

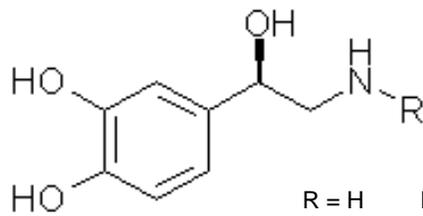
## La transmission noradrénergique

---

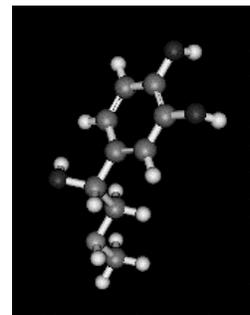
- Introduction
- Synthèse
  - Synthèse
  - Transport vésiculaire
  - Exocytose
- Dégradation
- Régulation
- Les récepteurs/cascades signalétiques
- Transmission noradrénergique /SNC

## Noradrénaline/adrénaline: Structure

---



R = H    Noradrénaline  
R = CH<sub>3</sub>    Adrénaline



### Adrénaline/épinéphrine

- Neuromédiateur du SNC
- Hormone médullosurrénale

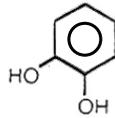
### Noradrénaline/Norépinéphrine

- Neuromédiateur du SNC
- Neuromédiateur postganglionnaire sympathique
- Précurseur métabolique de l'adrénaline

## Catécholamines

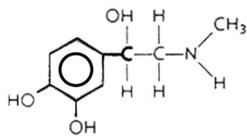
---

Molécules caractérisées par la présence d'un noyau catéchol  
(1 noyau benzène + 2 substitués OH)

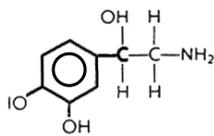


Catéchol

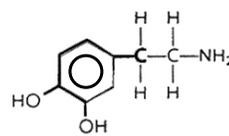
La structure de ces NT est très similaire car ils sont synthétisés par une voie de synthèse commune



Adrénaline



Noradrénaline

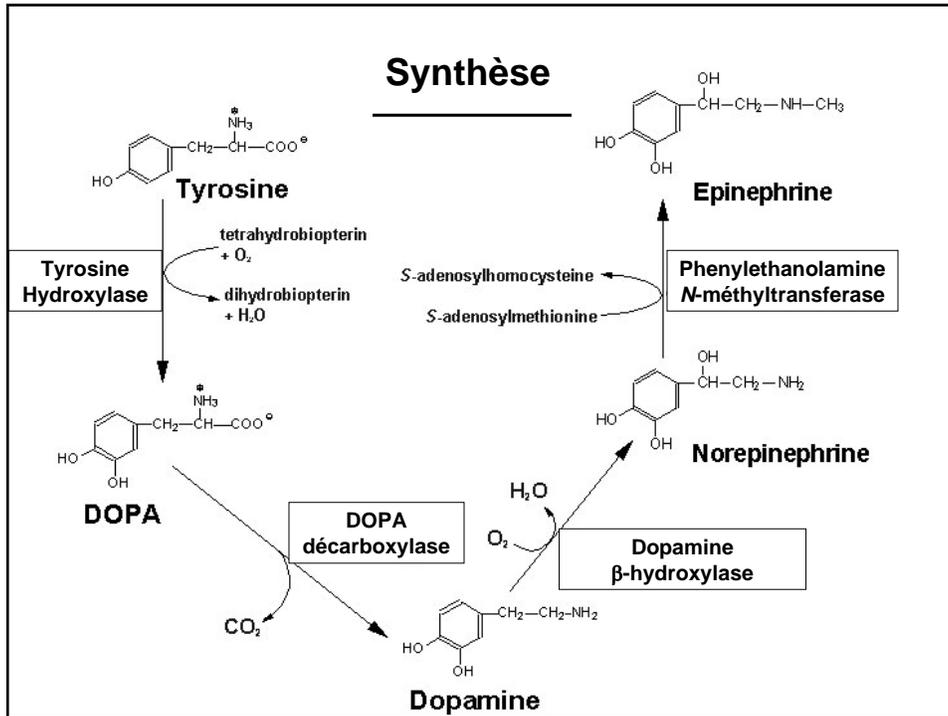


Dopamine

## La transmission noradrénergique

---

- **Introduction**
- **Synthèse**
  - Synthèse
  - Transport vésiculaire
  - Exocytose
- **Dégradation**
- **Régulation**
- **Les récepteurs/cascades signalétiques**
- **Transmission noradrénergique /SNC**



**Synthèse**

**Synthèse**

**Précurseur : l-tyrosine**

- Transportée du milieu extracellulaire par un transporteur actif
- Synthétisée par hydroxylation de la phénylalanine

**Lieu :**

- Neurones adrénergiques et noradrénergiques → neuromédiateur
- Cellules chromaffines des médullosurrénales → hormone

Nad/Ad : 1/4

## Etapes de la synthèse (1)

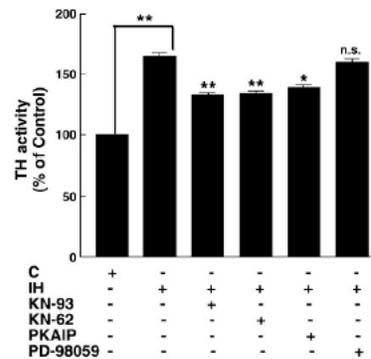
- **Hydroxylation de la L-tyrosine en dihydroxy-phénylalanine (L-DOPA)**

Enzyme responsable : Tyrosine hydroxylase – neurones catécholaminergiques et cellules chromaffines des glandes surrénales.

Étape limitante de la synthèse des catécholamines.

La tyrosine hydroxylase est une enzyme **régulée** :

- à court terme : par phosphorylation
- à long terme : par régulation de la transcription du gène (Nad/Ad)



Kumar et al. J Appl Physiol. 2003 Aug;95(2):536-44.

## Etapes de la synthèse (2)

### 2. décarboxylation de la L-DOPA en dopamine par la dopa-décarboxylase

Étape cible pharmacologique du traitement de la maladie de Parkinson (voir FARM2146 – MP. Mingeot)

Enzyme non spécifique

- Concentration de la dopamine dans les vésicules de stockage grâce à un transport actif (VMAT-1/2)

### 3. $\beta$ -hydroxylation de la dopamine en noradrénaline par la dopamine- $\beta$ -hydroxylase

Dans les vésicules de stockage

### 4. N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline

Enzyme responsable: **Phényléthanolamine N-méthyl transférase (PNMT)**

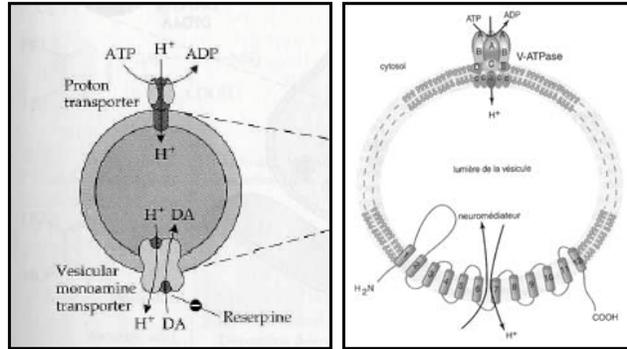
Dans le cytoplasme (diffusion passive du médiateur vers le cytoplasme) des cellules chromaffines et des neurones adrénergiques.

