

## Les médicaments du système nerveux sympathique

**Introduction**

Les neurotransmetteurs libérés par le système nerveux sympathique et la médullosurrénale sont impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques et plus particulièrement dans l'intégration des réponses aux différents stress. Les substances qui stimulent ou inhibent l'activité du système nerveux sympathique sont utiles dans le traitement de nombreuses manifestations cliniques.

**I. Rappel sur les récepteurs adrénergiques**

Les 2 types de récepteurs adrénergiques  $\alpha$  et  $\beta$  appartenant à la famille des récepteurs couplés à une protéine G

**I.1. Récepteurs  $\alpha$** 

- **Récepteurs  $\alpha_1$** , post synaptiques : couplés à la protéine Gq

**Localisation** : cellules musculaires lisses +++ (paroi des vaisseaux, tractus digestif et urogénital)

**Effets** : leur stimulation induit une contraction.

- **Récepteurs  $\alpha_2$** , pré synaptiques : couplés à la protéine Gi

**Localisation** : *majoritairement* pré synaptique.

**Effets** : Leur stimulation est associée à une inhibition de la libération de la noradrénaline dans la fente synaptique. Inhibition du flux sympathique

**I.2. Récepteurs  $\beta$** , 3 sous types :  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ;  $\beta_3$  : couplés à une protéine Gs.

- **Récepteurs  $\beta_1$**  :

- localisés principalement au niveau du cœur. La stimulation de ces récepteurs induit une augmentation de la force de contraction cardiaque (*effet inotrope positif*) et de la fréquence cardiaque (*effet chronotrope positif*).
- Relâchement des fibres lisses du tractus gastro-intestinal.
- La sécrétion de la rénine et de l'humeur aqueuse sont augmentés.

- **Récepteurs  $\beta_2$**  :

**Localisation** : cellules musculaires lisses des voies aériennes, des vaisseaux, du tractus digestif et urogénital.

**Effets** : relâchement des fibres lisses des vaisseaux (vasodilatation), des bronches (broncodilatation), de l'utérus, intestins ; sécrétion de la glande salivaire, activation métabolique avec augmentation de la consommation d'oxygène, de la lipolyse, de la glycogénolyse musculaire avec augmentation du glucose.

- **Récepteurs  $\beta_3$**  : découverte récente ; retrouvé au niveau du tissu adipeux où il stimule la lipolyse.

|  | $\alpha_1$                | $\beta_1$            | $\beta_2$     |
|--|---------------------------|----------------------|---------------|
| <b>COEUR</b>                                   |                           |                      |               |
| - fréquence                                    | 0                         | augmentation         |               |
| - force des contractions                       | 0                         | augmentation         |               |
| - vitesse de conduction                        | 0                         | augmentation         |               |
| - excitabilité                                 | 0                         | augmentation         |               |
| <b>VAISSEAUX</b>                               |                           |                      |               |
| - coronaires                                   | 0                         | dilatation (réflexe) | (dilatation)  |
| - artères squelettiques et pulmonaires         | 0                         | 0                    | dilatation    |
| - circulations cutanée, splanchnique et rénale | vasoconstriction          | 0                    | 0             |
| <b>POUMONS</b>                                 |                           |                      |               |
| - muscles bronchiolaires                       | 0                         | 0                    | relâchement   |
| - sécrétions bronchiques                       | 0                         | 0                    | 0             |
| <b>OEIL</b>                                    |                           |                      |               |
| - dilatateur irien                             | contraction               | 0                    | 0             |
| - sphincter irien                              | 0                         | 0                    | 0             |
| - muscle ciliaire                              | 0                         | 0                    | 0             |
| <b>TUBE DIGESTIF</b>                           |                           |                      |               |
| - péristaltisme                                | diminution                | 0                    | diminution    |
| - sphincters                                   | contraction               | 0                    | 0             |
| - sécrétions                                   | 0                         | 0                    | 0             |
| <b>VESSIE</b>                                  |                           |                      |               |
| - détrusor                                     | 0                         | 0                    | relâchement   |
| - sphincter                                    | contraction               | 0                    | 0             |
| <b>UTERUS (gravide)</b>                        | (contraction)             | 0                    | relâchement   |
| <b>ORGANES GENITAUX</b>                        |                           |                      |               |
| - pénis  | 0                         | 0                    | 0             |
| - vésicules séminales                          | contraction (éjaculation) | 0                    | 0             |
| <b>PEAU</b>                                    |                           |                      |               |
| - muscles pilo-érecteurs                       | contraction               | 0                    | 0             |
| - glandes sudoripares                          | secrétion                 | 0                    | 0             |
| <b>REINS</b>                                   |                           | augmentation         |               |
| - rénine                                       |                           |                      |               |
| <b>METABOLISMES</b>                            | glycogénolyse             |                      | glycogénolyse |

