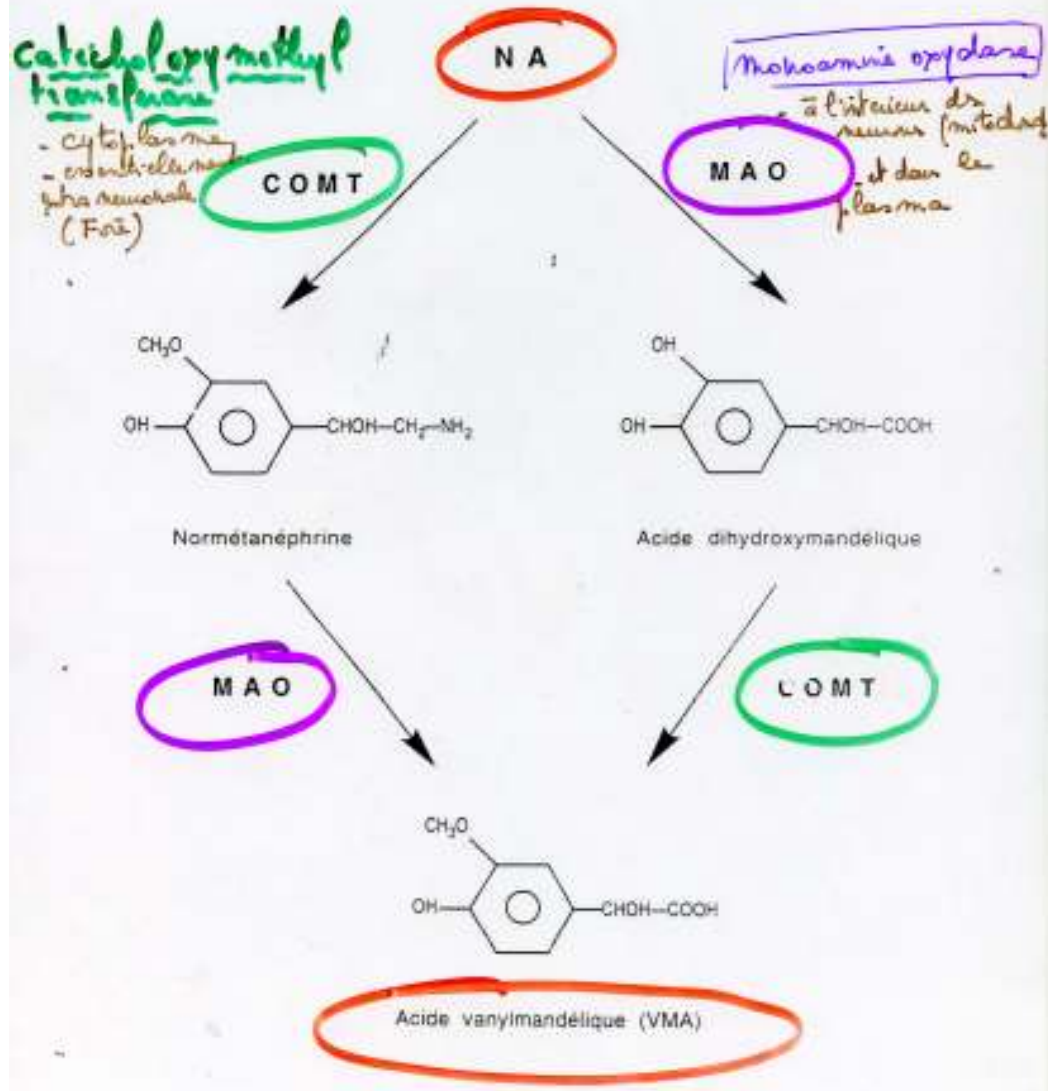
La MAO (monoamine oxydase) (neuronale et plasmatique)

catalyse la désamination oxydative des monoamines: A, NA, DA,
sérotonine

transforme l'amine en aldéhyde



TABLEAU II
Processus de dégradation de la noradrénaline



PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

1/ Stimulation des récepteurs α et β :

