

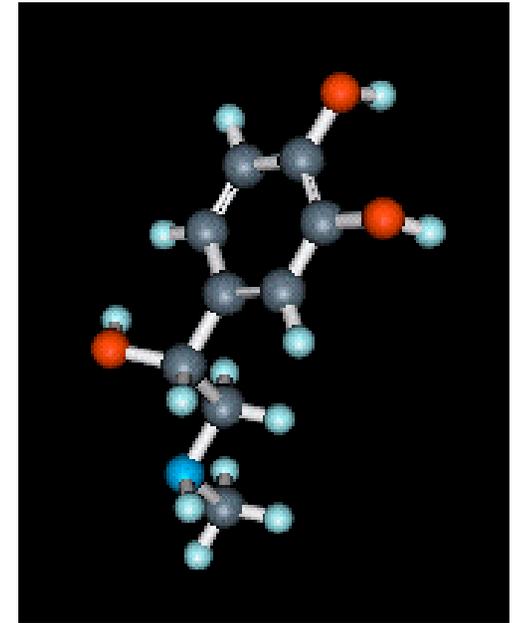
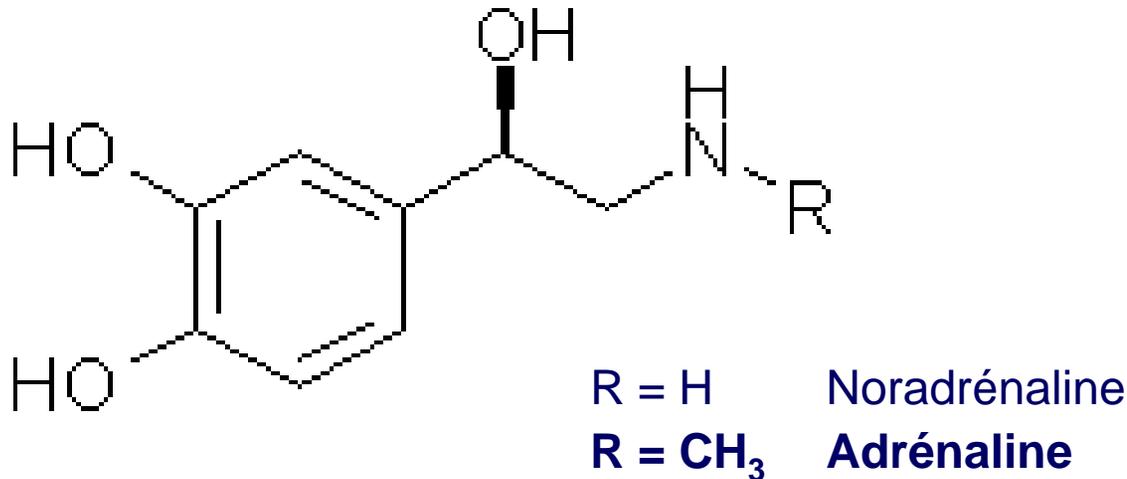
# La transmission noradrénergique

---

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

# Noradrénaline/adrénaline: Structure

---



## Adrénaline/épinéphrine

- Neuromédiateur du SNC
- Hormone médullosurrénale

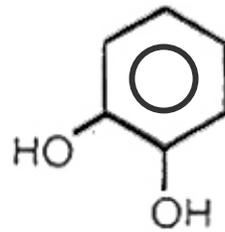
## Noradrénaline/Norépinéphrine

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

# Catécholamines

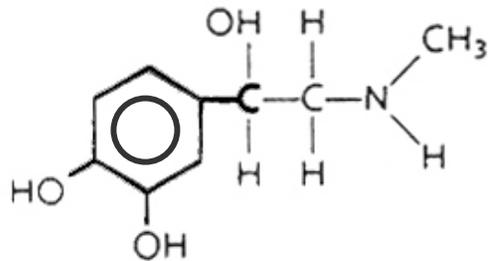
---

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

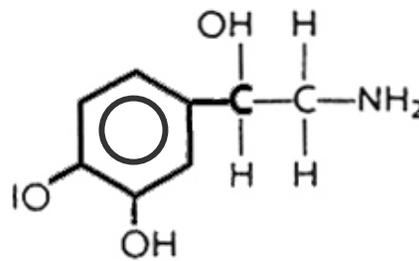


Catéchol

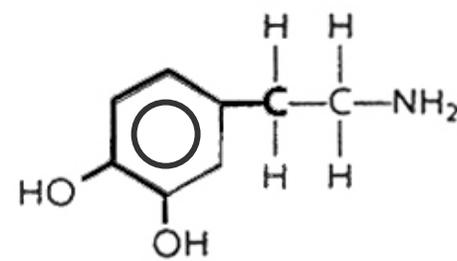
La structure de ces NT est très similaire car ils sont synthétisés par une voie de synthèse commune



Adrénaline



Noradrénaline



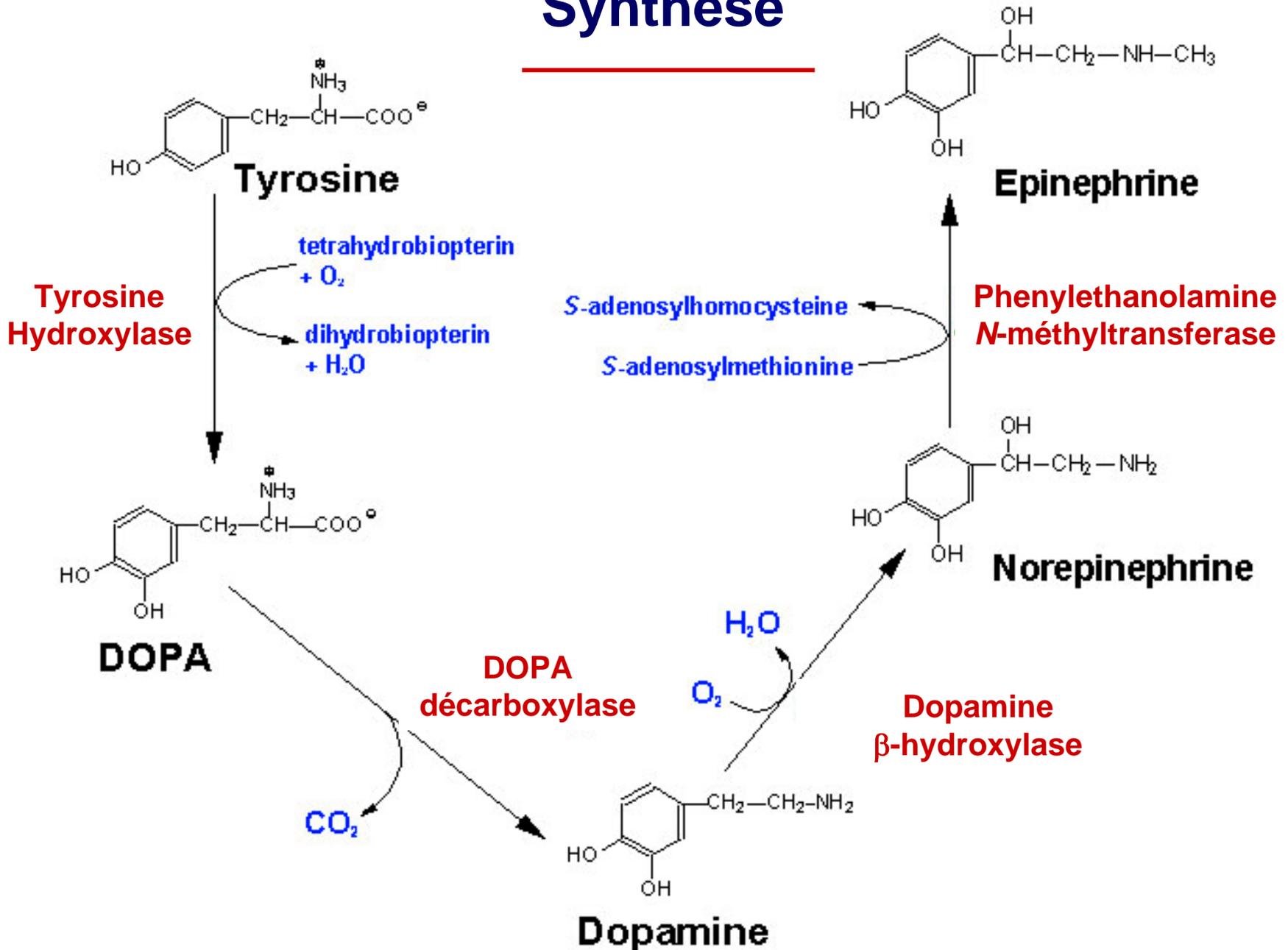
Dopamine

# 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

# Étapes de la synthèse (1)

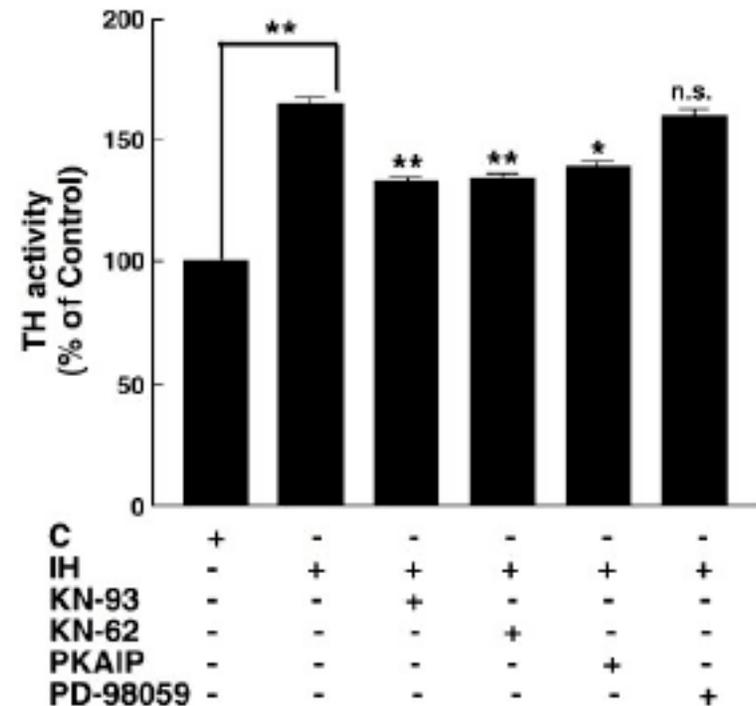
- Hydroxylation de la l-tyrosine en dihydroxy-phénylalanine (l-DOPA)

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)



# Etapes de la synthèse (2)

---

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

Etape 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 (VAMT-1/2)

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

Dans les vésicules de stockage

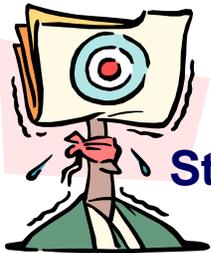
## 4. N-méthylation de la noradrénaline en **adrénaline**

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

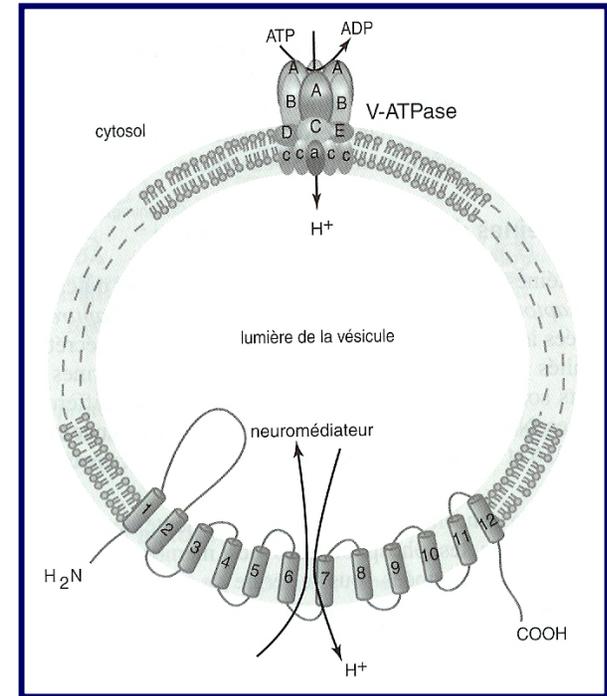
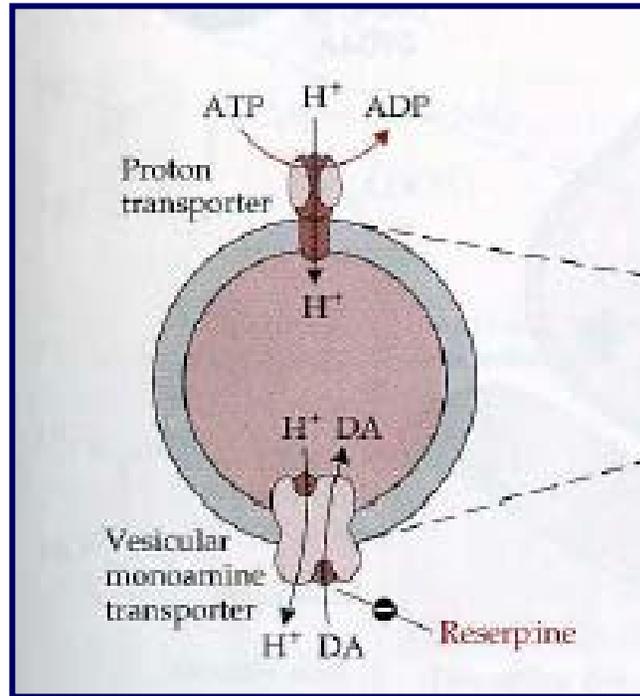
Dans le cytoplasme (diffusion passive du médiateur vers le cytoplasme) des cellules chromaffines et des neurones adrénergiques.