Re-concentration dans les vésicules de stockage (VMAT)

## Transport vésiculaire



Stockage :



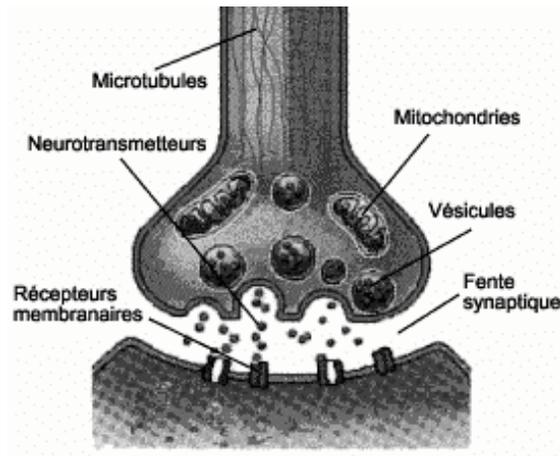
N Réserpine :

- inhibe le transport vésiculaire des mono-amines en se liant au VMAT
- la Nad s'accumule dans le cytoplasme où elle est dégradée
- → diminution des transmissions adrénrgiques

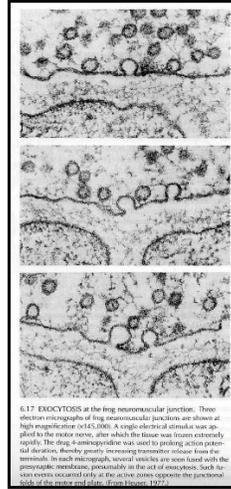
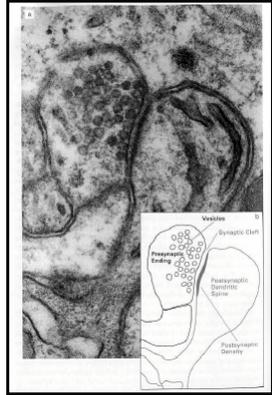
☞ entraîne aussi une déplétion en 5-HT et dopamine  
→ abandon

Landry et Gies, p269

## Exocytose



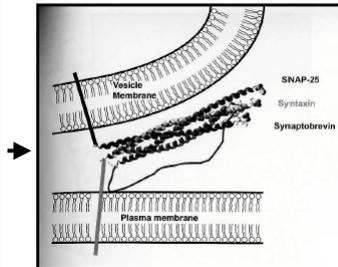
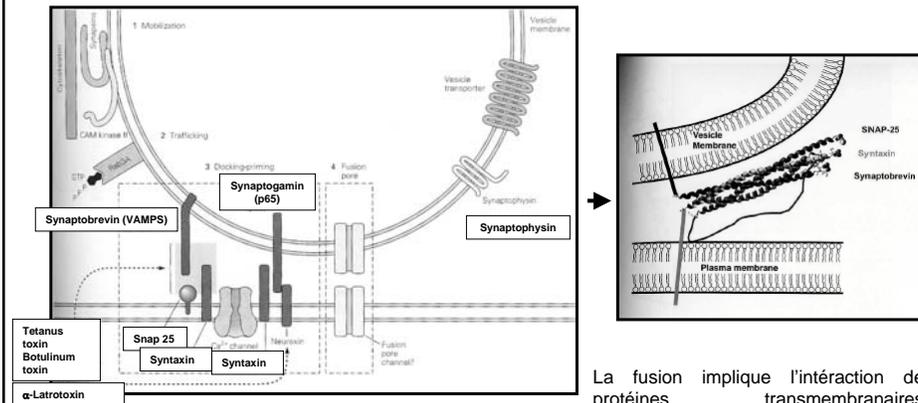
## Libération des stocks : exocytose



6.17 EXOCYTOSES at the frog neuromuscular junction. These electron micrographs of frog neuromuscular junctions are shown at high magnification (x145,000). A single electrical stimulus was applied to the motor nerve, after which the tissue was frozen extremely rapidly. The drug 4-aminopyridine was used to prolong action potential duration, thereby greatly increasing transmitter release from the terminals. In each micrograph, several vesicles are seen fused with the presynaptic membrane, particularly in the cleft of synapses. Such fusion events occurred only at the active zones opposite the junctional folds of the motor end plate. (From Hanes, 1977.)

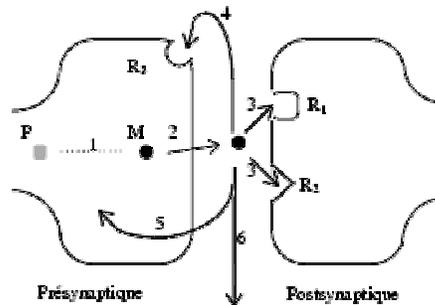
Potentiel basse fréquence  
 →  $[Ca^{2+}]$   
 → fusion membrane vésiculaire/  
 membrane axonale

## Libération des stocks : exocytose



La fusion implique l'interaction de protéines transmembranaires vésiculaires et axonales. Suite à l'augmentation de  $[Ca^{2+}]$ , les synaptogamines peuvent interagir avec d'autres protéines membranaires (Famille des SNAREs: SNAP 25, VAMP,..

## Devenir du médiateur



- M = Médiateur  
P = Précurseur  
1 = Synthèse et stockage du médiateur  
2 = Libération  
3 = Effets sur les récepteurs postsynaptiques R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>  
4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques R<sub>3</sub> qui généralement modulent la libération du médiateur lui-même  
5 = Recapture du médiateur  
6 = Diffusion ou catabolisme

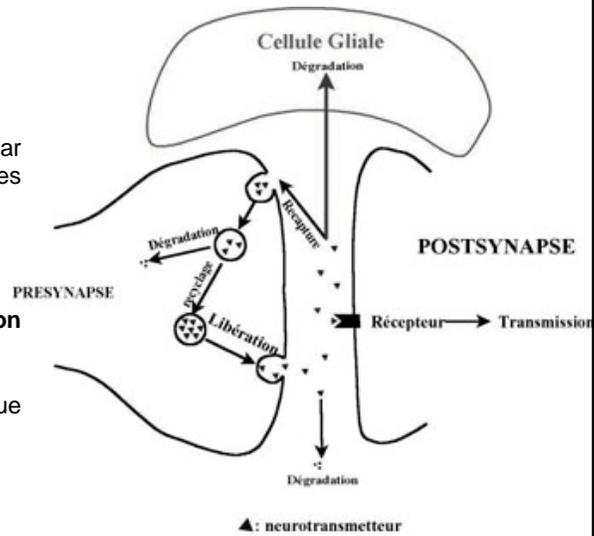
## La transmission noradrénergique

- Introduction
- Synthèse
  - Synthèse
  - Transport vésiculaire
  - Exocytose
- Dégradation
- Régulation
- Les récepteurs/cascades signalétiques
- Transmission noradrénergique /SNC

## Terminaison de l'effet

3 mécanismes:

- inactivation par **recapture** par les neurones et les cellules gliales (60 à 80%)
- recyclage
- inactivation par **dégradation enzymatique** :
  - MAO (mitochondries)
  - COMT (fente synaptique et cytosol)

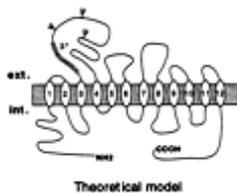


## Recapture

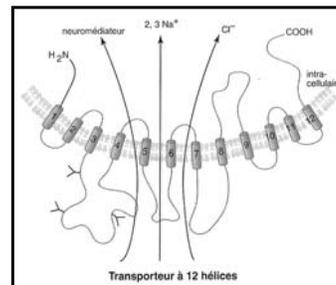
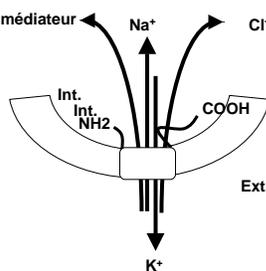
Ad/Nad sont rapidement recaptées :

- par les cellules nerveuses (uptake-1/NET)
- par des cellules non-neuronales (uptake-2)

- Reuptake 1: transporteurs à 12 hélices transmembranaires : NET



Masson et al. Pharmacol Rev. 1999;51(3):439-64.