Effets périphériques

Effets centraux

2/ Stimulation des récepteurs Dopaminergiques

Effets périphériques

Effets centraux

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.1. STIMULATION DES R_c α

3.1.1. EFFETS PERIPHERIQUES

3.1.2. EFFETS CENTRAUX

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.1. STIMULATION DES R_c α

STIMULATION DES RECEPTEURS α (α_1 , α_2)

- R_c postsynaptiques = α_1
- R_c présynaptiques = α_2

- Effets Périphériques
- Effets Centraux

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.1. STIMULATION DES Rc α

3.1.1. EFFETS PERIPHERIQUES

a. Via les Rc α_1 post synaptiques:

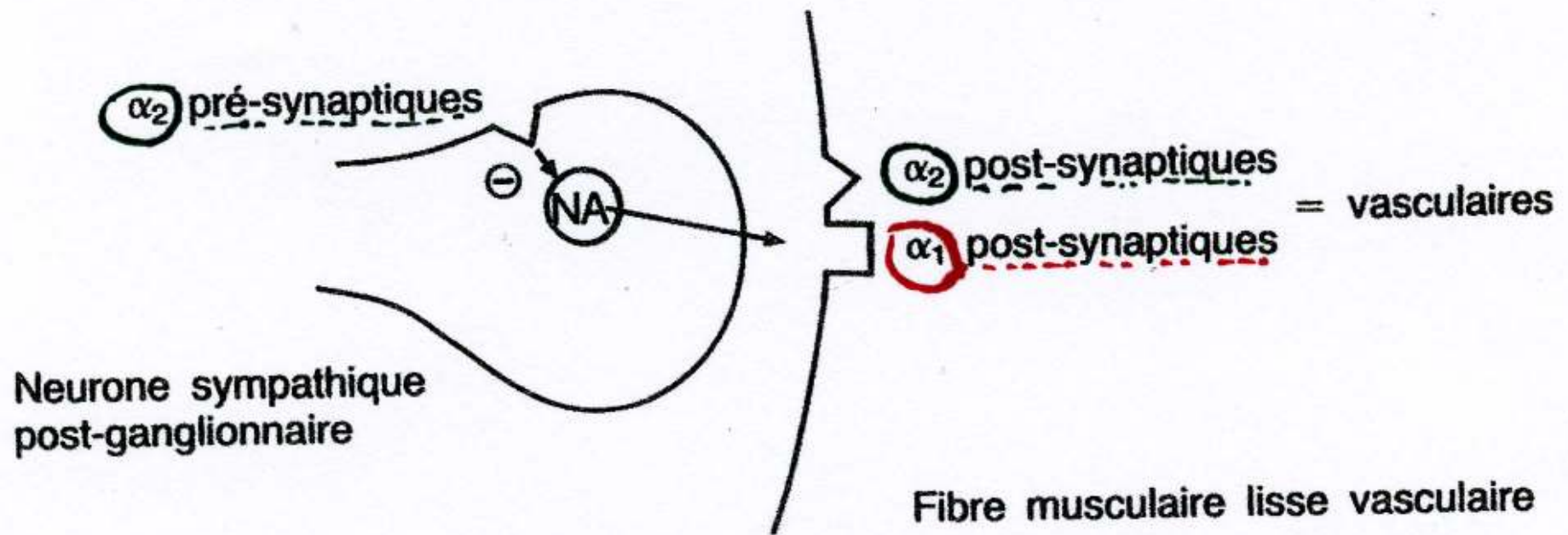
- . Vasoconstriction
- . Contraction des bronches
- . Contraction du sphincter uretral
- . Contraction utérine
- . Mydriase

b. Via les Rc α_2 présynaptiques:

diminution de libération de NA

quelques Rc α_2 postsynaptiques :

agrégation plaquettaire



3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.1. STIMULATION DES Rc α

3.1.2. EFFETS CENTRAUX

Au niveau central la NA ++ sur humeur,

Si NA augmentée dans fente synaptique= effet antidépresseur

Via les Rc α_2 **présynaptiques**

inhibition de la libération de NA (donc diminution dans la fente synaptique)

.effets: -hypotenseur

-sédatif

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

STIMULATION DES Rc α_1 (α_1 et α_2)