Re-concentration dans les vésicules de stockage (VMAT)

# Transport vésiculaire



**Stockage :**



Landry et Gies, p269

- 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 adrénergiques

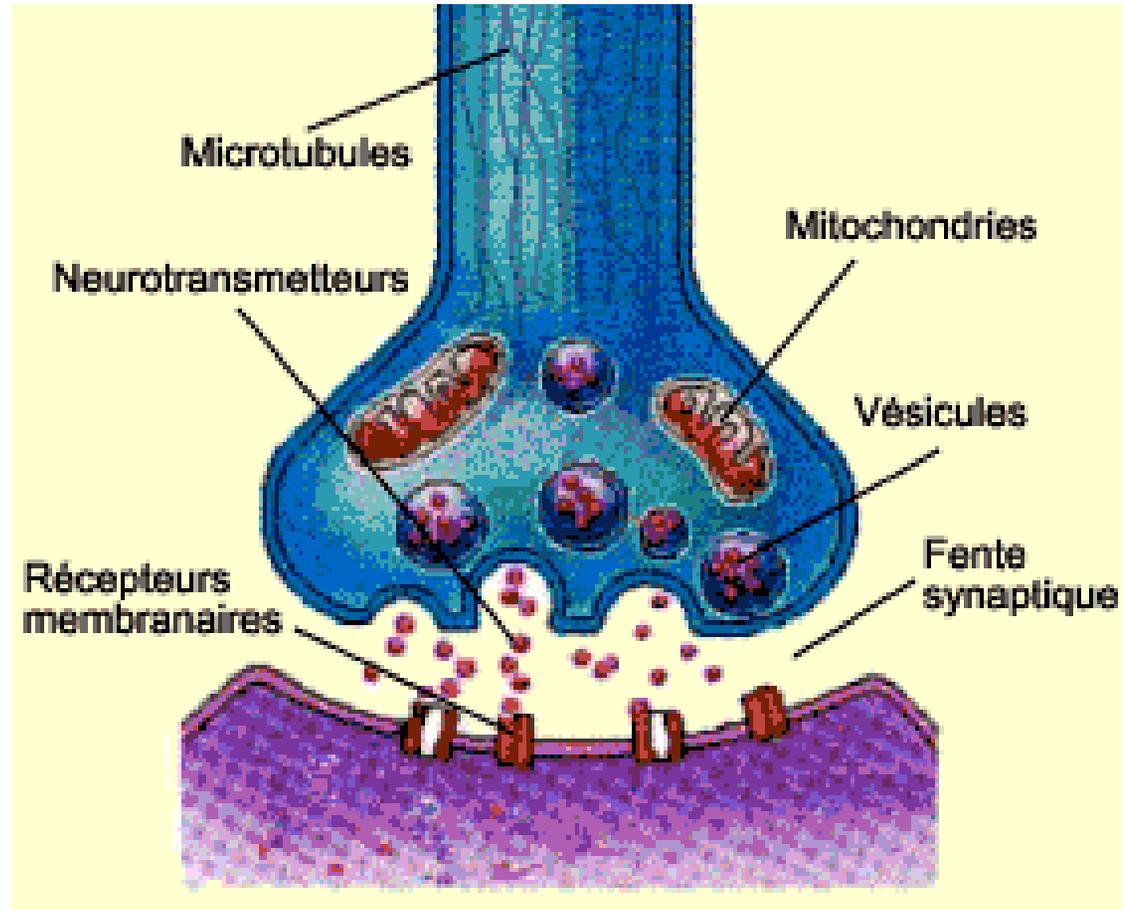


entraîne aussi une déplétion en 5-HT et dopamine

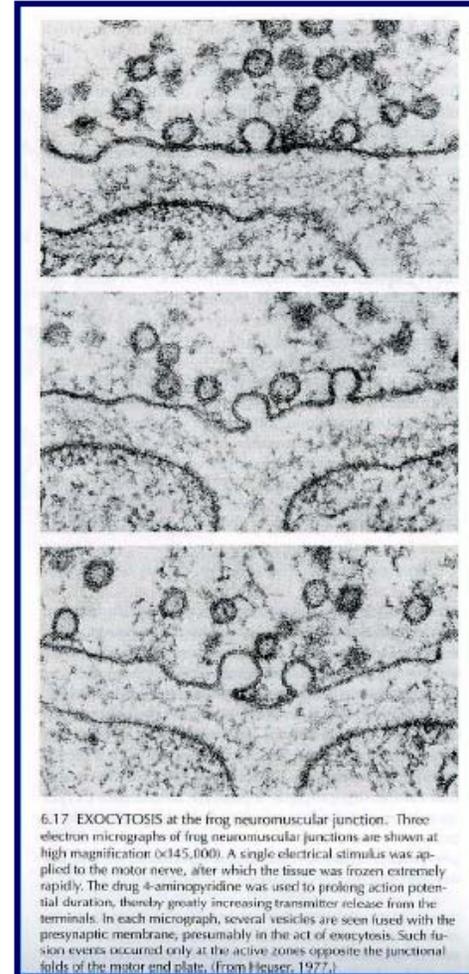
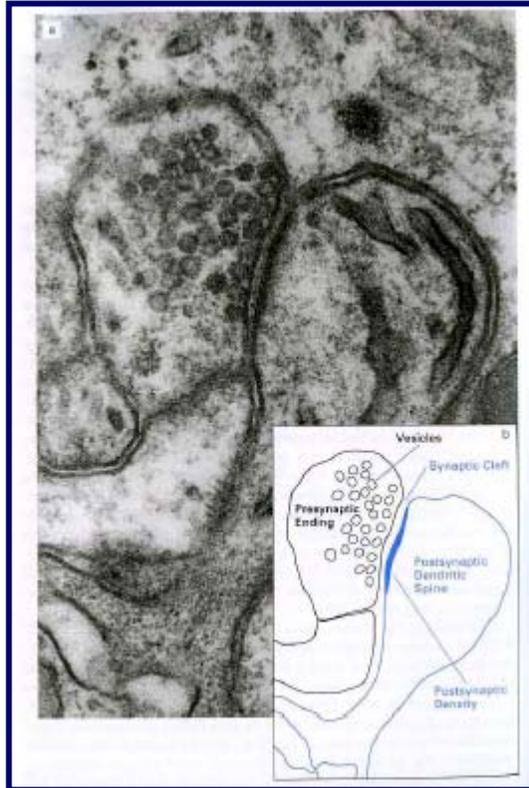
→ abandon

# Exocytose

---



# Libération des stocks : exocytose

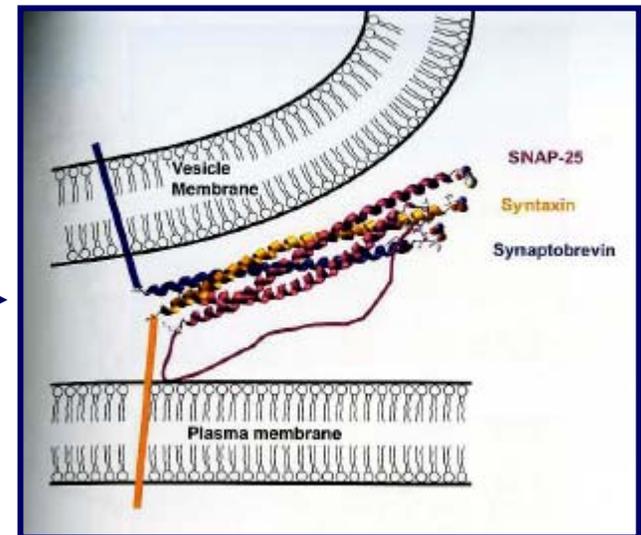
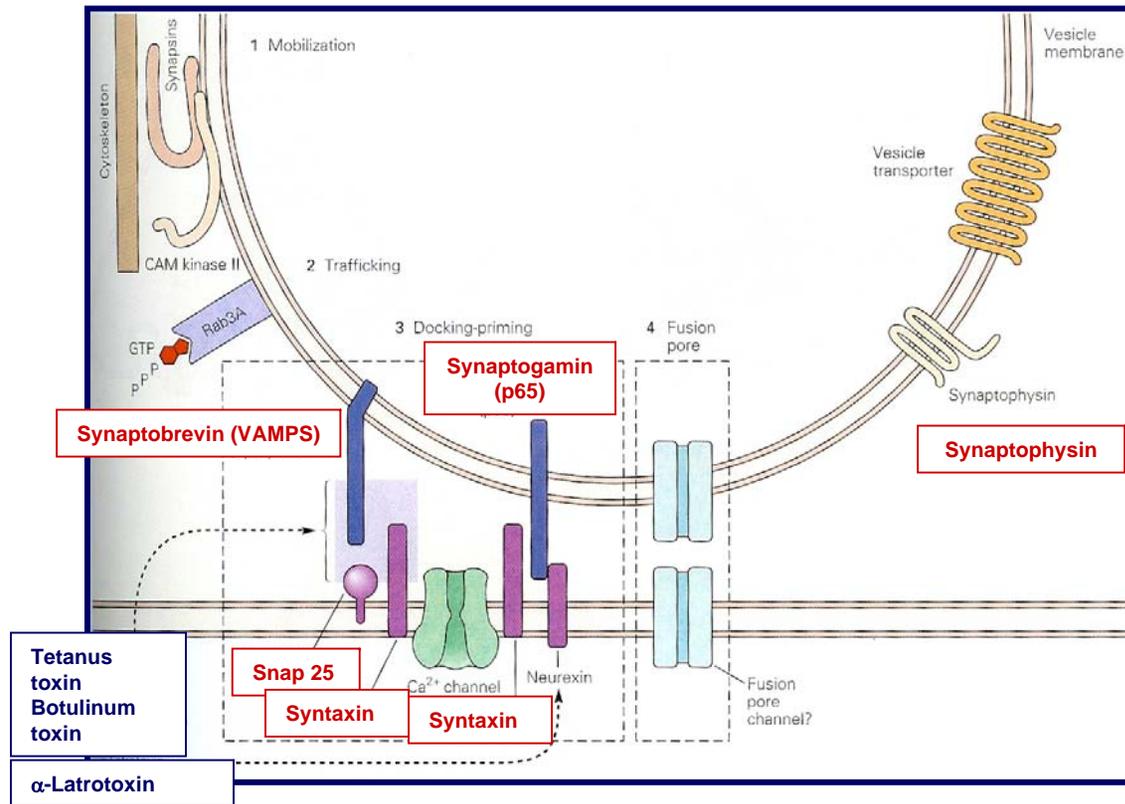


Potentiel basse fréquence

→ ©  $[Ca^{2+}]$

→ fusion membrane vésiculaire/  
membrane axonale

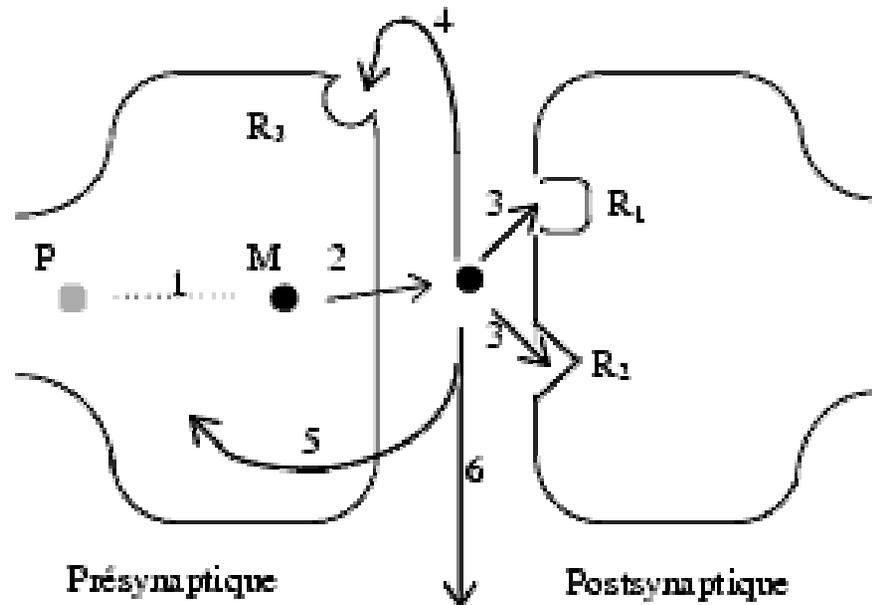
# Libération des stocks : exocytose



La fusion implique l'interaction de protéines transmembranaires vésiculaires et axonales.

Suite à l'© [Ca<sup>2+</sup>], 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  $R_1$  et  $R_2$

4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques  $R_3$  qui généralement modulent la libération du médiateur lui-même

5 = Recapture du médiateur

6 = Diffusion ou catabolisme

# La transmission noradrénergique

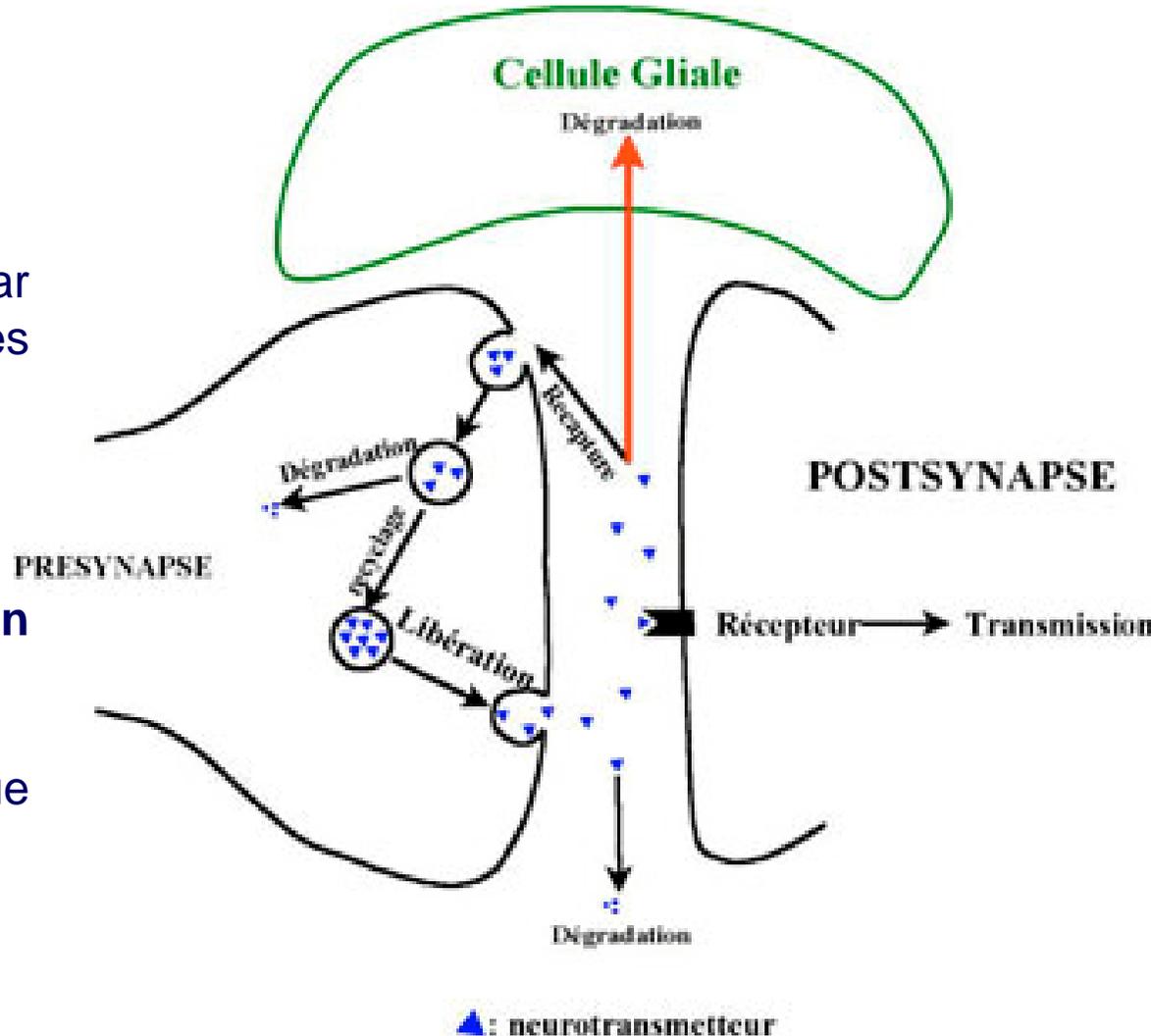
---

- 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)

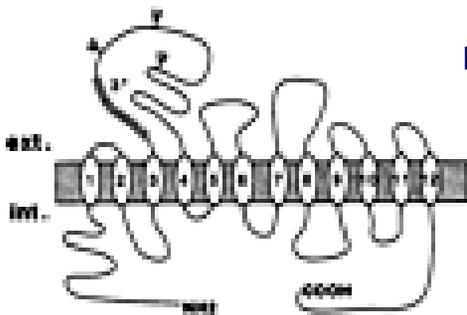


# Recapture

Ad/Nad sont rapidement recaptées :