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

# Recapture

**Table 11.2 Characteristics noradrenaline transport systems**

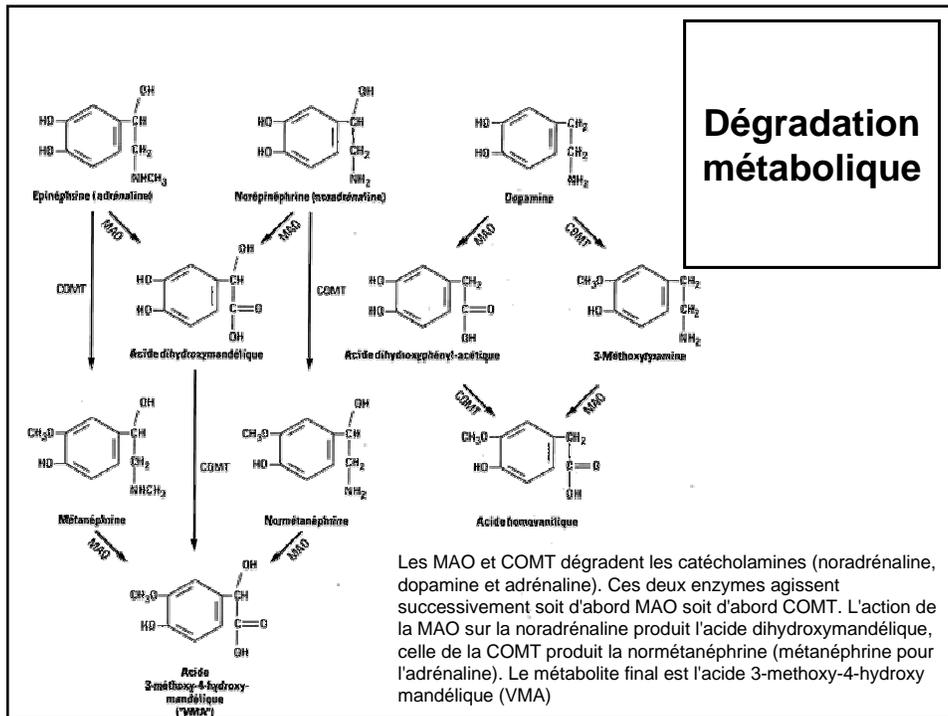
	Uptake 1 <sup>a</sup>	Uptake 2	Vesicular transporter <sup>a</sup>
Transport of noradrenaline (rat heart)			
V <sub>max</sub> (nmol/g per min)	1.2	100	
K <sub>m</sub> (μmol/l)	0.3	250	-0.2
Specificity	NA > A > ISO	A > NA > ISO	NA = A = ISO
Location	Neuronal membrane	Non-neuronal cell membrane (smooth muscle, cardiac muscle, endothelium)	Synaptic vesicle membrane
Other substrates	Methylnoradrenaline Tyramine Adrenergic neuron-blocking drugs (e.g. guanethidine)	(+)-Noradrenaline Dopamine 5-HT Histamine	Dopamine 5-HT Guanethidine MPP <sup>+</sup> (see Ch. 34)
Inhibitors	Cocaine Tricyclic antidepressants (e.g. desipramine) Phenoxybenzamine Amphetamine	Normetanephrine Steroid hormones (e.g. corticosterone) Phenoxybenzamine	Reserpine Tetrabenazine

NA, noradrenaline; A, adrenaline; ISO, isoprenaline; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; MPP<sup>+</sup>, methylphenylpyridinium.  
<sup>a</sup>Transporters corresponding to uptake 1 and vesicular transporter have been cloned and termed norepinephrine transporter (NET) and vesicular monoamine transporter (VMAT), respectively (see review by Nelson, 1998). The uptake 2 transporter has not yet been identified.



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

Rang et al. tableau 11.2



## Dégradation

- MAO : *monoamine oxydase*  
Surface membranaire des mitochondries  
Deux formes (deux gènes différents) : MAO A et MAO B  
Terminaisons nerveuses noradrénergiques, foie, épithélium intestinal



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

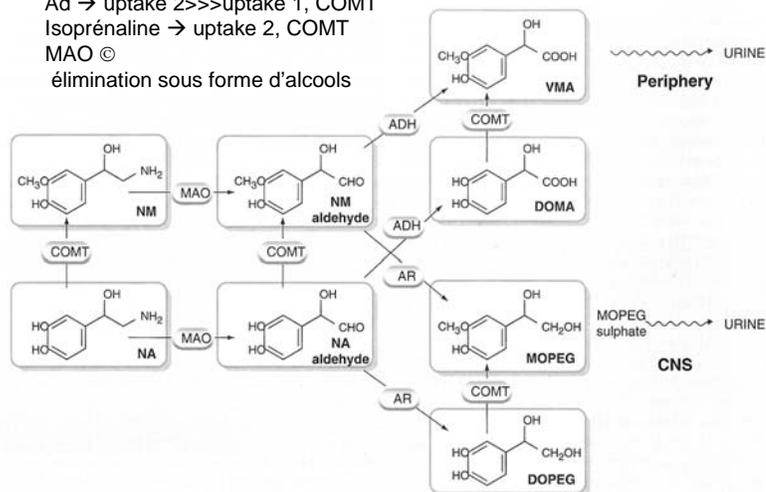
- COMT : *catechol-O-methyl transferase*  
Tissu nerveux et non nerveux  
Substrat: catécholamine ou produits déaminés (action MAO)  
Inhibiteur développé pour leur intérêt dans la maladie de Parkinson  
(administré en association avec la lévodopa et un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, pour limiter la dégradation de la lévodopa et de la dopamine).



- Aldehyde déshydrogénase
- Aldéhyde réductase → alcools

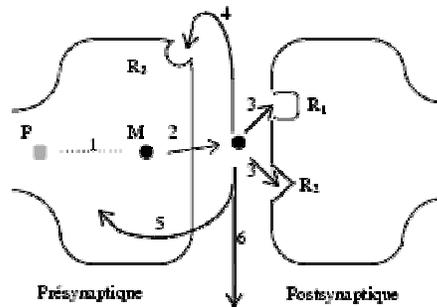
## Dégradation

En périphérie : Nad → uptake 1 >>> uptake 2, COMT  
Ad → uptake 2 >>> uptake 1, COMT  
Isoprénaline → uptake 2, COMT  
Dans le SNC : MAO ©  
élimination sous forme d'alcools



Rang et al. figure 11.4

## Devenir du médiateur



- M = Médiateur**  
**P = Précurseur**  
**1 = Synthèse et stockage du médiateur**  
**2 = Libération**  
**3 = Effets sur les récepteurs postsynaptiques R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>**  
**4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques R<sub>3</sub> qui généralement modulent la libération du médiateur lui-même**  
**5 = Recapture du médiateur**  
**6 = Diffusion ou catabolisme**

## Régulation

La noradrénaline elle-même et d'autres neurotransmetteurs modulent sa libération par les terminaisons noradrénergiques en stimulant des récepteurs présynaptiques. Certains de ces récepteurs vont stimuler la libération, d'autres au contraire vont l'inhiber.