• PERIPHERIE

1/ α_1 postsynaptique

- .constriction muscles lisses

- Vaisseau
- Bronches
- Utérus
- Sphincter urethral

- . Mydriase

2/ α_2 présynaptique ++

diminution de libération de NA

α_2 postsynaptique

aggrégation plaquettaire

• CENTRAL

1/ α_1 postsynaptique

- Diminution du sommeil
- Augmentation de vigilance

2/ α_2 présynaptique

diminution de libération de NA

-effet hypotenseur
sédatif

3/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.2. STIMULATION DES Rc β

STIMULATION DES RECEPTEURS β ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ selon localisation sur les organes

-Effets périphériques

- Effets centraux

3.EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.2. STIMULATION DES R_c β

3.2.1. EFFETS PERIPHERIQUES

β_1 coeur

- I^+ contractilité
- C^+ N cardiaque
- D^+ conduction AV
- B excitabilité

β_2

- Vasodilatation
- Bronchodilatation
- relâchement de utérus (diminution des contractions)
- .- Diminution de Kaliémie (par augmentation de captation de K⁺)

β_3 augmentation de lipolyse et thermogénèse

3.EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.2. STIMULATION DES Rc β

3.2.2. EFFETS CENTRAUX

Rc β_2

Effet antidépresseur +++

3.EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

3.3. STIMULATION DES Rc Dopamine (DA)

5 types de Rc DA (DA₁ à DA₅)

– -Effets périphériques

– - Effets centraux

3.3. STIMULATION DES Rc Dopamine (DA)

3.3.1. EFFETS PERIPHERIQUES

a/ FAIBLE DOSE: stimulation des Rc DA

Dilatation des vaisseaux : (D_1) - rein

- » - mésentère
- » - coronaire (diminution de TA)
- » - cérébraux

Diminution de réabsorption tubulaire de Na^+ (D_2)

Diminution de libération de rénine et aldostérone

Inhibition de motilité gastro-duodénale (diminution de sécrétion de motiline)

Nausées et vomissements: (stimulation de zone chémoréceptrice)

b/ FORTE DOSE (IV): Stimulation des Rc DA, α , β

3.3. STIMULATION DES Rc Dopamine (DA)

3.3.2. EFFETS CENTRAUX

3 voies DA au niveau central:

Nigrostriatal: motricité

Mesocortical: humeur

Tubéroinfundibulaire: neuroendocrinologie (PRL)