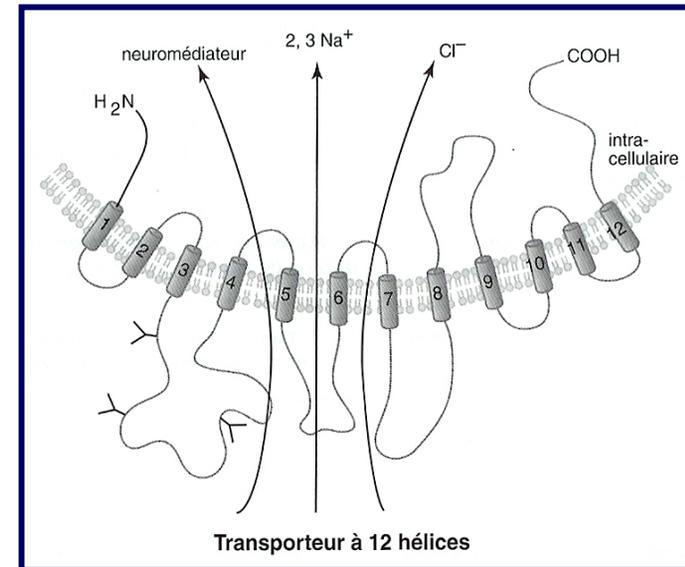
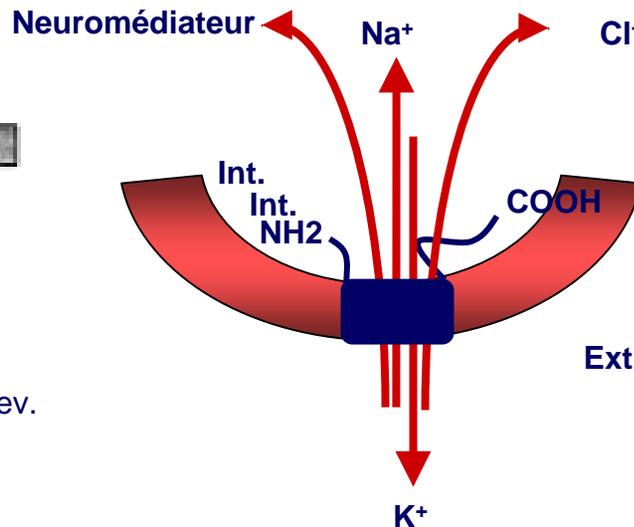
- par les cellules nerveuses (uptake-1/NET)
- par des cellules non-neurales (uptake-2)

## • Reuptake 1: transporteurs à 12 hélices transmembranaires : NET



Theoretical model

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



→ Cible thérapeutique : voir Nad/SNC

# Recapture

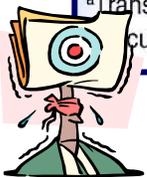
**Table 11.2** Characteristics noradrenaline transport systems

	Uptake 1 <sup>a</sup>	Uptake 2	Vesicular transporter <sup>a</sup>
Transport of noradrenaline (rat heart)			
$V_{max}$ (nmol/g per min)	1.2	100	
$K_m$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	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

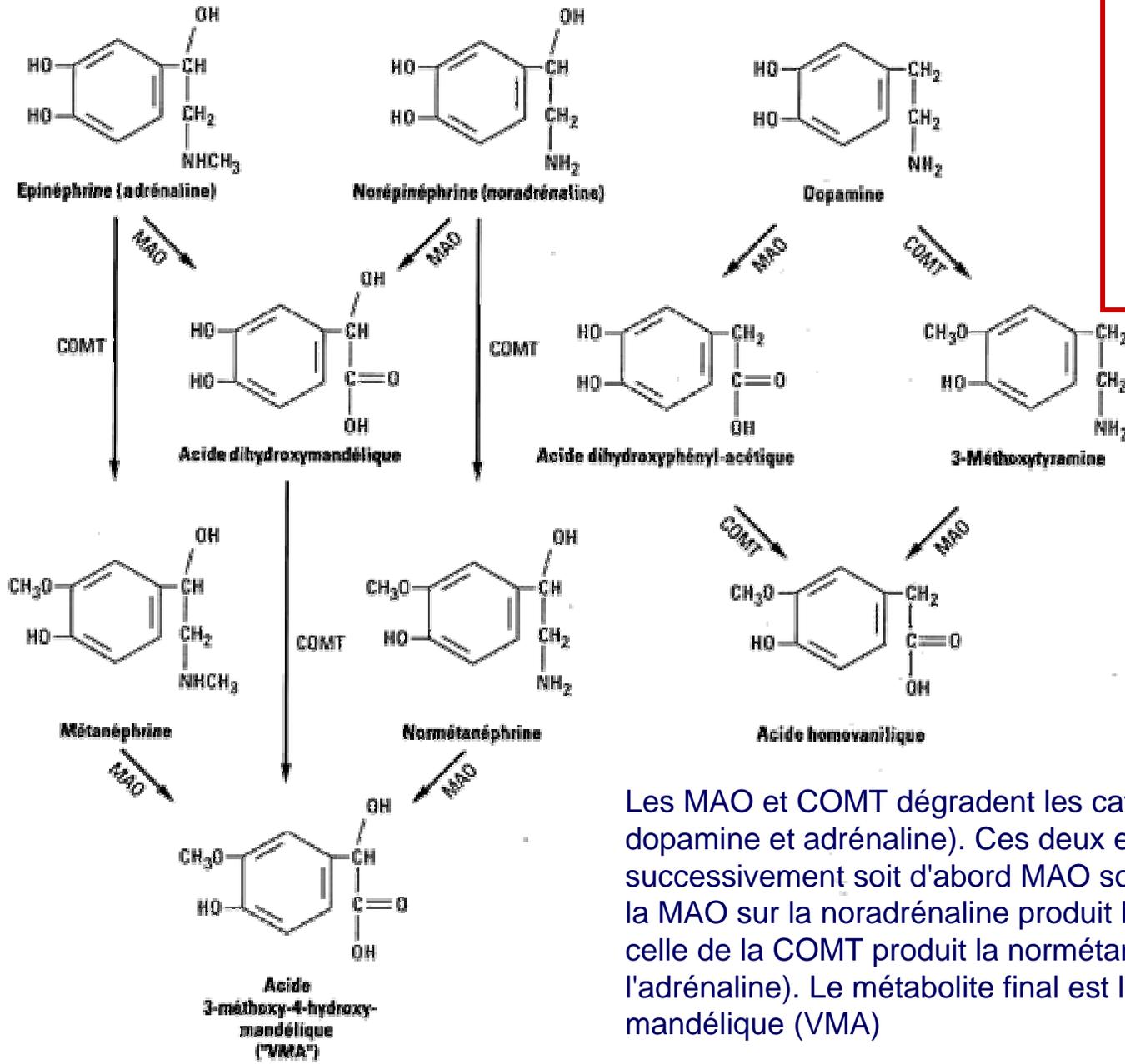
NA, noradrenaline; A, adrenaline; ISO, isoprenaline; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; MPP<sup>+</sup>, methylphenylpyridinium.

<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



# Dégradation métabolique



Les MAO et COMT dégradent les catécholamines (noradrénaline, dopamine et adrénaline). Ces deux enzymes agissent successivement soit d'abord MAO soit d'abord COMT. L'action de la MAO sur la noradrénaline produit l'acide dihydroxymandélique, celle de la COMT produit la normétanéphrine (métanéphrine pour l'adrénaline). Le métabolite final est l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique (VMA)

# 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 déhydrogénase

- Aldéhyde réductase → alcools

# Dégradation

En périphérie :

Nad → uptake 1 >>> uptake 2, COMT

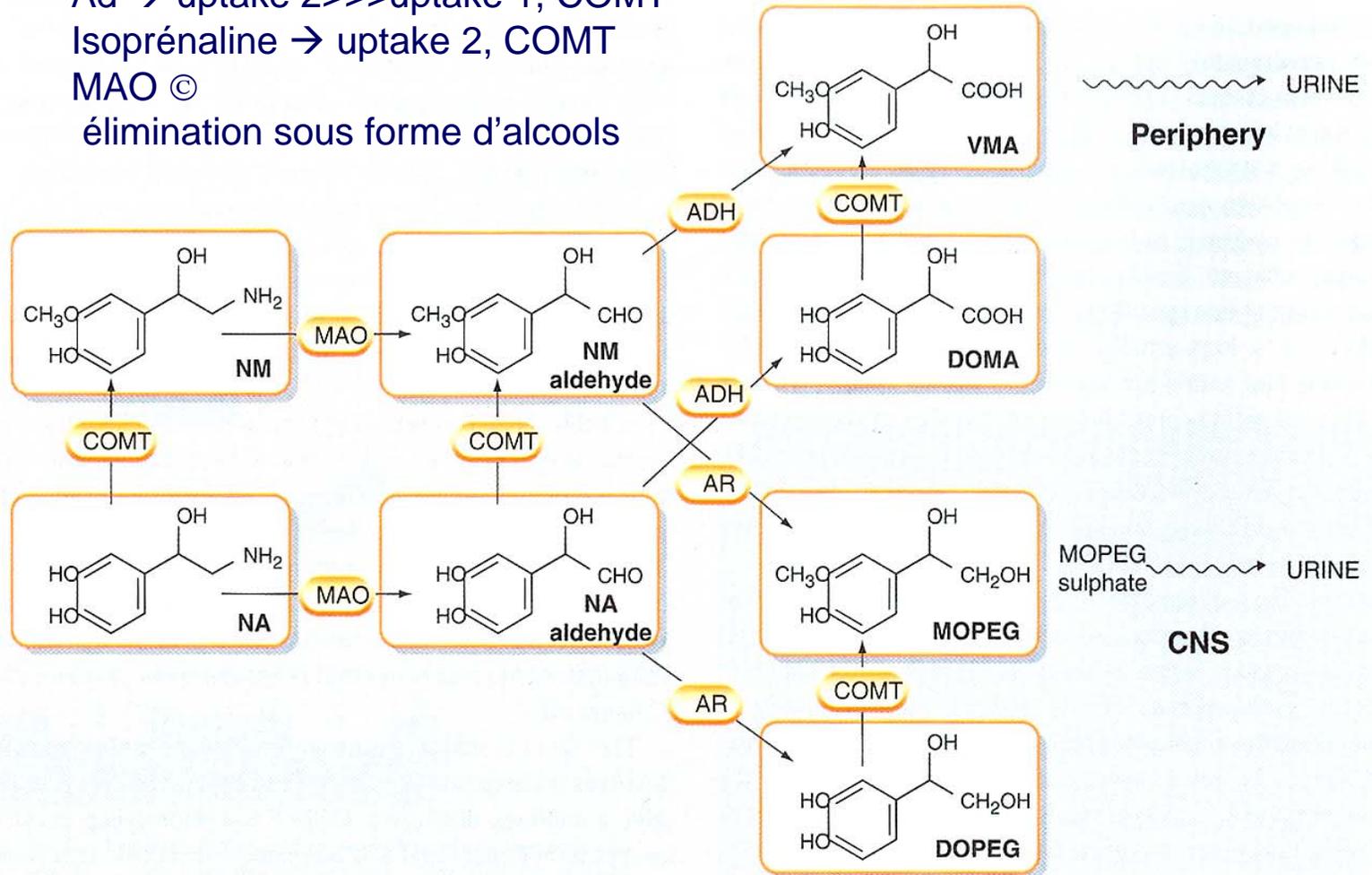
Ad → uptake 2 >>> uptake 1, COMT

Isoprénaline → uptake 2, COMT

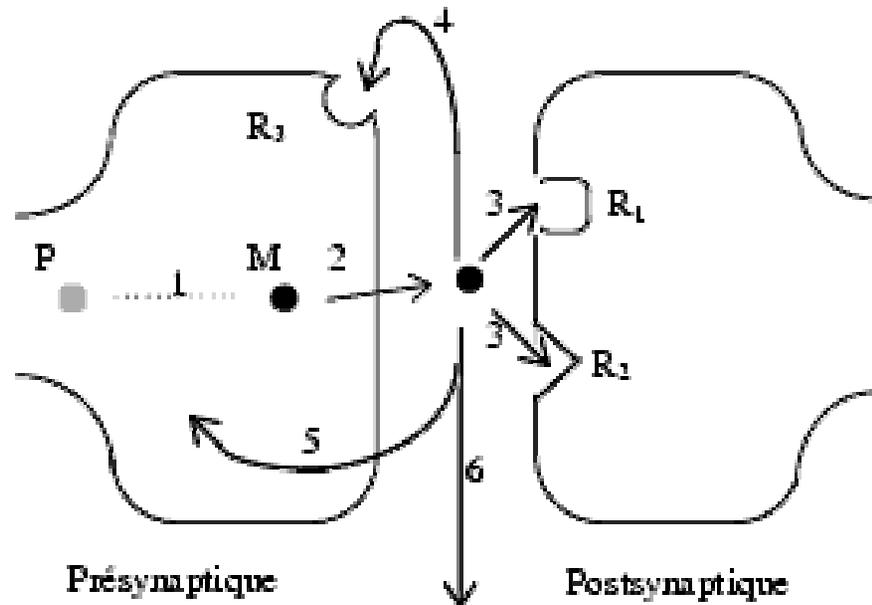
Dans le SNC :

MAO ©

élimination sous forme d'alcools



# Devenir du médiateur



M = Médiateur

P = Précurseur

1 = Synthèse et stockage du médiateur

2 = Libération

3 = Effets sur les récepteurs postsynaptiques  $R_1$  et  $R_2$

4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques  $R_3$  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 :

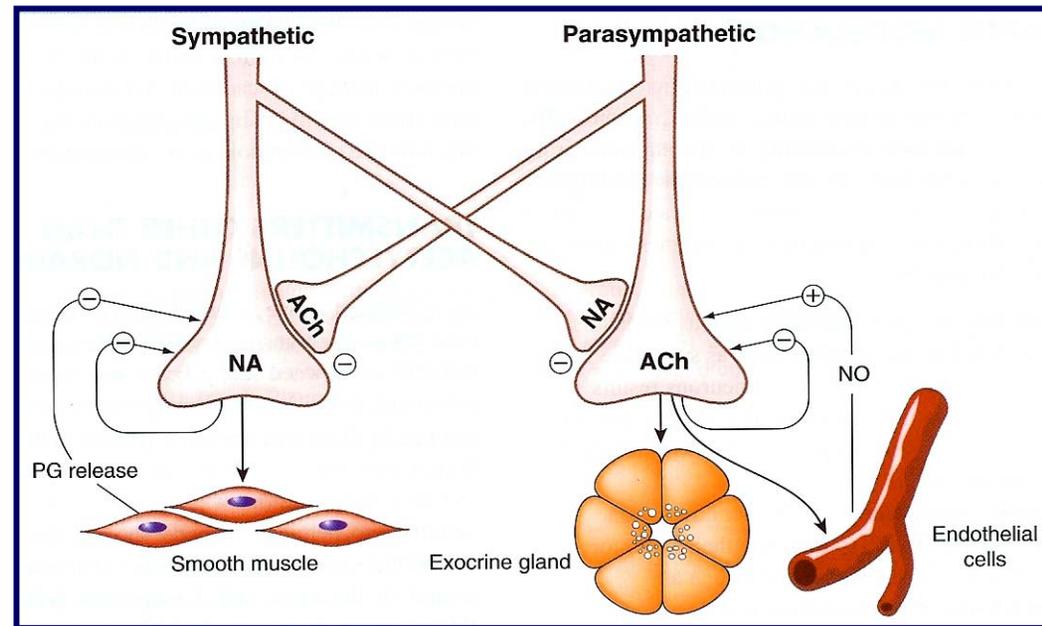
M2 (muscarinique)