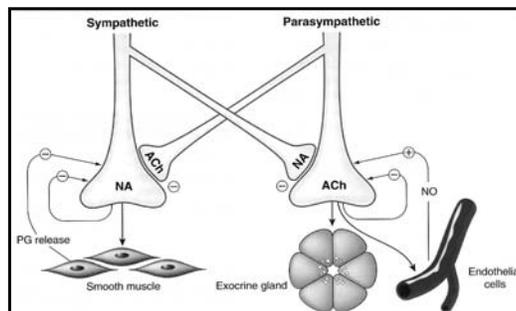
### Récepteurs pré-synaptiques:

© la libération de Noradrénaline :

- angiotensine II
- beta 2-adrénergiques

™ la libération de Noradrénaline :

- M2 (muscarinique)
- A2 (adénosine)
- alpha-2 adrénergiques
- récepteurs du neuropeptide Y
- prostaglandines E 2, du GABA, etc...



Rang et al. figure 9.4

## Modulation présynaptique

→ Interactions hétérotropiques

Plexus myentérique : Nad <sup>TM</sup> libération d'Ach

Cœur : Régulation mutuelle pour la libération de Nad/Ach

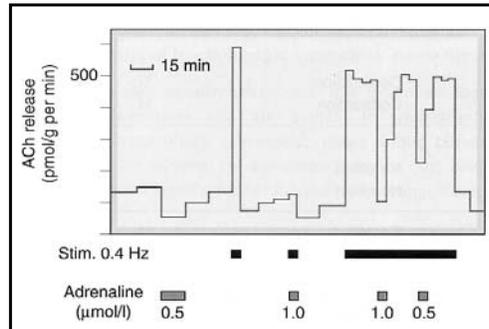
Ach → <sup>TM</sup> libération de Nad

Nad → <sup>TM</sup> libération d'Ach

→ Interactions homotropiques : autorécepteurs

Ex: Régulation négative de la libération de Nad par les récepteurs de type  $\alpha_2$ -adrénergiques.

Souvent les récepteurs présynaptiques sont d'un type différent des récepteurs post-synapiques ( $\alpha_2$  versus  $\alpha_1$ )



Rang et al. figure 9.3

## Modulation présynaptique

La stimulation des récepteurs présynaptiques affecte majoritairement la régulation du  $Ca^{2+}$ :

### • récepteurs couplés aux protéines G :

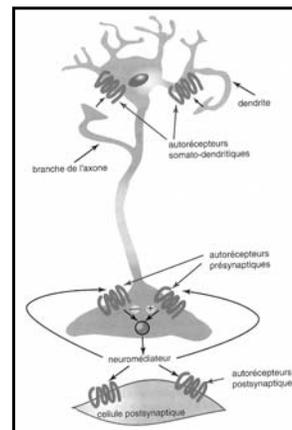
Modulation de l'activation de canaux calciques ou potassiques (phosphorylation par ex).

<sup>TM</sup> courants calciques : <sup>TM</sup> libération du neuromédiateur

© activité des canaux potassiques : <sup>TM</sup> libération du neuromédiateur

### • récepteurs couplés à des canaux ioniques :

La majorité des récepteurs nicotiques du SNC seraient présynaptiques → facilitent la libération d'autres neurotransmetteurs (glutamate)



Landry et Gies, figure 10.15

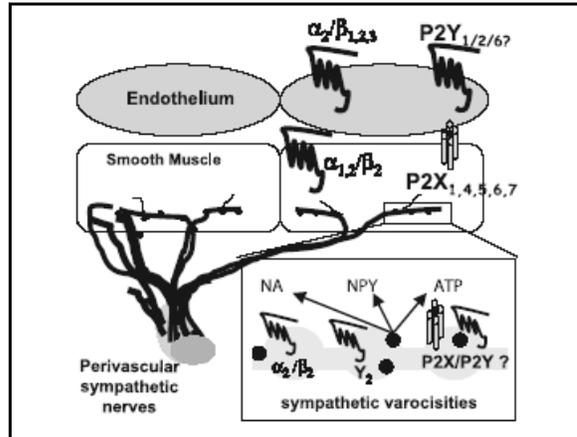
## Co-transmission

Avec la noradrénaline:

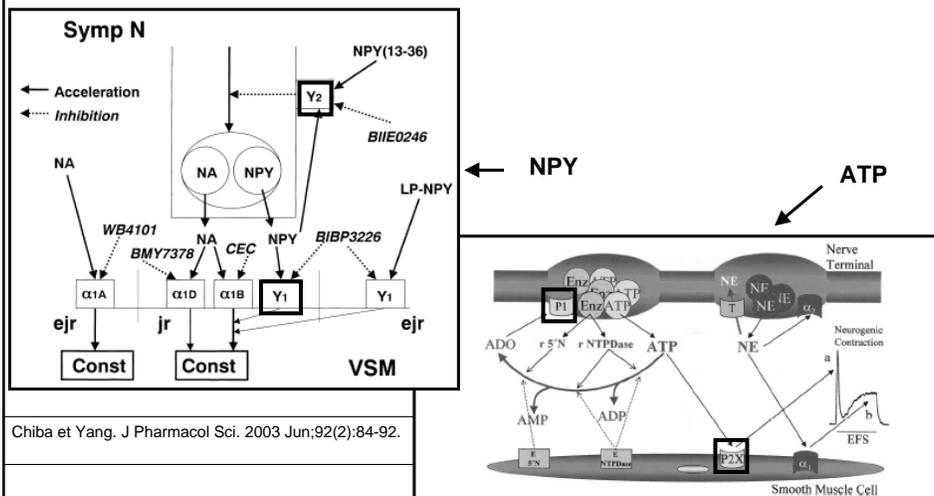
ATP

Un neuropeptide:

- NPY (36 aa)
- Galanine
- Somatostatine



## Co-transmission



Chiba et Yang. J Pharmacol Sci. 2003 Jun;92(2):84-92.

Westfall et al. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Nov;307(2):809-15

# La transmission noradrénergique

- Introduction
- Synthèse
  - Synthèse
  - Transport vésiculaire
  - Exocytose
- Dégradation
- Régulation
- Les récepteurs/cascades signalétiques
- Transmission noradrénergique /SNC

## Récepteurs adrénérgiques

### Premières mises en évidence :

• Dale, 1905  
L'effet vasopresseur de l'adrénaline est transformé en effet dépresseur par ergotoxine

• Ahlquist, 1948

#### Effets alpha:

l-adrénaline > dl-adrénaline > noradrénaline >  $\alpha$ -méthyl-noradrénaline >  $\alpha$ -méthyl-adrénaline > isoprénaline

#### Effets béta:

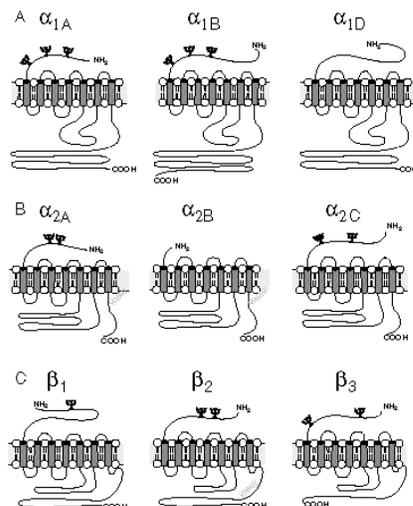
Isoprénaline > l-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-adrénaline > dl-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-noradrénaline > noradrénaline