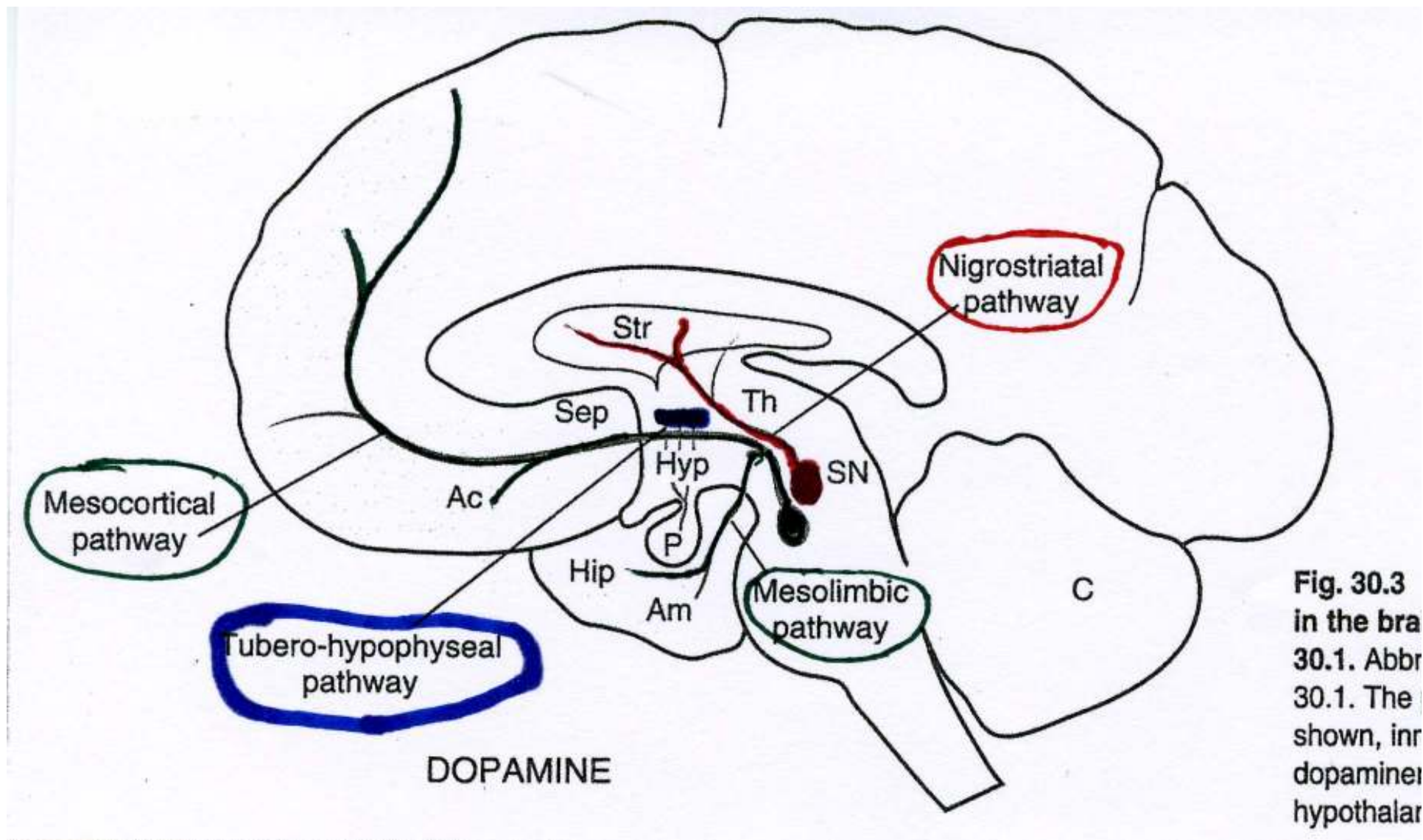


Fig. 30.3
 in the bra
 30.1. Abbr
 30.1. The
 shown, irr
 dopamine
 hypothalar

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

STIMULATION DES Rc DA

- **PERIPHERIE**

- 1/Faible dose: Rc DA1
- . Vaisseaux= VD (Rc D1):
 - Mésentère
 - Rein
 - Coronaire
 - Cérébral
- Rein:
 - réabsorption tubulaire de Na⁺
 - rénine[↓] et aldostérone
 - ↑D mobilité intestinale
 - Nausées et vomissements
 - (stimulation de zone chémoréceptrice)
- 2/ Forte dose (IV)
 - Effets sur Rc α et β

CENTRAL

3 voies dopaminergiques

-Mésocorticale: humeur

-Nigrostriée: motricité

- tubéroinfundibulaire:
neuroendocrinologie
(Prolactine)

MEDICAMENTS QUI AGISSENT VIA LES Rc NA et A

- 1/ VIA LES Rc NA et ADRENERGIQUES α
 - .médicaments agonistes des Rc α_1 et α_2 :
 - .médicaments antagonistes des Rc α_1 et α_2 :
- 2/ VIA LES Rc NA et ADRENERGIQUES β
 - .médicaments agonistes des Rc $\beta_1, \beta_2, \beta_3$
 - .médicaments antagonistes des Rc $\beta_1, \beta_2, \beta_3$

4. AGONISTES

4.1. AGONISTES DES R_c α

4.2. AGONISTES DES R_c β

4.3. AGONISTES DES R_c DA

4.1. AGONISTES DES Rc α ($\alpha+$)

4.1.1. Médicaments agonistes des Rc α_1 (α_1^+):

a/ Effets périphériques

b/ Effets centraux

4.1.2. Médicaments agonistes des Rc α_2 (α_2^+):

a/ Effets périphériques

b/ Effets centraux

4.1. AGONISTES DES Rc α

($\alpha +$)

4.1.1. Médicaments agonistes des Rc α_1 (α_1^+):

a/ Effets périphériques

Effet vasoconstricteur:

- .Traitement de hypotension (orthostatique) ex: mal neuro dégénératives (midodrine: GUTRON*)
- . Traitement de migraine:
 - ergotamine: GYNERGENE CAFEINE*
 - dihydroergotamine:SEGLOR*
- . Inhibition de la diffusion des anesthésiques locaux
- . Traitement de congestion nasale:

Contracturant du muscle uterin:

- .post-partum :-méthylergométrine:METHERGIN*

Mydriatique:

- Phényléphrine+tropicamide: MYDRIASERT* (collyre)

4.1. AGONISTES DES Rc α

4.1.1. Médicaments agonistes des Rc α_1 (α_1^+):

b/ Effets centraux:

- augmentation de vigilance +++

Adrafinil: OLMIFON*,

psychotonique, stimule vigilance, diminue besoin de sommeil

mais effets 2aires+++, agitation, agressivité, excitation

Modafinil: MODIODAL*

traitement : hypersomnie idiopathique
narcolepsie

4.1. AGONISTES DES Rc α

4.1.2. Médicaments agonistes des Rc α_2 (α_2^+):

a/ périphériques:

- α_2 post synaptiques, effet VC
- α_2 présynaptique, en diminuant la libération des catécholamines, annule l'effet α_2 post synaptique

4.1. AGONISTES DES Rc α

4.1.2. Médicaments agonistes des Rc α_2 (α_2^+):

b/ centraux

- Diminution de libération de NA au niveau des centres de régulation de TA= Hypotenseurs centraux

- Méthyldopa: ALDOMET*
- Clonidine: CATAPRESSAN*
- Guanfacine: ESTULIC*
- Rilmenidine: HYPERIUM*

Effets 2aires++: risque d'état dépressif (les α_2^- , sont des AD)
Si arrêt brutal , effet rebond risque d'HTA++

Clonidine utilisée dans syndrome de sevrage aux morphiniques

INDICATION DES AGONISTES DES R_c α EN THERAPEUTIQUE

- **AGONISTES DES R_c α₁**

- **Périphériques**

- **Utilisation de l'effet V C**

- Hypotension
- Migraine
- Augmente effet des anesthésiques locaux

- **Effet contracturant utérin:**

- **. Après la délivrance**

Effet mydriatique (collyre)

- **Central:**

- + vigilance
- sommeil

- **AGONISTES DES R_c α₂**

- **Périphériques**

- **Diminution de libération de NA**

- **Central:**

hypotenseur

4.2. AGONISTES DES Rc β

4.2.1. Agonistes β_1

4.2.2. Agonistes β_2

4.2.3. Agonistes β_3

4.2.4. Agonistes mixtes $\beta_1 + \beta_2$

4.2. AGONISTES DES Rc β

4.2.1. Agonistes β_1

Effet cardiaque

Dobutamine: Dobutrex*

TT de Insuffisance cardiaque aigue
utilisé en perfusion en milieu hospitalier

4.2. AGONISTES DES Rc β

4.2.2. Agonistes β_2

a/EFFET PERIPHERIQUE:

- Asthme
 - Salbutamol: VENTOLINE*
 - Terbutaline: BRICANYL*
 - Fenoterol: BEROTEC*
- Menace d'accouchement prématuré:
 - Salbutamol: SALBUMOL*

b/ EFFET CENTRAL:

- Antidépresseur

4.2. AGONISTES DES Rc β

4.2.3. Agonistes β_3

en cours d'étude dans obésité

4.2.4. Agonistes mixtes $\beta_1 + \beta_2$

Isoprénaline: Isuprel*

dans bradycardie, ,BAV, choc

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME ADRENERGIQUE

STIMULATION DES R_c $\beta_1, \beta_2, \beta_3$

PERIPHERIE

β_1 postsynaptique

Cœur: I+, C+, D+, B+= QC+

β_2 postsynaptique

relâchement muscles lisses

- Vaisseau
- Bronches
- Utérus
- Sphincter urethral

β_3 présynaptique

diminution de libération de NA

β_3 postsynaptique

Augmentation lipolyse (TA blanc)

Augmentation thermogénèse (TA brun)