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

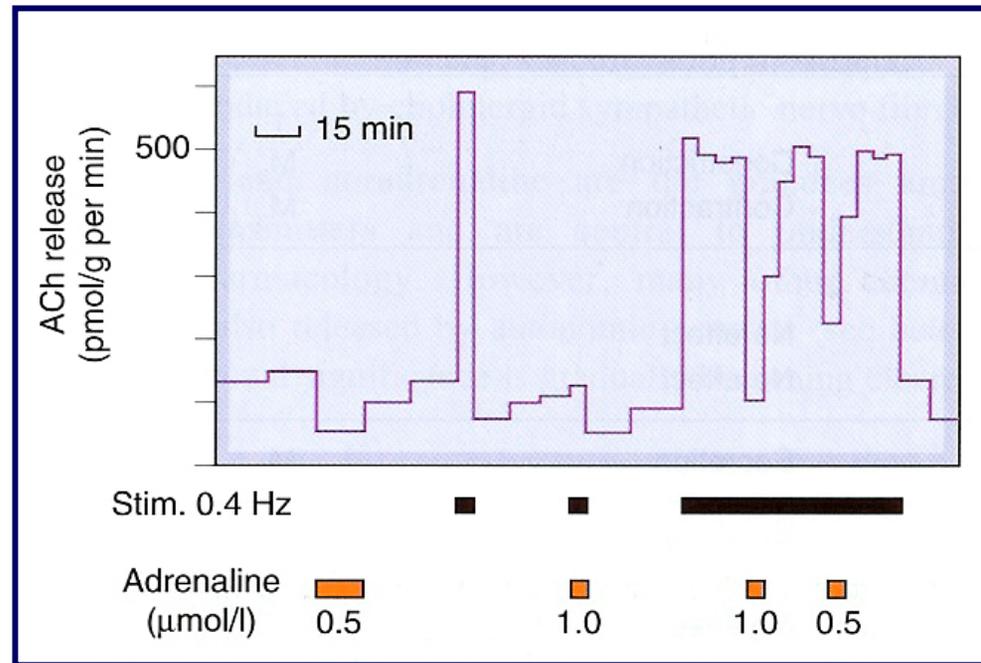
Ach →<sup>TM</sup> libération de Nad

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-synaptiques ( $\alpha_2$  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 :**

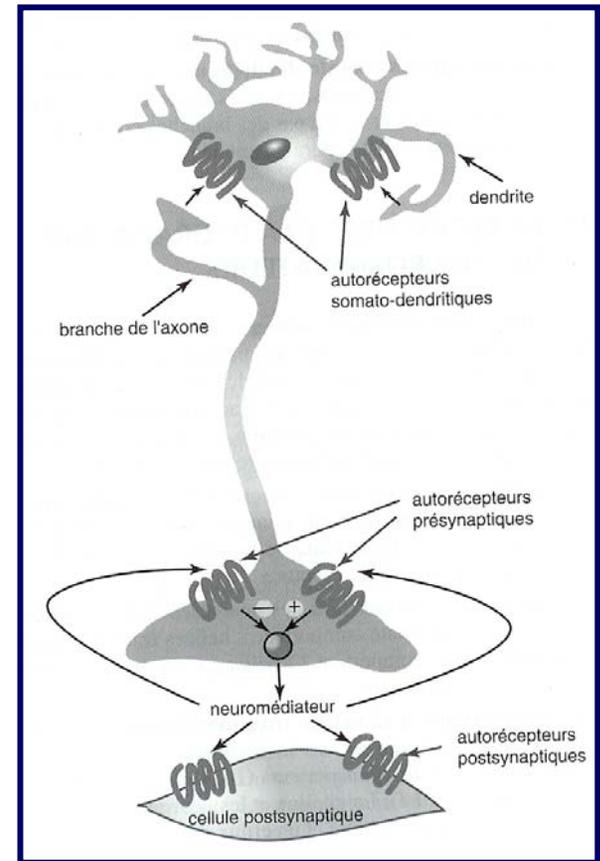
Modulation de l'activation de canaux calciques ou potassiques (phosphorylation par ex).

$Ca^{2+}$  courants calciques :  $Ca^{2+}$  libération du neuromédiateur

$K^+$  activité des canaux potassiques :  $K^+$  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

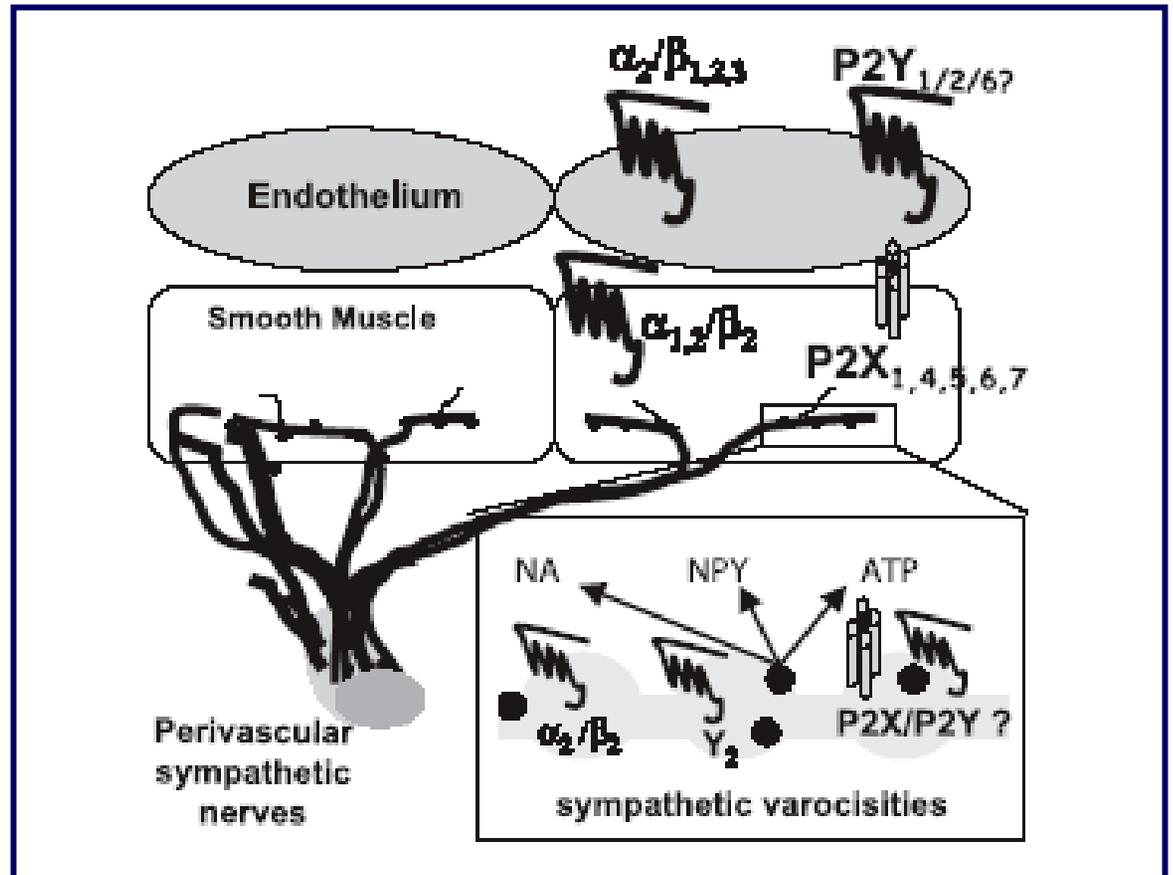
# Co-transmission

Avec la noradrénaline:

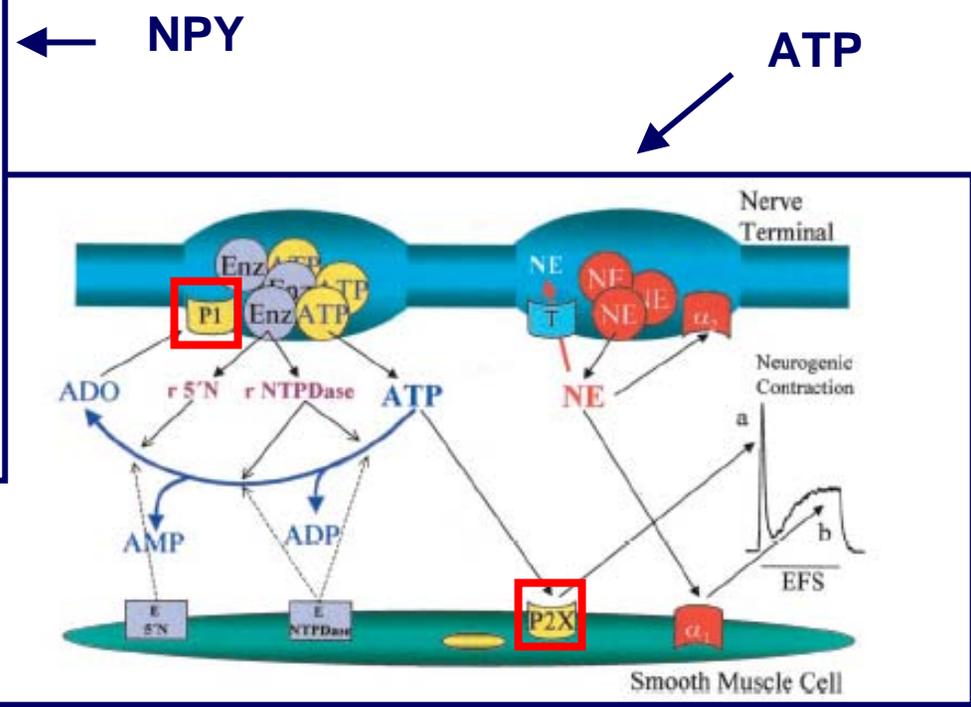
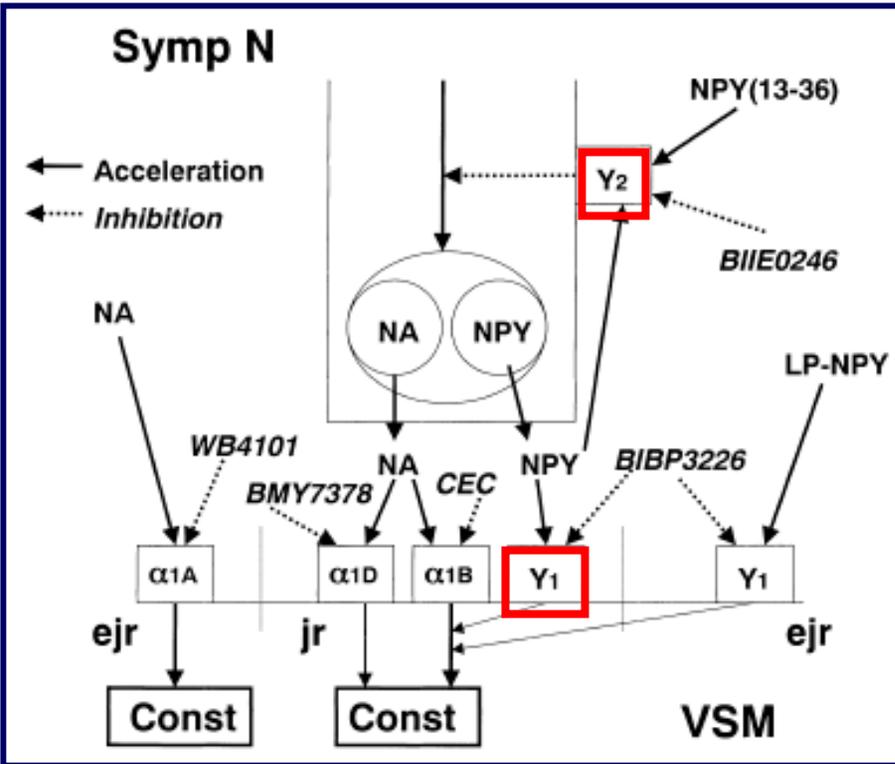
ATP

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:

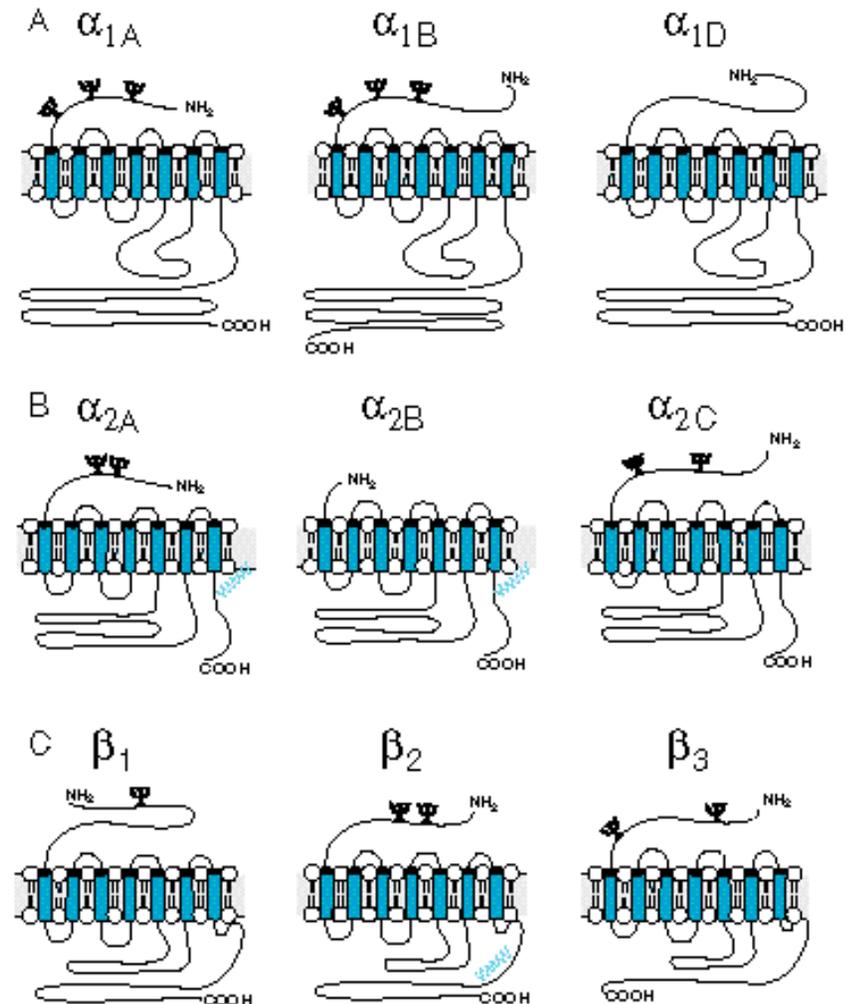
Isoprénaline > l-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-adrénaline > dl-adrénaline >  $\alpha$ -méthyl-noradrénaline > noradrénaline