Lands, 1967

$\beta_1$  :cœur  
 $\beta_2$  : bronches

Starcke, 1972

$\alpha_1$  :postsynaptique  
 $\alpha_2$  :présynaptique



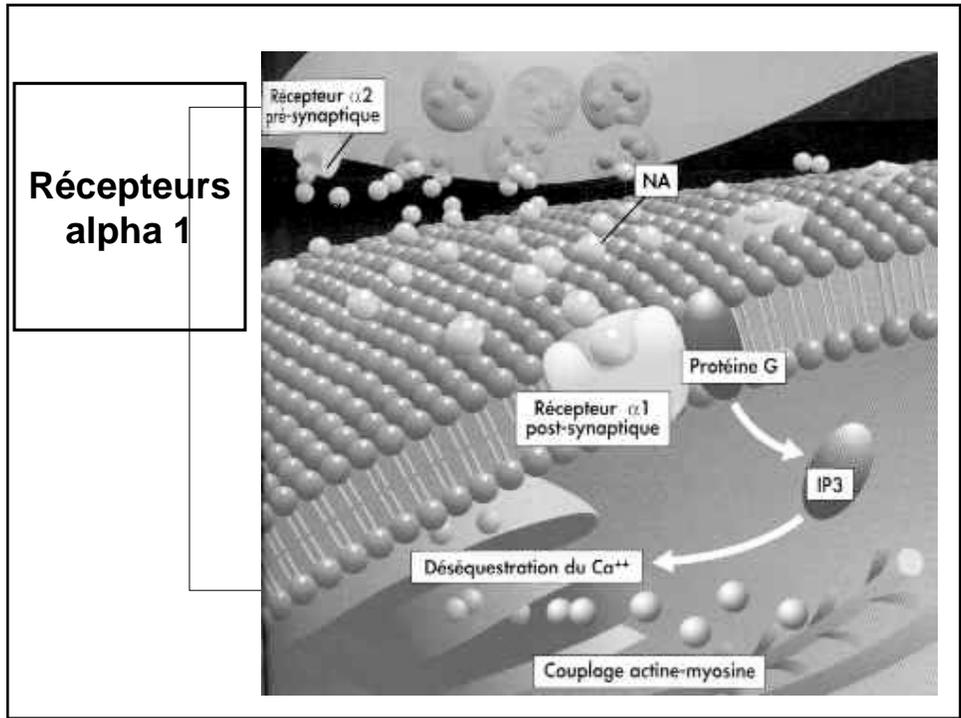
## Récepteurs adrénérgiques

<u>Récepteurs</u>	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Localisation	Post	Pré	Post	Post
Agoniste	<u>Methoxamine</u>	<u>Clonidine</u>	Isoprénaline	Salbutamol
Antagoniste	Prazosine	Yohimbine	Practolol	Butoxamine
Protéine G	Gp	Gi	Gs	Gs
Effecteur	PLC	A.C.	A.C.	A.C.
2 <sup>nd</sup> messenger	Ca <sup>2+</sup>	AMPc	AMPc	AMPc
Tissu	m. lisses , artérioles	m. lisses, intestin	Cœur	m. lisses, bronches
Effet	Excitateur Contraction	Inhibiteur de la libération de NA Relaxation	Excitateur Contraction	Inhibiteur Relaxation

## Récepteurs $\alpha$

	Nombre de résidus	Chromosome / localisation	Couplage	Agoniste*	Antagoniste*
Récepteurs $\alpha 1$				phényléphrine	prazosine
$\alpha 1A$	466	8	Gq/11		
$\alpha 1B$	519	5q33	Gq/11		
$\alpha 1D$	572	20p13	Gq/11		
Récepteurs $\alpha 2$				clonidine	yohimbine
$\alpha 2A$	450	10q 23-25	Gi/Go		
$\alpha 2B$	450	2	Gi/Go		
$\alpha 2C$	461	4	Gi/Go		
Récepteurs $\beta$				isoprénaline	propranolol
$\beta 1$	477	10q24-26	Gs		
$\beta 2$	413	5q31-32	Gs		
$\beta 3$	408	8p11-12	Gs/Gi/Go		

\*agonistes et antagonistes historiquement chefs de files

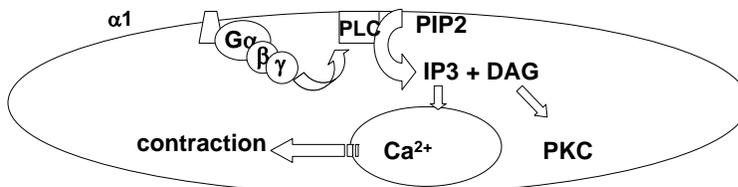


## Récepteurs $\alpha_1$

En périphérie :

- sont majoritairement post-synaptiques → voir SNA
- surtout sur les cellules musculaires lisses → contrôle du tonus vasculaire
- quelques autorécepteurs → modulation de la libération de Nad
- régulation différente en fonction du sous-type

Récepteurs  $\alpha_1$  → Gq → PLC $\beta$  activée → IP3 →  $\text{Ca}^{2+}$ -  
Calmoduline → MLCK activée → contraction des muscles lisses .

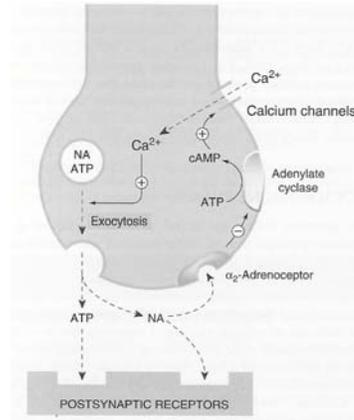


## Récepteurs $\alpha_2$

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_i\alpha \rightarrow AC \rightarrow \text{TMcAMP} \rightarrow$   
 PKA inactive  $\rightarrow \text{conductance potassique}$   
 $\rightarrow$  hyperpolarisation  $\rightarrow \text{TM potentiel d'action}$

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_i\alpha \rightarrow AC \rightarrow \text{TMcAMP} \rightarrow$   
 PKA inactive  $\rightarrow$  canaux calciques peu  
 phosphorylés  $\rightarrow \text{TM influx } \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{TM}$   
 exocytose

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_i\beta\gamma \rightarrow \beta\gamma\text{-canaux } \text{CaV2}$   
 $\rightarrow \text{TM influx } \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{TM exocytose}$

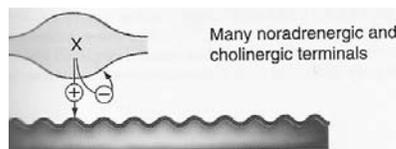


## Récepteurs présynaptiques

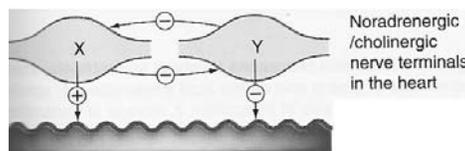
Récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques : auto ou hétérorécepteurs : diminution de la libération de noradrénaline ou d'autres neuromédiateurs

- sur terminaisons nerveuses sérotoninergiques, cholinergiques, catécholaminergiques (centrales) et noradrénergiques (périphériques), ...