CENTRAL

β_2 effet antidépresseur

5. ANTAGONISTES

5.1. ANTAGONISTES DES R_c α

5.2. ANTAGONISTES DES R_c β

5.3. ANTAGONISTES DES R_c DA

5. ANTAGONISTES

5.1. ANTAGONISTES DES R_c α

5.1.1. ANTAGONISTES DES R_c α_1

a/ EFFET PERIPHERIQUES:

- » Diminution de VC, donc diminution de TA par vasodilatation
- » Relâchement des muscles lisses et des sphincters

– Indications vasculaires:

- Prazosine: MINIPRESS*: traitement, - de HTA

- » - Insuffisance cardiaque
- » - Syndrome de Raynaud

- Urapidil: EUPRESSYL*

- Indications urologiques:

- Alfuzosine: XATRAL*; traitement des signes fonctionnels de adénome de prostate

b/ EFFET CENTRAL:

- **Sédation**

5. ANTAGONISTES

5.1. ANTAGONISTES DES R_c α

5.1.2. ANTAGONISTES DES R_c α_2

a/ EFFETS PERIPHERIQUES: α_2 -présynaptiques

- Yohimbine: YOHIMBINE*: traitement de - impuissance
- hypotension orthostatique

b/ EFFETS CENTRAUX: α_2 -présynaptiques

Antidépresseur

- Miansérine:ATHYMIL*
- Mirtazapine: NORSET*

INDICATION DES ANTAGONISTES DES Rc α EN THERAPEUTIQUE

- Rc α_1^-

- Périphériques

- . Vasculaires=VD

- Hypertension artérielle
 - Insuffisance cardiaque
 - Syndrome de Raynaud

- . Urologiques

- Adénome prostate

- . Central

- Sédatif

- Rc α_2^-

- Central

- antidépresseur

- impuissance

- hypotension orthostatique

5. ANTAGONISTES

5.2. ANTAGONISTES DES $R_c \beta$

5.2.1. PROPRIETES COMMUNES AUX ANTAGONISTES DES $R_c \beta$

5.2.2. PROPRIETES PARTICULIERES DES ANTAGONISTES DES $R_c \beta$

5. ANTAGONISTES

5.2. ANTAGONISTES DES R_c β

5.2.1. PROPRIETES COMMUNES AUX ANTAGONISTES DES R_c β

EFFETS CARDIOVASCULAIRES:

- Cœur:**
- ralentissement du cœur
 - antiarythmique
 - diminution du travail du cœur et des besoins en oxygène (traitement de angor)

Diminution de TA

- par :
- diminution du débit cardiaque
 - inhibition de sécrétion de rénine
 - diminution du tonus sympathique central

5. ANTAGONISTES

5.2. ANTAGONISTES DES Rc β

5.2.2. PROPRIETES PARTICULIERES DES ANTAGONISTES DES Rc β

a/ Activité sympatomimétique intrinsèque (ASI)

(activité β etamimétique faible)

2/ Certains sont plus ou moins sélectifs des Rc β_1 ou β_2

β -cardiosélectifs, si spécifique du Rc β_1

β -nonsélectifs, si bloquent $\beta_1 + \beta_2$

3/ Certains ont une activité anesthésique locale, dit stabilisant de membrane

4/ Propranolol: effet inhibiteur sur desiodation de T_4 en T_3

INDICATION DES ANTAGONISTES DES R_c β EN THERAPEUTIQUE

- **CARDIOVASCULAIRES:**
 - Angor
 - Hypertension artérielle
 - Antiarythmique
 - » **mais contre indication:**
 - » **- BAV**
 - » **- bradycardie**

récapitulatif cardiovasculaire des sympathomimétiques

les effets cardiovasculaires des sympathomimétiques sont résumés dans le tableau suivant.

	<i>Effet α (vaisseaux des organes et des muscles)</i>	<i>β_1 (cœur)</i>	<i>β_2 (vaisseaux des muscles)</i>	<i>DA (vaisseaux rénaux et mésentériques)</i>
Noradrénaline et sympathomimétiques indirects	+	+	0	0
Adrénaline	+	+	+	0
Dopamine	+	+	0	+
Agonistes dopa- minergiques	0	0	0	+
Isoprénaline*	0	+	+	0
Dobutamine*	0	+	$\pm$	0
Salbutamol*	0	$\pm$	+	0
Phényléphrine*	+	0	0	0