- Lands, 1967

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

- Starcke, 1972

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



# Récepteurs adrénergiques

---

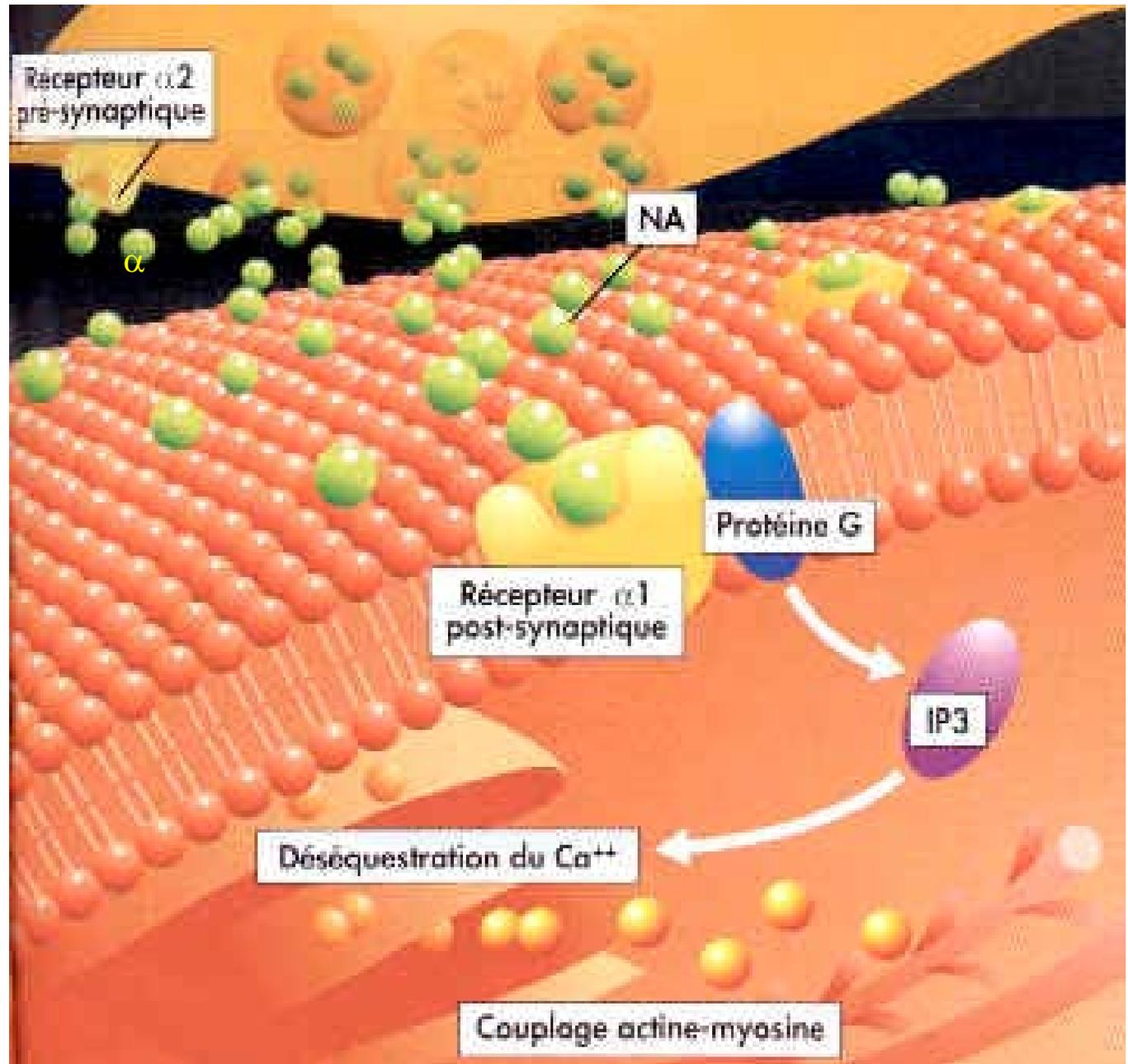
<u>Récepteurs</u>	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Localisation	Post	Pré	Post	Post
Agoniste	<u>Methoxamine</u>	<u>Clonidine</u>	Isopr énaline	Salbutamol
Antagoniste	Prazosine	Yohimbine	Practolol	Butoxamine
Prot éine G	Gp	Gi	Gs	Gs
Effecteur	PLC	A.C.	A.C.	A.C.
2 <sup>nd</sup> messenger	Ca <sup>2+</sup>	AMPC	AMPC	AMPC
Tissu	m. lisses , art érioles	m. lisses, intestin	Cœur	m. lisses, bronches
Effet	Excitateur Contraction	Inhibiteur de la lib ération 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



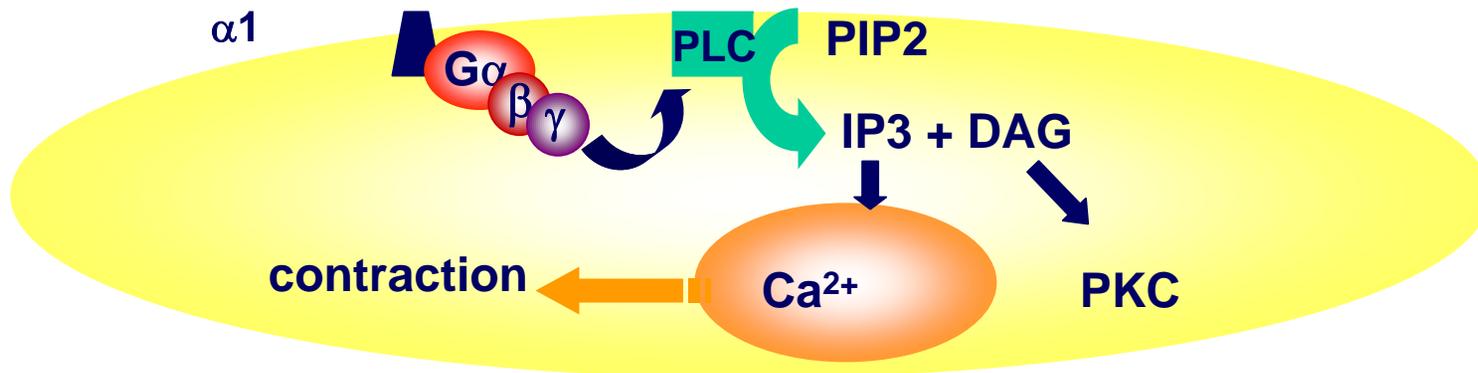
# Récepteurs $\alpha_1$

---

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 → Ca<sup>2+</sup>-  
Calmoduline → MLCK activée → contraction des muscles lisses .

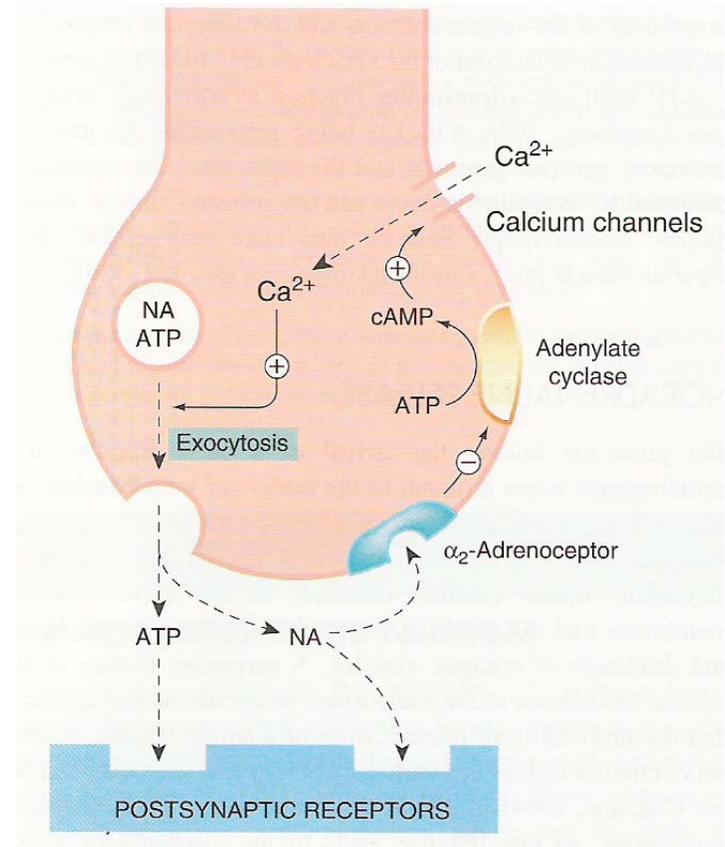


# Récepteurs $\alpha_2$

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

Récepteurs  $\alpha_2 \rightarrow G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \text{TM cAMP} \rightarrow$   
PKA inactive  $\rightarrow$  canaux calciques peu  
phosphorylés  $\rightarrow \text{TM influx Ca}^{2+} \rightarrow \text{TM}$   
**exocytose**

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



# Récepteurs présynaptiques

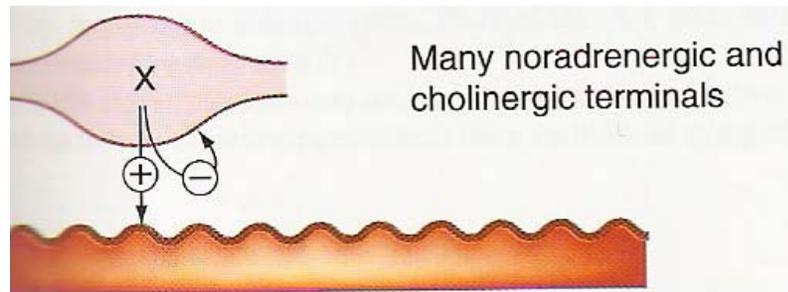
---

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

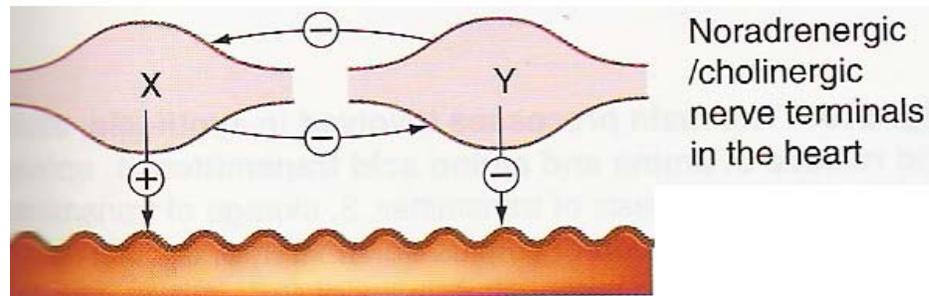
- sur terminaisons nerveuses sérotoninergiques, cholinergiques, catécholaminergiques (centrales) et noradrénergiques (périphériques),

...

## Auto-récepteurs



## Hétéro-récepteurs



# Récepteurs alpha 2 présynaptiques

---

Responsables de nombreux effets thérapeutiques et secondaires :

## Localisation

neurones noradrénergiques du locus coeruleus

Neurones vasomoteurs présympathiques  
(catécholaminergiques ou non-catécholaminergiques)

Noyau du tractus solitaire

Terminaisons nerveuses sympathiques

Fibres parasympathique du système myentérique

Fibres parasympathique innervant les glandes

## Effets

sédation, <sup>TM</sup>vigilance, dépression

Diminution de leur activité,  
<sup>TM</sup> tonus sympathique (action centrale)

© Activité des neurones préganglionnaires paraS.

<sup>TM</sup> tonus sympathique (action périphérique)

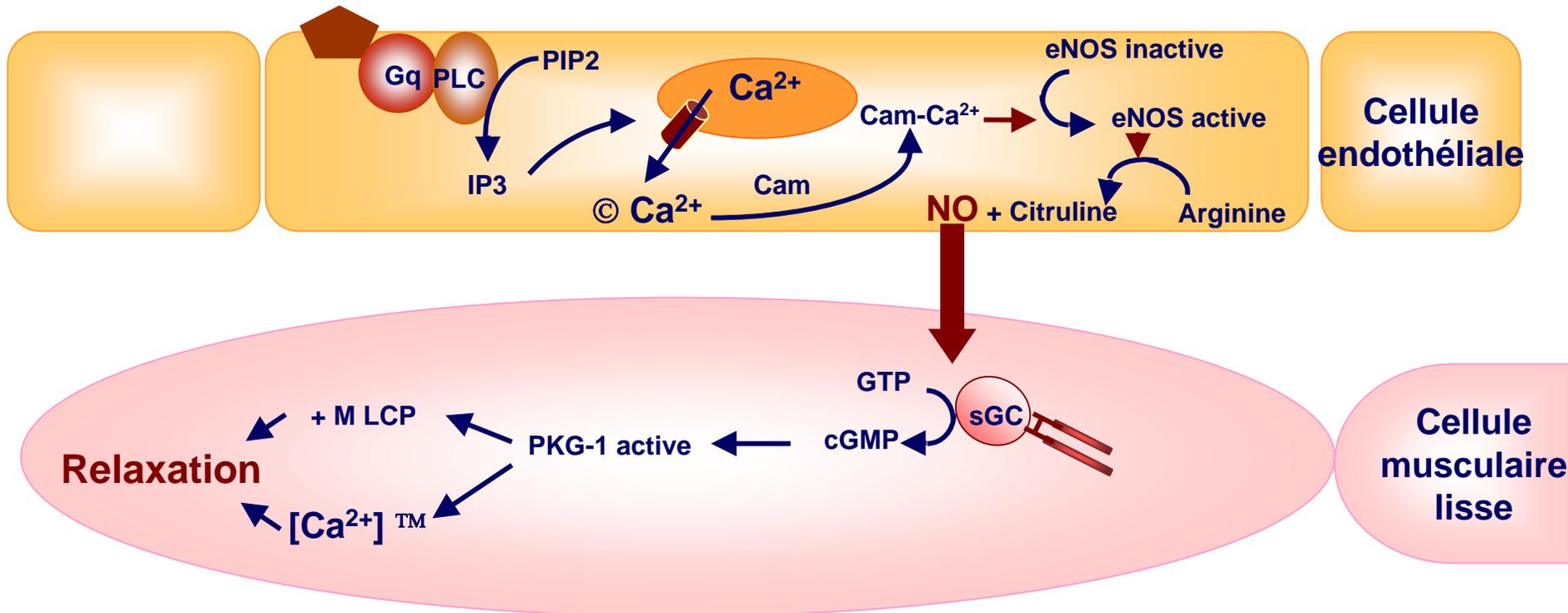
<sup>TM</sup> libération d'Ach, relaxation du muscle lisse

<sup>TM</sup> libération d'Ach, <sup>TM</sup> sécrétion des glandes

# Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

Récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques :

sur les endothéliales :  $\rightarrow$  libération de NO  $\rightarrow$  relaxation vasculaire

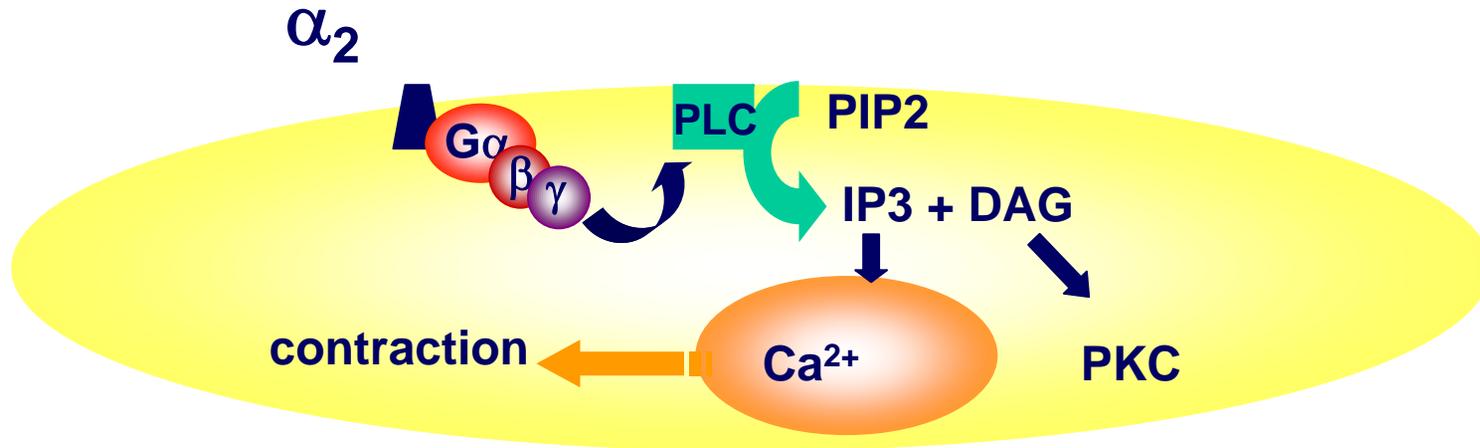


# Récepteurs $\alpha_2$ postsynaptiques

---

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 :