**Auto-récepteurs**



**Hétéro-récepteurs**



## Récepteurs alpha 2 présynaptiques

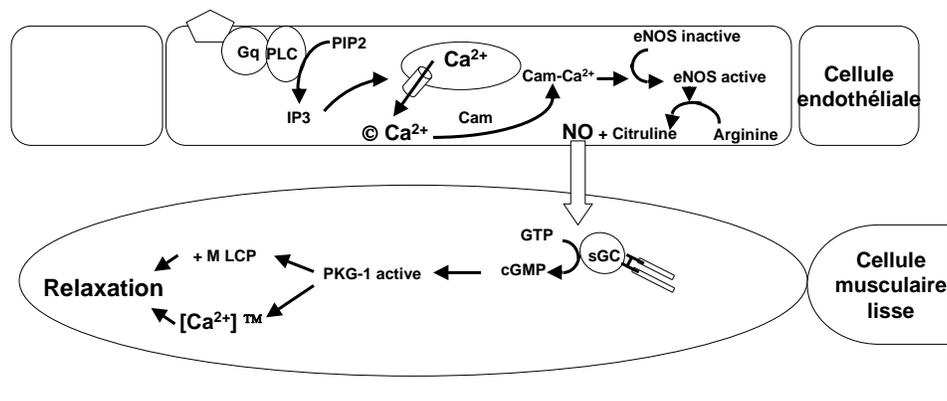
Responsables de nombreux effets thérapeutiques et secondaires :

<u>Localisation</u>	<u>Effets</u>
neurones noradrénergiques du locus coeruleus	sédation, <sup>TM</sup> vigilance, dépression
Neurones vasomoteurs présympathiques (catécholaminergiques ou non-catécholaminergiques)	Diminution de leur activité, <sup>TM</sup> tonus sympathique (action centrale)
Noyau du tractus solitaire	© Activité des neurones préganglionnaires paraS.
Terminaisons nerveuses sympathiques	<sup>TM</sup> tonus sympathique (action périphérique)
Fibres parasympathique du système myentérique	<sup>TM</sup> libération d'Ach, relaxation du muscle lisse
Fibres parasympathique innervant les glandes	<sup>TM</sup> libération d'Ach, <sup>TM</sup> sécrétion des glandes

## Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

Récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques :

sur les endothéliales : → libération de NO → relaxation vasculaire

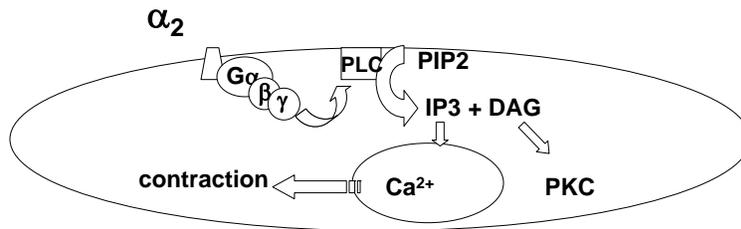


## Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

---

Récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques :

- sur les muscles lisses vasculaires  $\rightarrow$  contraction musculaire (idem  $\alpha_1$ ). Cf : hypertension artérielle initiale suite à l'injection de clonidine.



## Récepteurs $\alpha$ /SNC

---

- Tous les sous-types seraient exprimés dans le cerveau mais prépondérance pour  $\alpha_2$
  - Rôle dans la modulation de la transmission synaptique (glutamate: <sup>TM</sup> libération)
- ! Autorécepteurs  $\alpha_1$  :
- facilitation de la libération de Nad
  - stimulation des neurones vasomoteurs sympathiques

## Les récepteurs $\beta$ -adrénergiques

Essentiellement post-synaptiques

Dans le cœur :

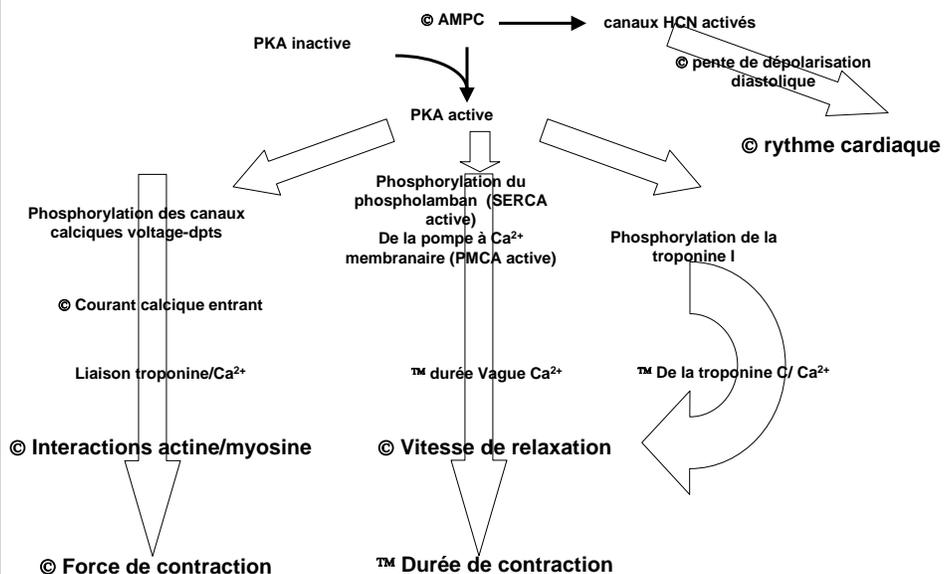
$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \textcircled{c} \text{ cAMP} \rightarrow \text{PKA activée} \rightarrow \textcircled{c} \text{ Ca}^{2+} \rightarrow \textcircled{c} \text{ force contractile cardiaque : effet inotrope +}$

$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \textcircled{c} \text{ cAMP} \rightarrow \text{canaux HCN activés} \rightarrow \textcircled{c} \text{ pente de dépolarisation diastolique} \rightarrow \textcircled{c} \text{ rythme cardiaque : effet chronotrope +}$

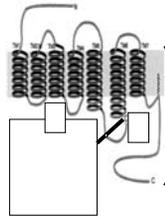
Dans les muscles lisses (bronches):

$\beta_2 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \textcircled{c} \text{ cAMP} \rightarrow \text{PKA activée} \rightarrow \text{MLCP activée} \rightarrow \text{relaxation des muscles lisses}$

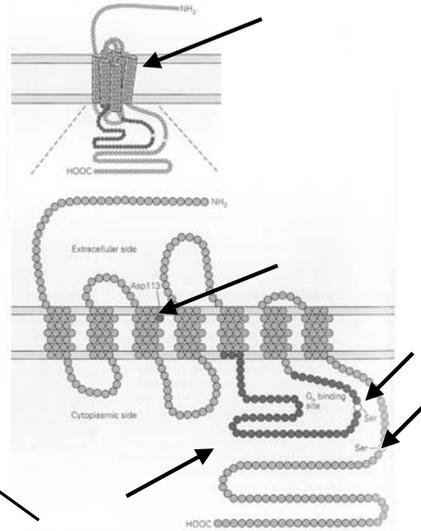
## Les récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques/ coeur



## Le récepteur $\beta_2$ -adrénergique



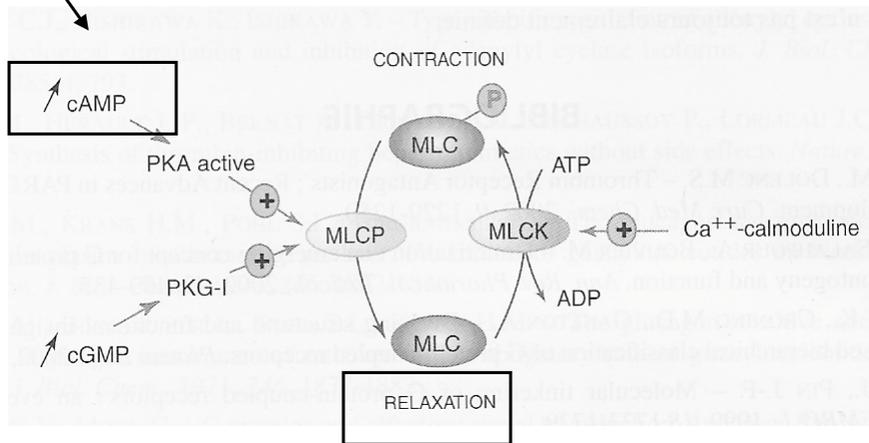
Peleg, Gadi et al.  
(2001) Proc. Natl.  
Acad. Sci. USA 98,  
8469-8474



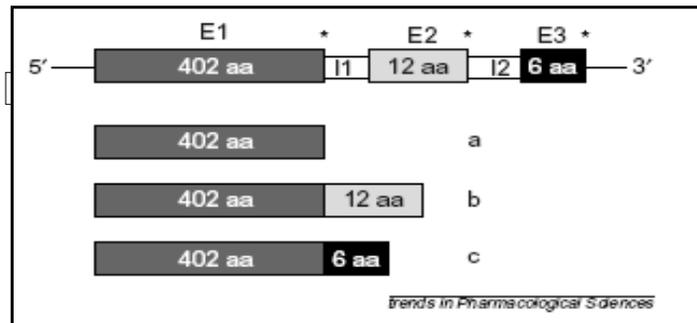
Kendel et al. Principles of neuroscience

## Le récepteur $\beta_2$ -adrénergique/muscle lisse

Récepteur  $\beta_2$



## Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques



Gauthier et al. Trends Pharmacol Sci. 2000 Nov;21(11):426-31.

- homologie de séquence importante avec récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$
- différence : peu sensible à la désensibilisation homologue

## Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques

### Chez la souris :

Forte expression dans la graisse brune → action thermogénique et lipolytique du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique

### Chez l'homme :

Isoforme C : 408 aa

Très peu de graisse brune et peu d'expression dans la graisse blanche → action lipolytique très faible

### Expression démontrée:

dans le tractus gastro intestinal

- relaxation des muscles lisses
- $\rho$  flux sanguin
- $\rho$  sécrétions gastriques

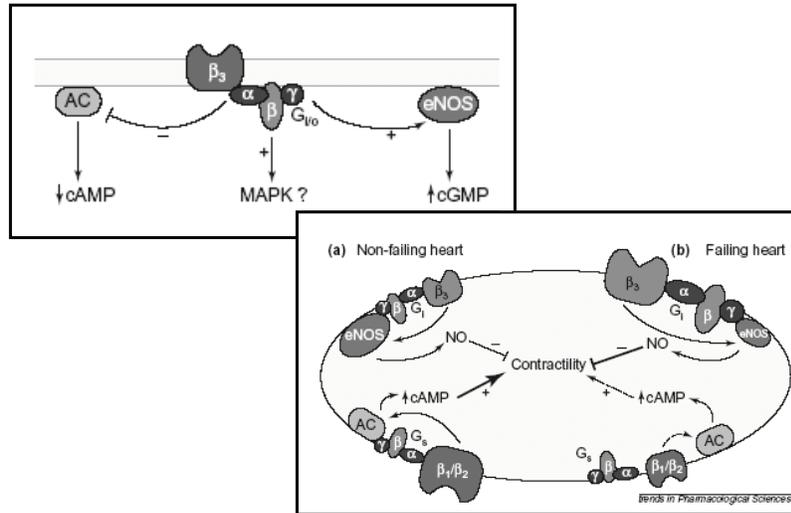
dans le cerveau

dans la vessie, la prostate

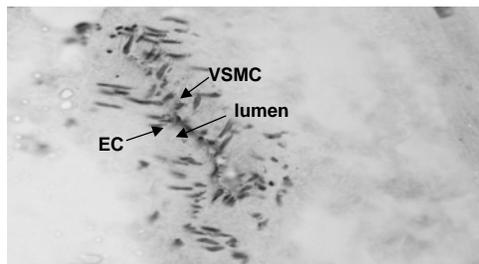
dans le cœur et les vaisseaux

dans le myomètre

## Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques/coeur



## Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques/vaisseaux

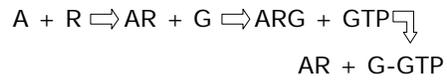


Ex: la microcirculation  
coronaire humaine  
→ expression limitée à  
l'endothélium  
microvasculaire

Action vasodilatatrice associée à:

- une production de NO
- une hyperpolarisation

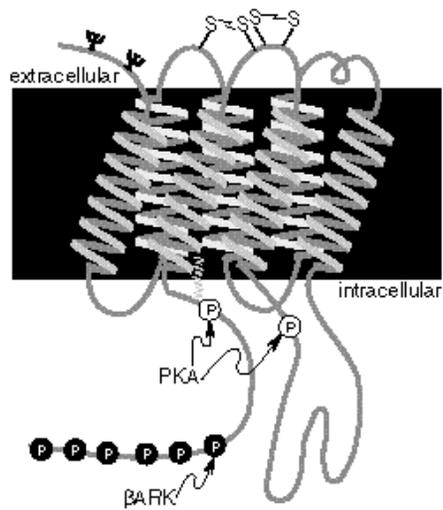
## Désensibilisation hétérologue



- G-GTP activates AC
  - AC activates PKA  $\Rightarrow$   $\beta$ AR-P  $\downarrow$
- ~~$\beta$ AR~~

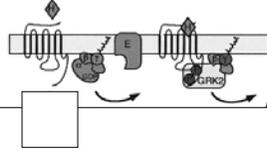
→ Ne nécessite pas la liaison d'un agoniste sur le récepteur !

## Désensibilisation homologue



## Désensibilisation homologue)

### ① Desensitization

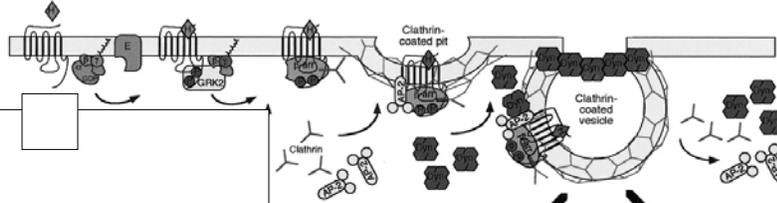


Luttrell, L. M. et al. J Cell Sci 2002;115:455-465

- Phosphorylations du récepteurs par GRK2 (**βARK**) – 3ème boucle intracellulaire/partie C-terminale.
- Phosphorylations préférentielles du récepteur « occupé »
- Phosphorylations → © affinité pour l'**arrestine**