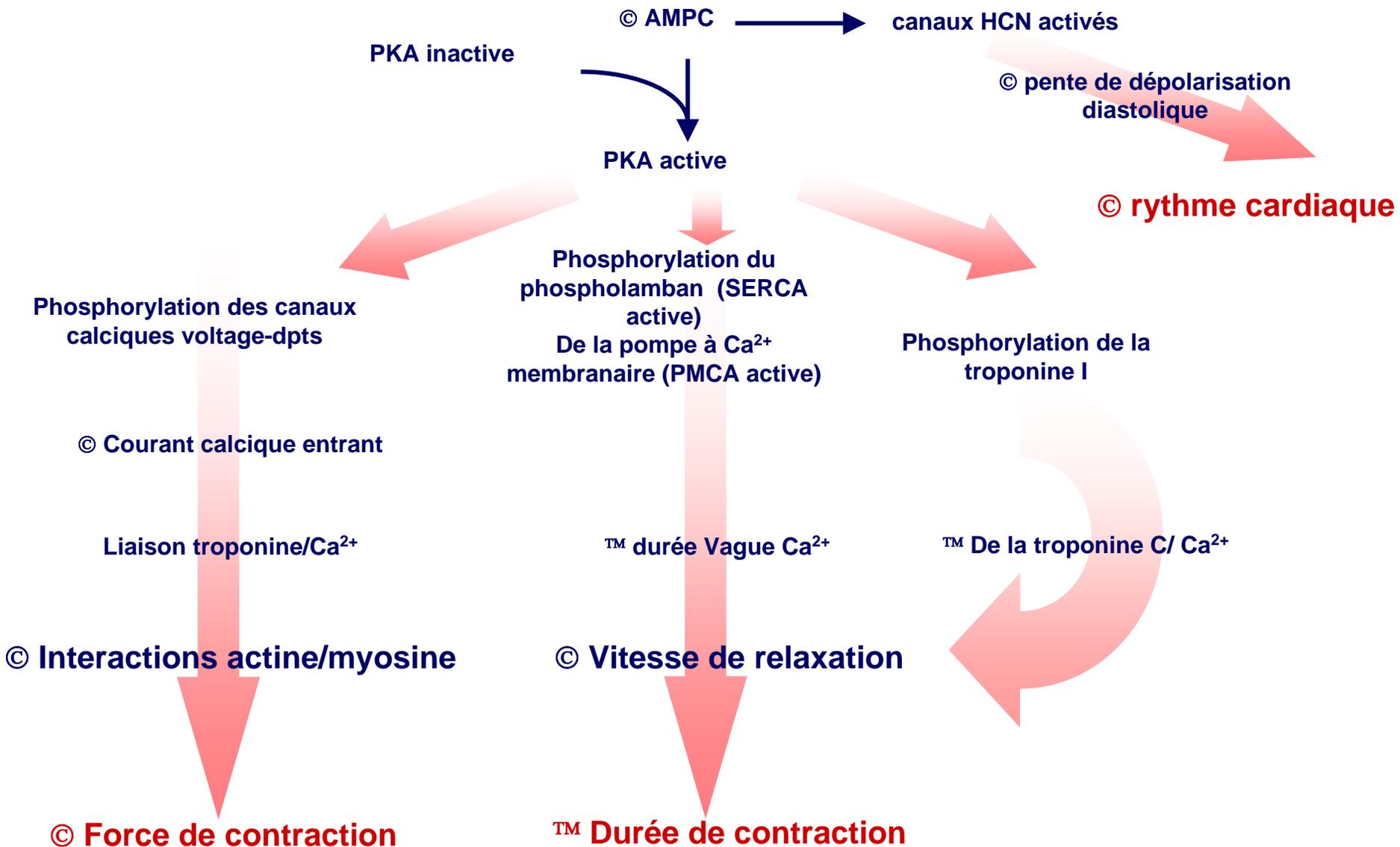
$\beta_1 \rightarrow G_s \rightarrow AC \rightarrow \textcircled{c} \text{ cAMP} \rightarrow \text{PKA activée} \rightarrow \textcircled{c} \text{ Ca}^{2+} \rightarrow \textcircled{c} \text{ force contractile cardiaque} : \text{effet inotrope} +$

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

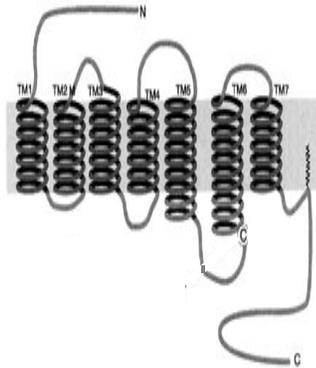
Dans les muscles lisses (bronches):

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

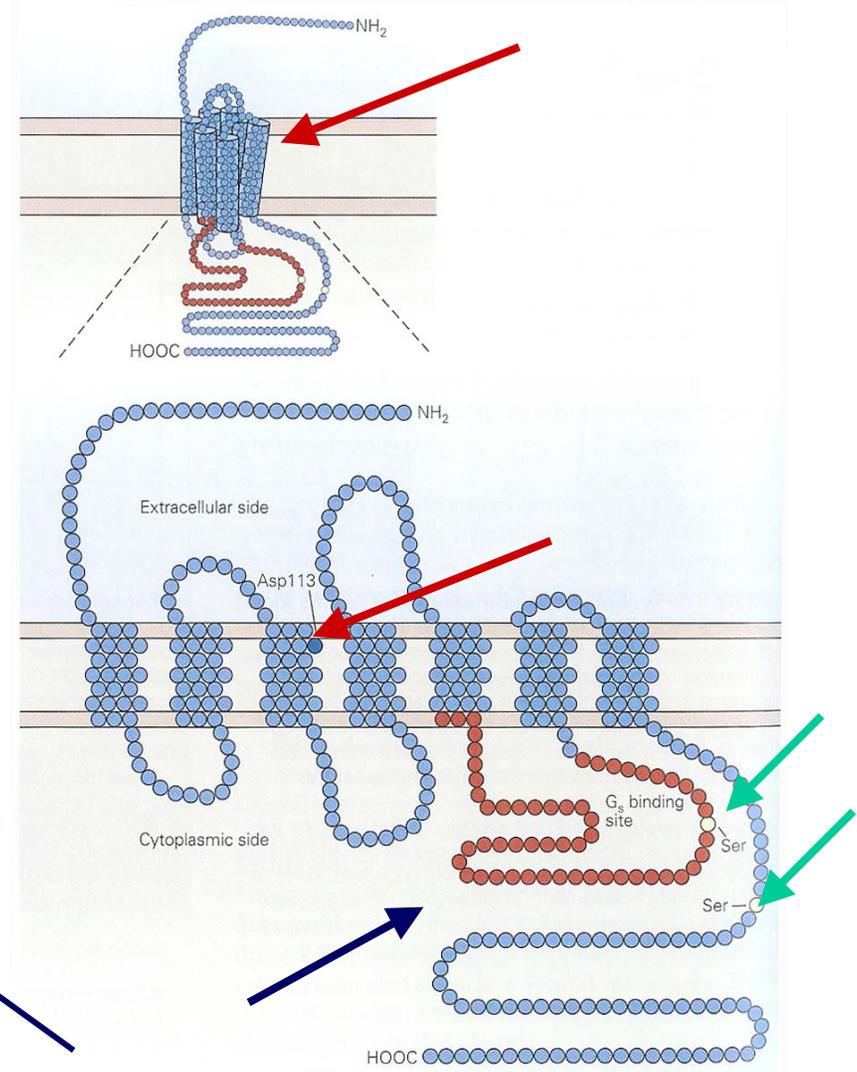
# Les récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques/ coeur



# Le récepteur $\beta_2$ -adrénergique



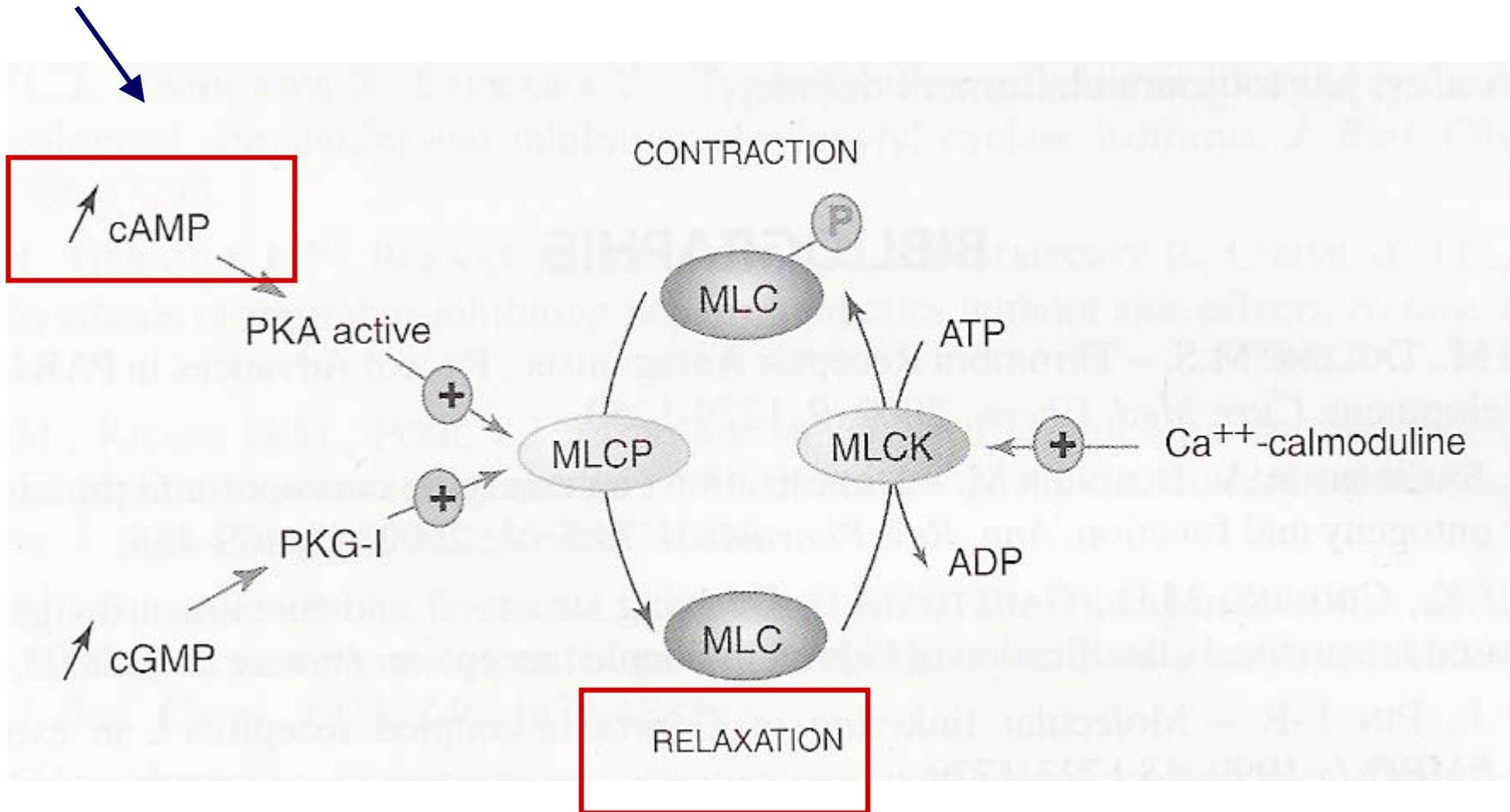
Peleg, Gadi et al.  
(2001) Proc. Natl.  
Acad. Sci. USA 98,  
8469-8474



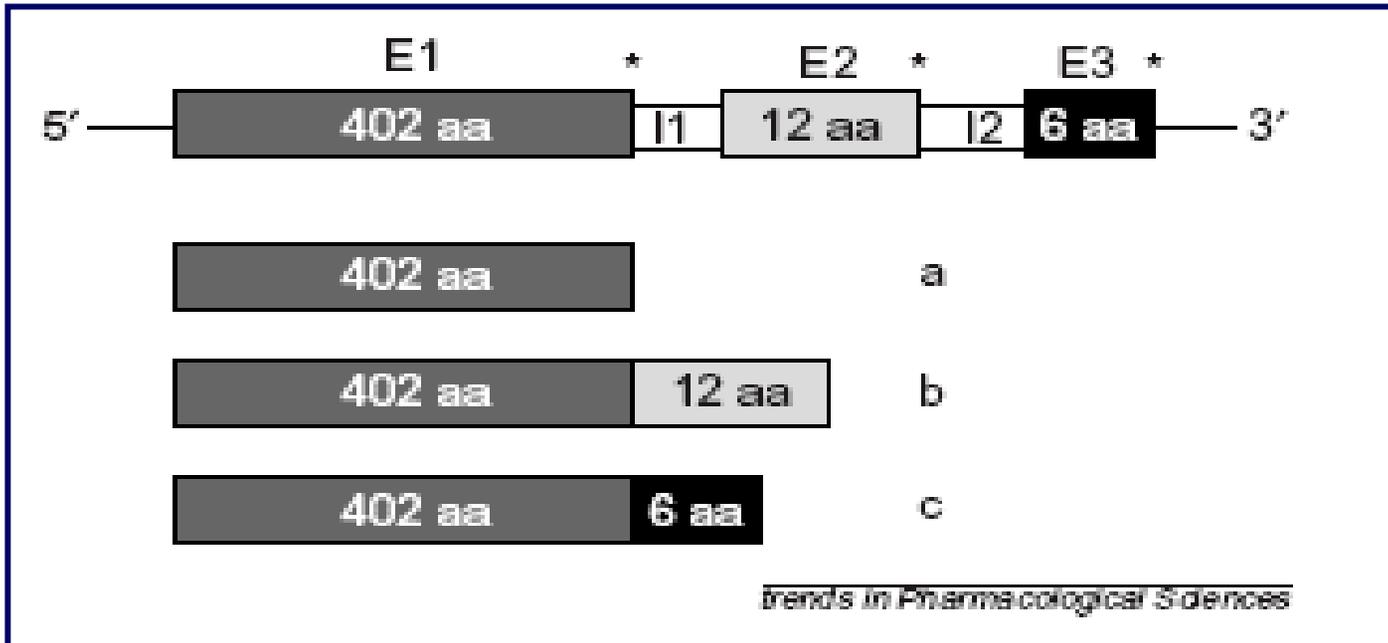
Kendel et al. Principles of neuroscience