## Désensibilisation homologue

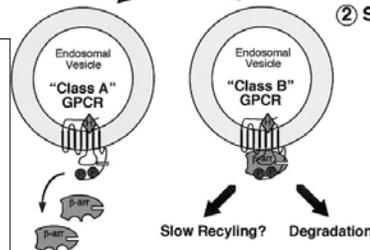
### ① Desensitization



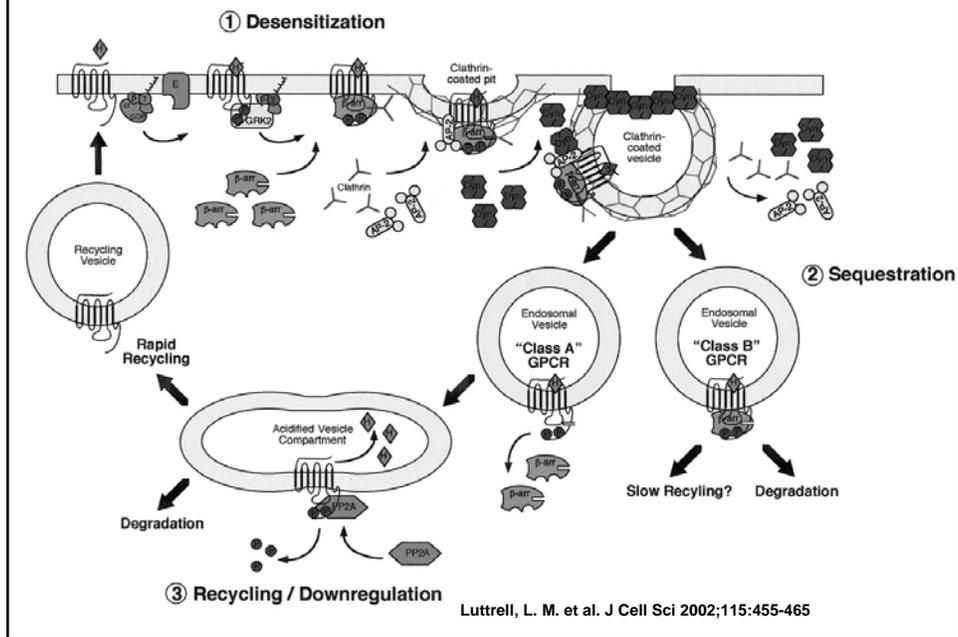
Luttrell, L. M. et al. J Cell Sci 2002;115:455-465

- Liaison de l'arrestine → terminaison de l'effet (dissociation R/G)
- interactions avec clathrine, adaptine et dynamine → « clathrin-coated pits → endocytose
- Classe A ( $\beta_2$ -AR) >> Classe B (AT1)

### ② Sequestration



## Désensibilisation homologue



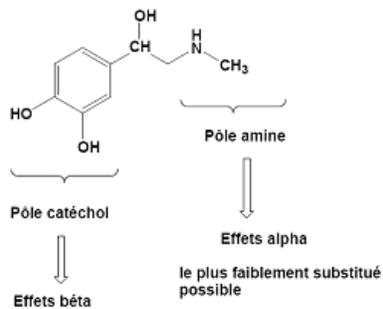
## Agonistes/récepteurs

La **sélectivité** pour l'un ou l'autre type/sous-type de récepteurs va définir l'utilisation thérapeutique

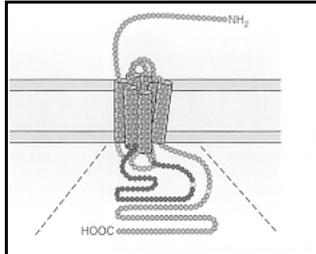
Autres paramètres importants:

- Interactions avec les systèmes de recapture
- Interactions avec les systèmes de métabolisation

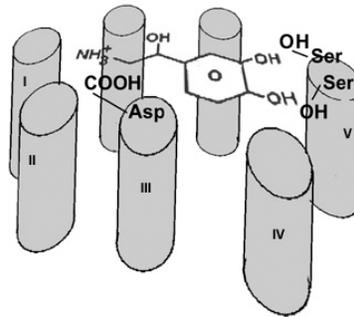
De façon (trop) simpliste:



## Agonistes/récepteurs

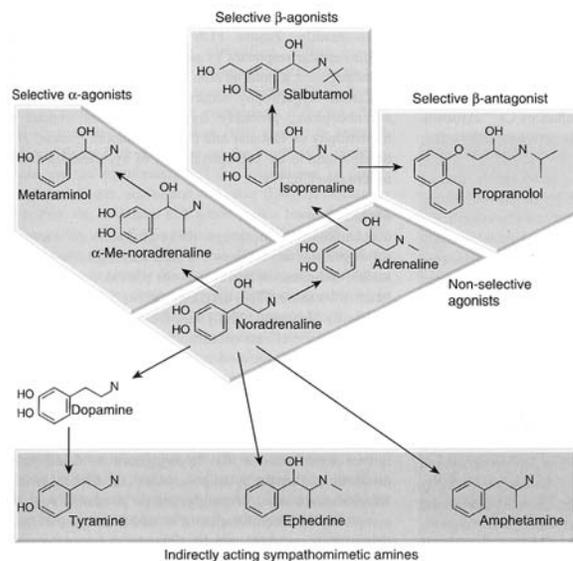


13



## Agonistes/récepteurs

- **Substitution sur N** → © sélectivité β, <sup>TM</sup> uptake 1/ sensibilité à MAO
- **Addition d'un méthyl en α** → © sélectivité α<sub>2</sub>, <sup>TM</sup> sensibilité à MAO
- **Retrait de l'alcool « latéral »** → <sup>TM</sup> sélectivité β/α → dopamine
- **Modification au niveau du catéchol** → <sup>TM</sup> sensibilité à COMT/uptake 1, agoniste/antagoniste
- **Retrait Catéchol** → sympathomimétiques indirects (pas d'action sur le récepteur)
- **Extension/modifications de la chaîne alkyl**: © antagonisme β



## Agonistes non sélectifs $\alpha/\beta$

**Adrénaline** :  $\beta \sim \alpha$

**Nordrénaline** :  $\alpha > \beta_1 >>> \beta_2$  → Effets différents : voir SNA

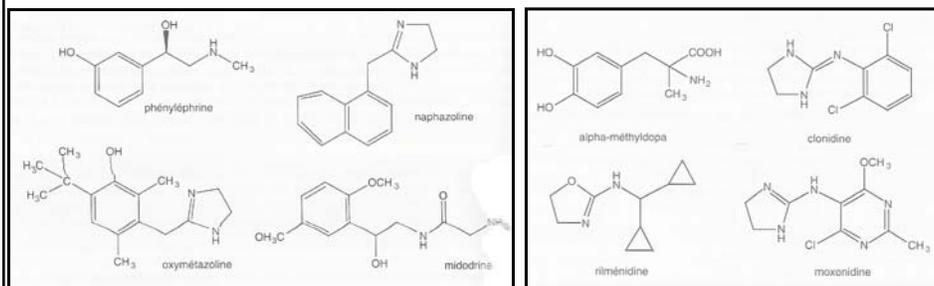
N Traitement d'urgence : détresse cardiocirculatoire, choc anaphylactique,...

N En association avec des anesthésiques locaux : pour ralentir la résorption

**Etiléfrine (non-naturel)**

N traitement de l'hypotension orthostatique

## Agonistes $\alpha$ –adrénergiques sélectifs

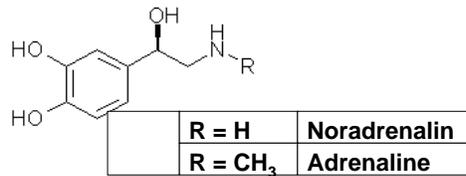
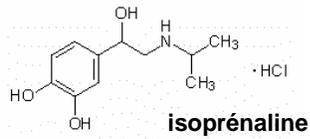


$\alpha_1$ : mise à profit des effets vasoconstricteurs  
N Vasoconstricteurs nasaux

$\alpha_2$ : mise à profit des effets présynaptiques centraux.  
N hypotenseur

## Agonistes $\beta$ –adrénergiques

---



Agonistes  $\beta_1$  et  $\beta_2$  : isoprénaline, adrénaline (injectables uniquement - traitement d'urgence)

Agoniste  $\beta_1$  : dobutamine, noradrénaline, dopamine

N Agonistes  $\beta_2$  préférentiels : salbutamol, terbutaline, salmeterol.

→ mise à profit : \* des propriétés bronchodilatatrices en évitant l'action inotrope/chronotrope + due à l'action sur les récepteurs  $\beta_1$ - agoniste à action brève ou prolongée – intérêt de l'administration par voie pulmonaire

\* des propriétés de relaxation utérine