# 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

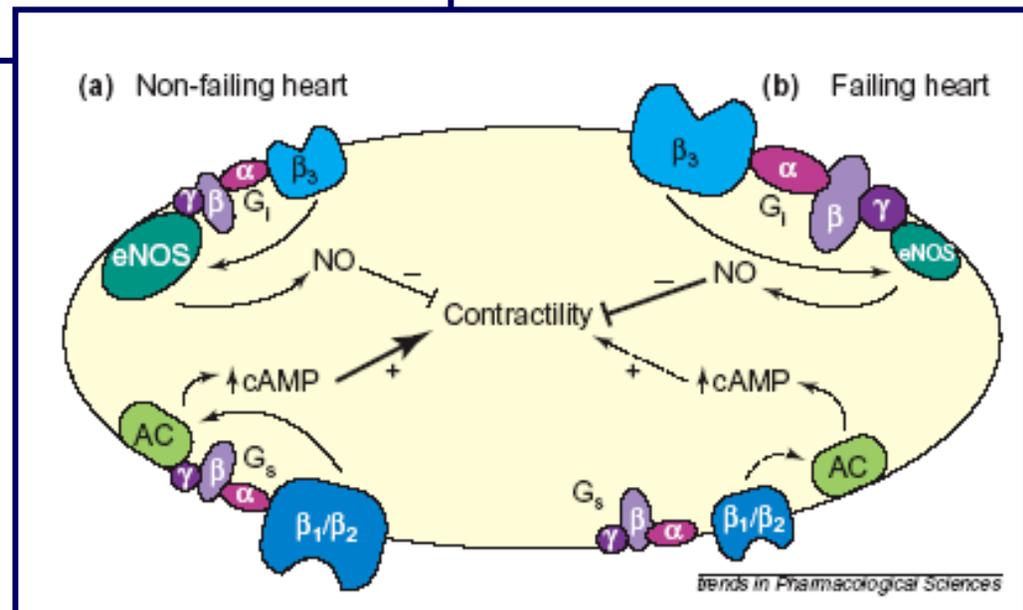
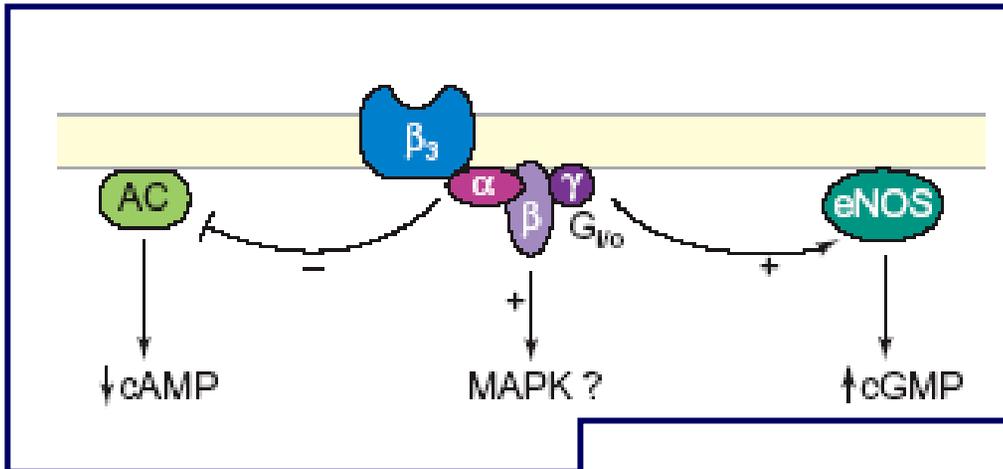
dans le cerveau

dans la vessie, la prostate

dans le cœur et les vaisseaux

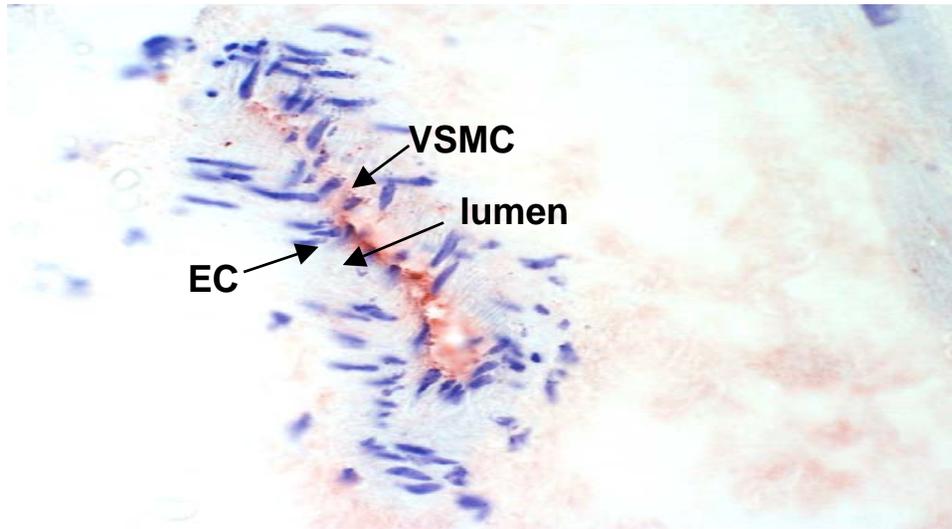
dans le myomètre

# Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques/coeur



# Récepteurs $\beta_3$ -adrénergiques/vaisseaux

---



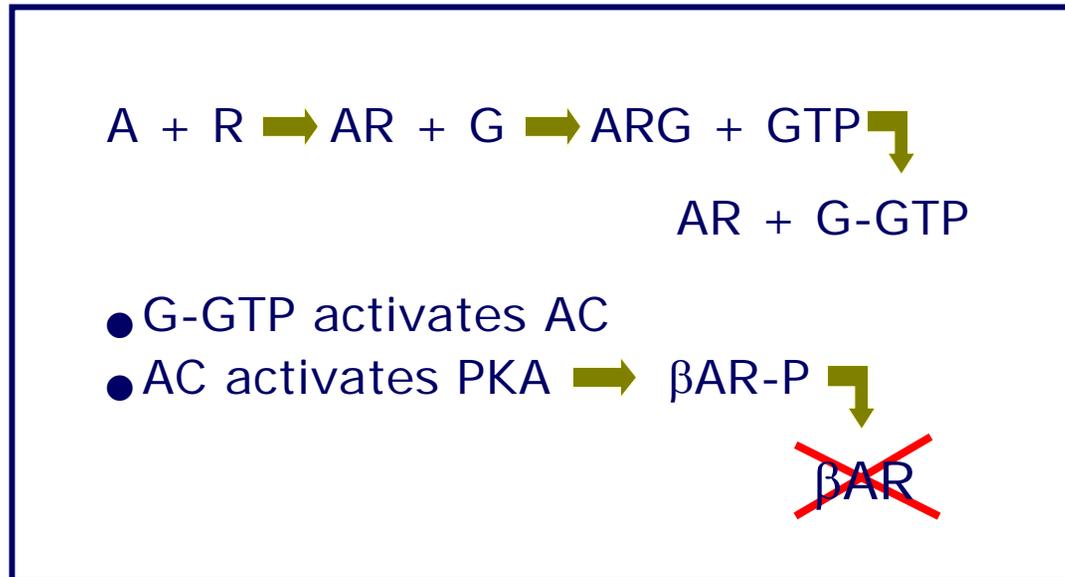
**Ex: la microcirculation  
coronaire humaine  
→ expression limitée à  
l'endothélium  
microvasculaire**

**Action vasodilatrice associée à:**

- une production de NO
- une hyperpolarisation

# Désensibilisation hétérologue

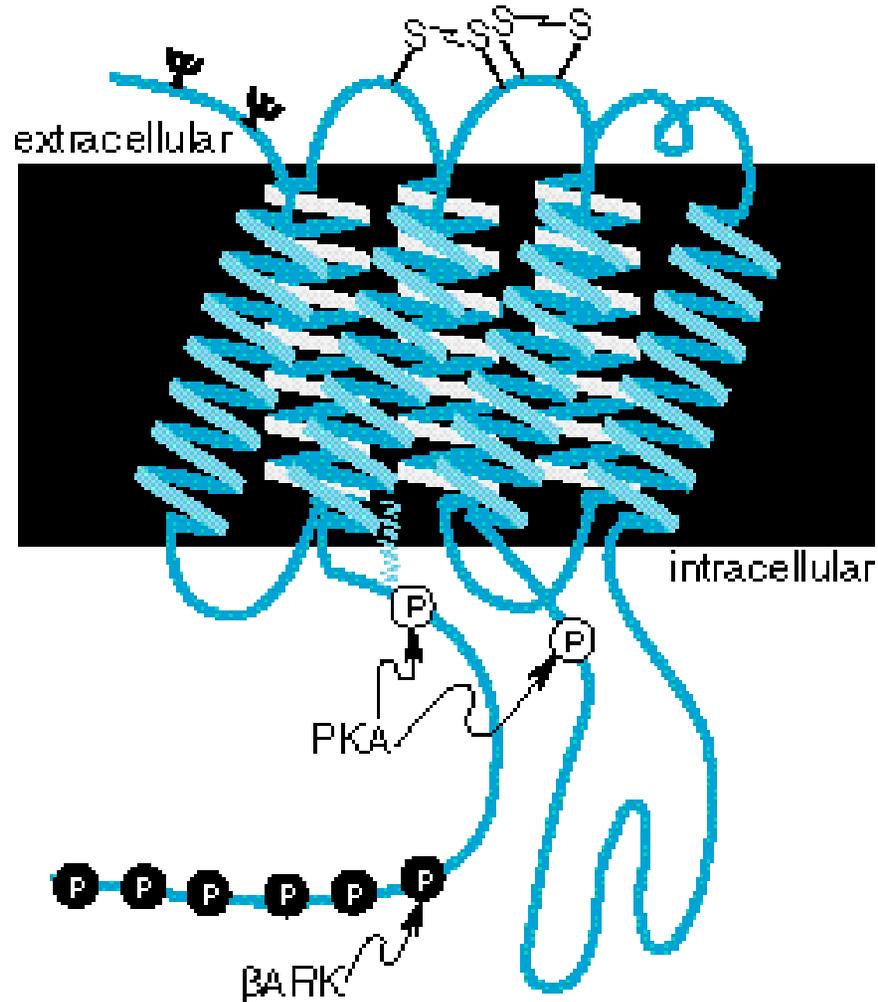
---



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

# Désensibilisation homologue

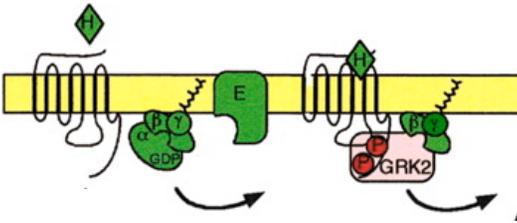
---



# Désensibilisation homologue

---

## ① Desensitization

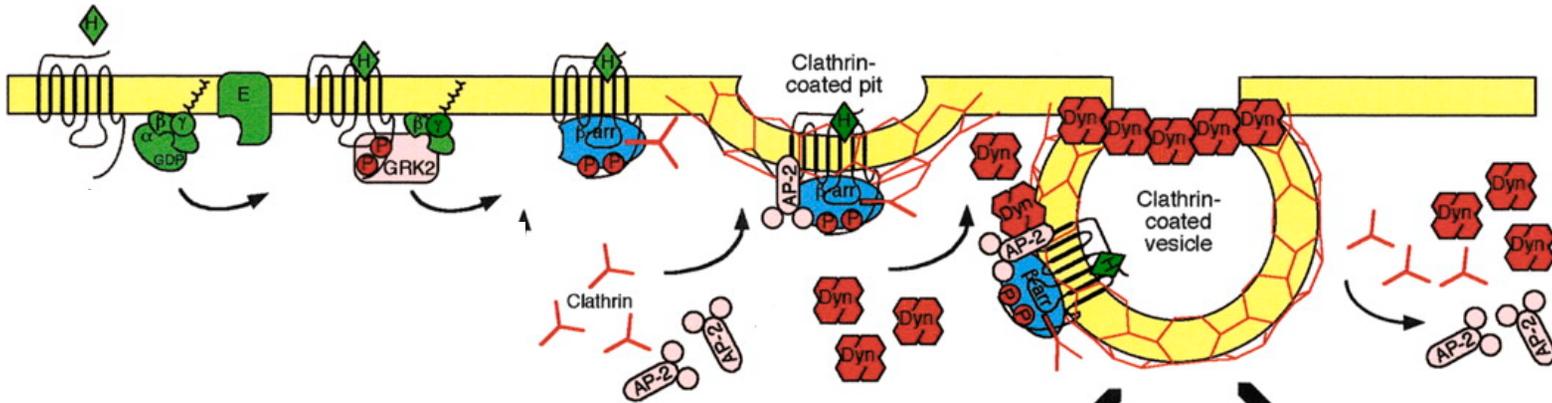


Luttrell, L. M. et al. J Cell Sci 2002;115:455-465

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

# Désensibilisation homologue

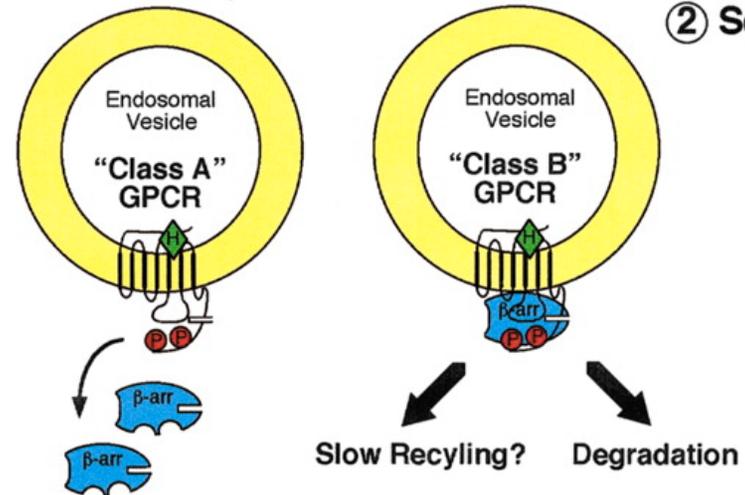
## ① Desensitization



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

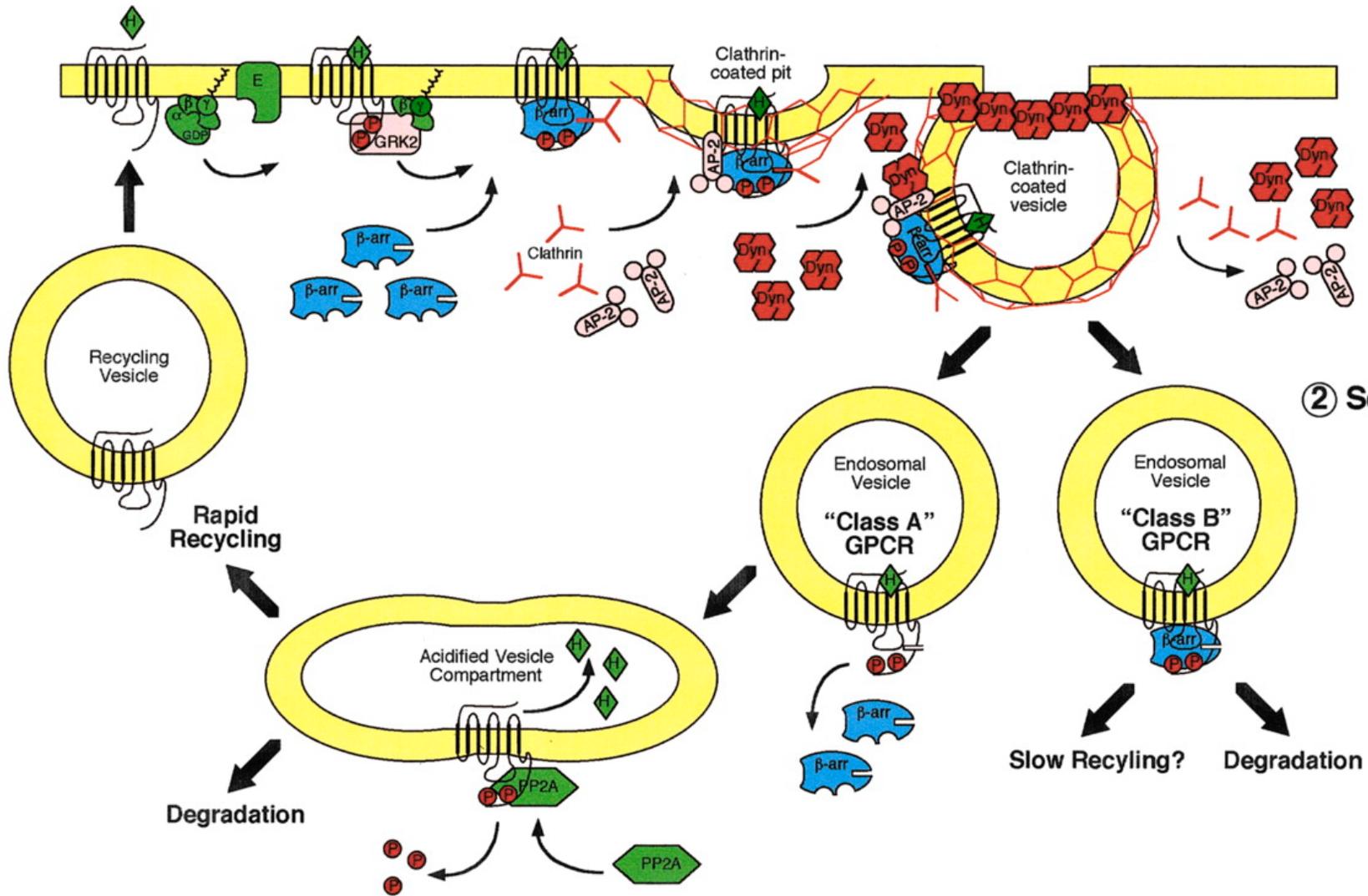
- Liaison de l'arrestine → terminaison de l'effet (dissociation R/G)
- interactions avec clathrine, adaptine et dynamine → « clathrin-coated pits → endocytose »
- Classe A ( $\beta_2$ -AR) >< Classe B (AT1)

## ② Sequestration

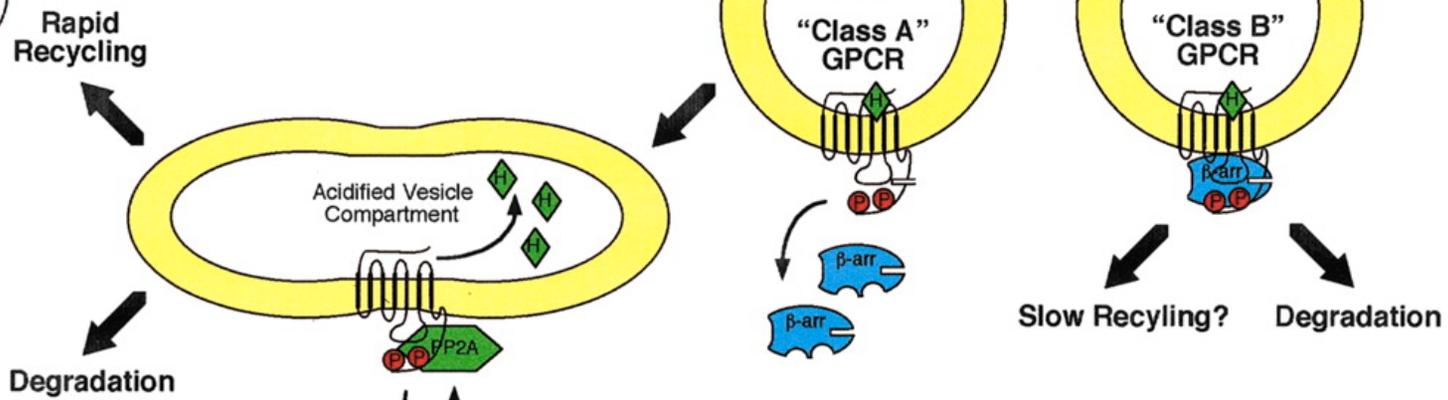


# Désensibilisation homologue

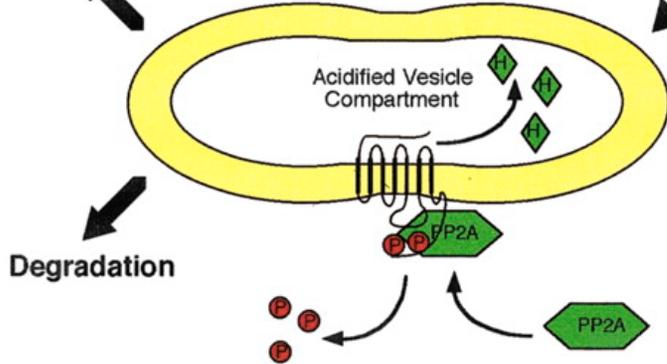
## ① Desensitization



## ② Sequestration



## ③ Recycling / Downregulation



# Agonistes/récepteurs

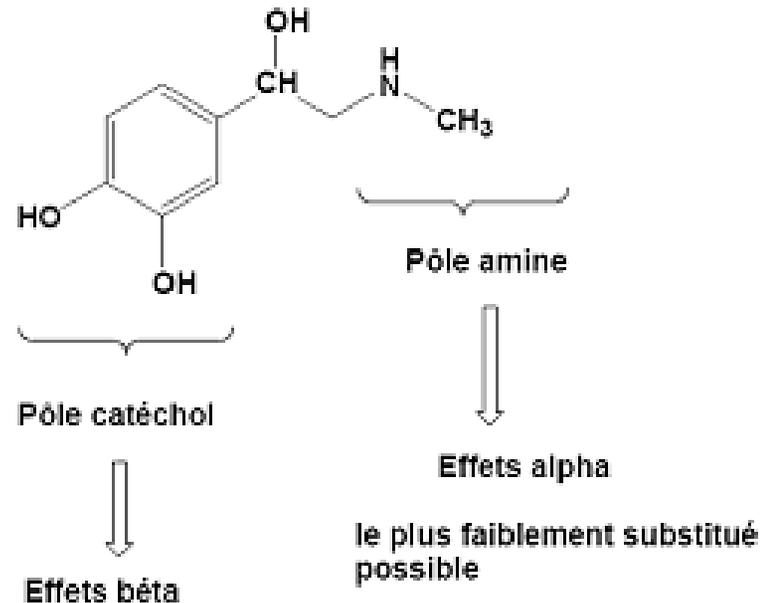
---

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

Autres paramètres importants:

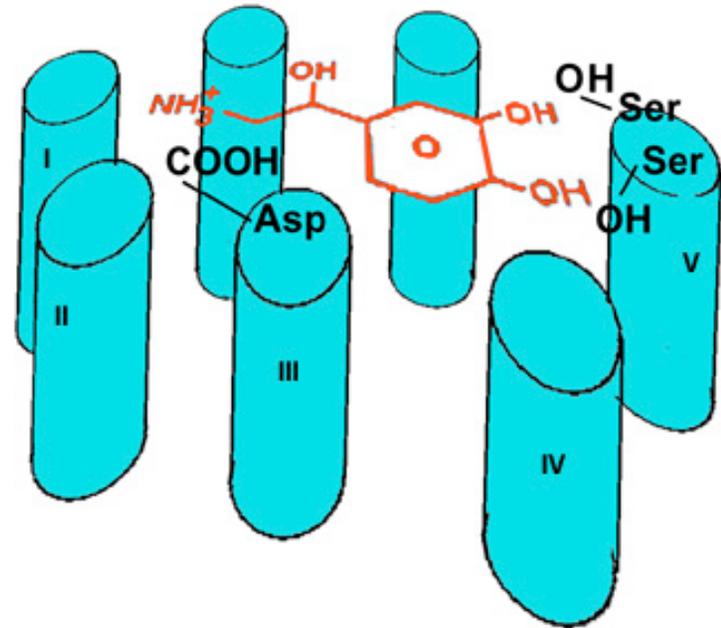
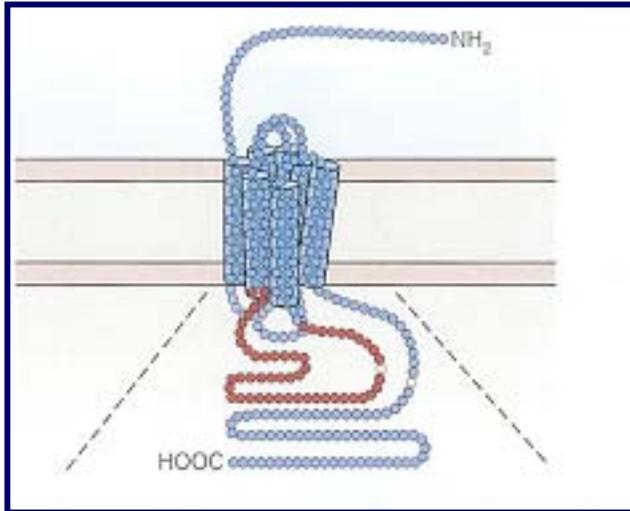
- Interactions avec les systèmes de recapture
- Interactions avec les systèmes de métabolisation

De façon (trop) simpliste:



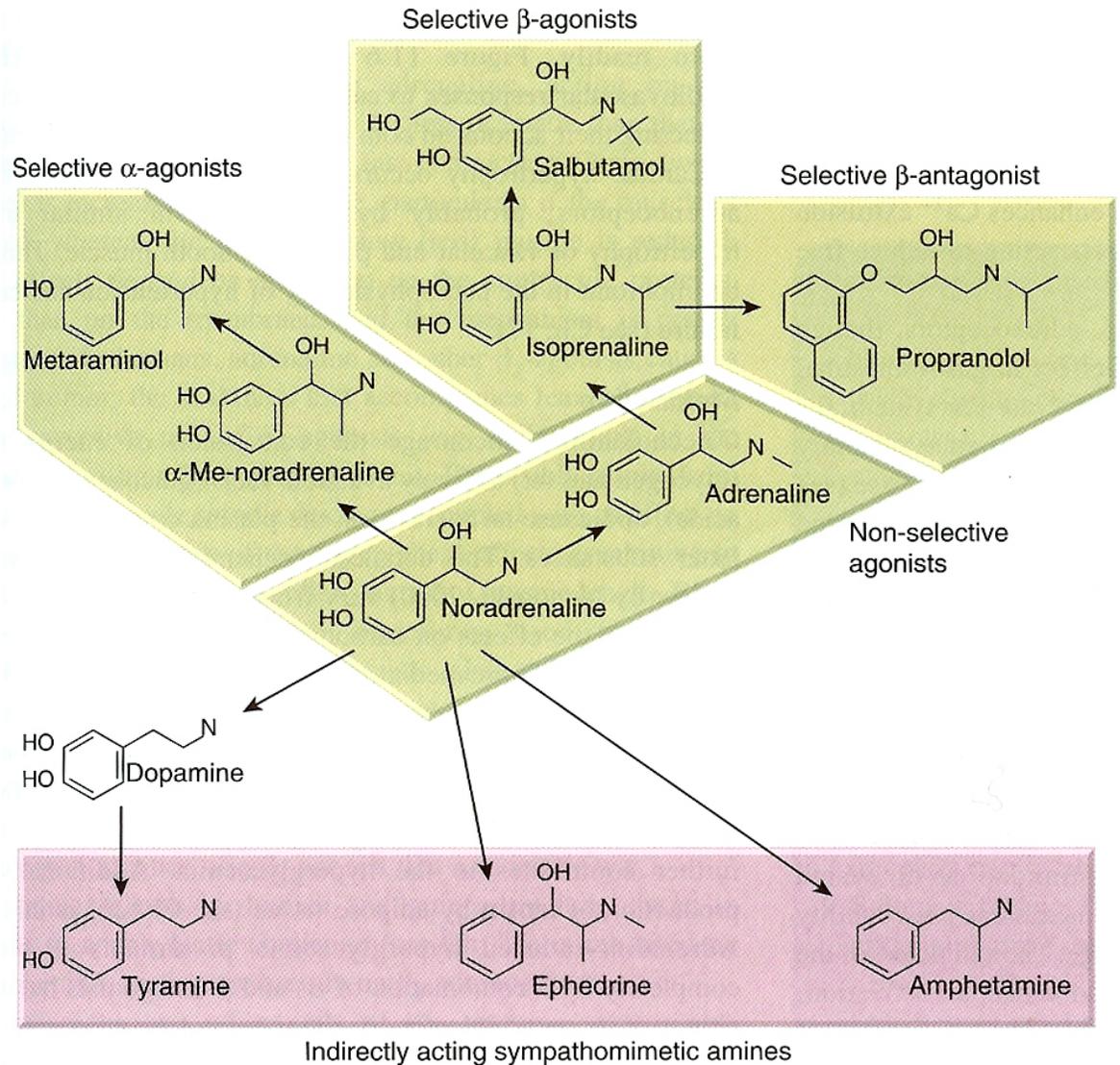
# Agonistes/récepteurs

---



# Agonistes/récepteurs

- **Substitution sur N** → © sélectivité  $\beta$ ,  $TM$  uptake 1/ sensibilité à MAO
- **Addition d'un méthyl en  $\alpha$**  → © sélectivité  $\alpha_2$ ,  $TM$  sensibilité à MAO
- **Retrait de l'alcool « latéral »** →  $TM$  sélectivité  $\beta/\alpha$  → dopamine
- **Modification au niveau du catéchol** →  $TM$  sensibilité à COMT/uptake 1, agoniste/antagoniste
- **Retrait Catéchol** → sympathomimétiques indirects (pas d'action sur le récepteur)
- **Extension/modifications de la chaîne alkyl**: © antagonisme  $\beta$



# Agonistes non sélectifs $\alpha/\beta$

---

**Adrénaline** :  $\beta \sim \alpha$

**Nordrénaline** :  $\alpha > \beta_1 \gg \beta_2$

→ Effets différents : voir SNA

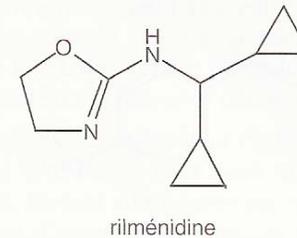
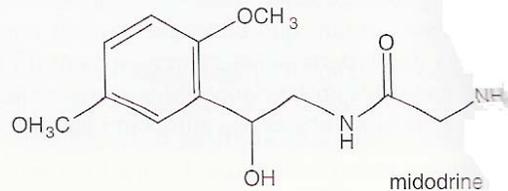
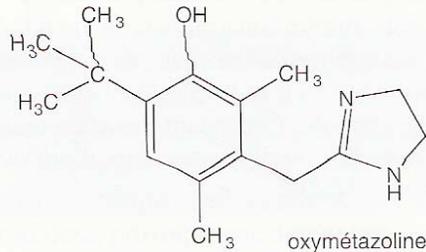
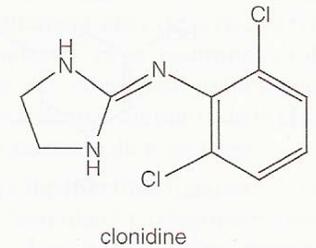
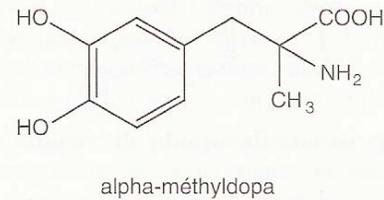
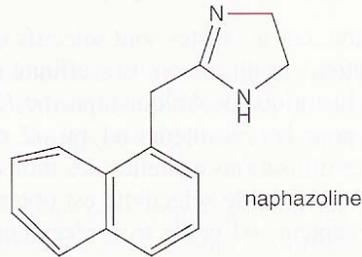
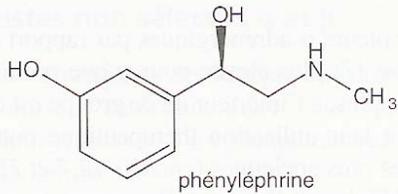
**N** Traitement d'urgence : détresse cardiocirculatoire, choc anaphylactique, ..

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

**Etiléfrine (non-naturel)**

**N** traitement de l'hypotension orthostatique

# Agonistes $\alpha$ –adrénergiques sélectifs

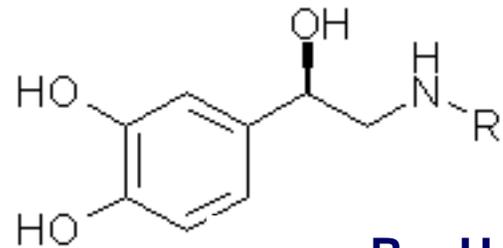
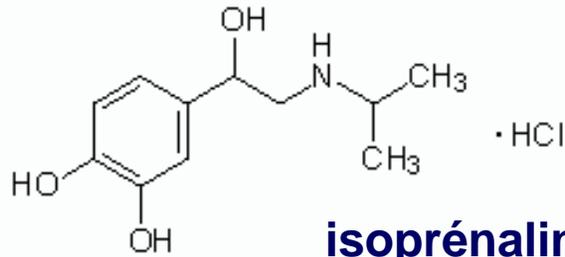


$\alpha_1$ : mise à profit des effets vasoconstricteurs  
N Vasoconstricteurs nasaux

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

# Agonistes $\beta$ –adrénergiques

---



**R = H**

**Noradrenalin**

**R = CH<sub>3</sub>**

**Adrenaline**

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