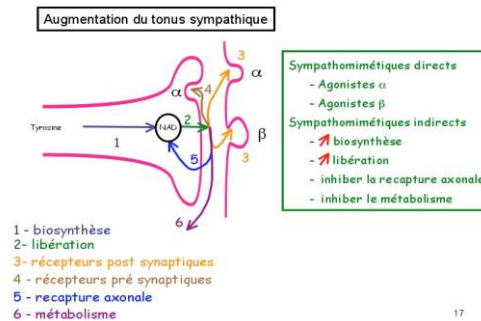
## Les médicaments du système nerveux sympathique

**II. Les sympathomimétiques**

**II.1. Définition :** Ce sont des médicaments qui reproduisent partiellement ou complètement les effets des catécholamines endogènes à des degrés divers.

**II.2. Classification**

- **sympathomimétiques directs :** agissent directement sur les récepteurs  $\alpha$  et/ou  $\beta$  adrénergiques : Sympathomimétiques mixtes  $\alpha$  et  $\beta$  ; agonistes  $\alpha$  adrénergiques ; agonistes  $\beta$  adrénergiques.
- **sympathomimétiques indirects :** Agissent indirectement sur les terminaisons pré synaptiques par augmentation des concentrations de la noradrénaline au niveau des synapses.

**A. Les sympathomimétiques directs :**

**1. Les sympathomimétiques mixtes  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques :** ils stimulent à la fois les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ .

❖ **Adrénaline (ou épinéphrine)**

- **Pharmacodynamie :** L'adrénaline stimule les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Mais possède une liaison prédominante aux récepteurs  $\beta$  adrénergiques par rapports aux récepteurs  $\alpha$ .

➤ **Effets cardiovasculaires :**

- **Effet cardiaque :** effets chronotrope et inotrope positifs avec augmentation du débit coronarien et du débit cardiaque par accroissement du retour veineux. De plus, elle augmente l'excitabilité cardiaque et la consommation d'oxygène par le myocarde.

- **Effets vasculaires :** l'adrénaline possède à la fois des effets  $\alpha_1$  (vasoconstriction) et  $\beta_2$  (vasodilatation). L'effet vasoconstricteur l'emporte sur l'effet vasodilatateur et les résistances périphériques s'élèvent => hypertension.

• **Autres effets :**

Mydriase, broncho-dilatation, glycogénolyse.

○ **Indications :**

- traitement des chocs anaphylactiques et des arrêts cardiaques.
- Comme hémostatique local sur la peau et les muqueuses.
- Associée à la procaine pour diminuer la diffusion de l'anesthésique local.

❖ **Noradrénaline :**○ **Pharmacodynamie :**

- La noradrénaline ou norépinéphrine stimule les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , et  $\beta_1$ . mais ses effets stimulants  $\alpha$  sont plus marqués que ses effets stimulants  $\beta$ .
- Elle est plus active que l'adrénaline sur la vasoconstriction et sur la tachycardie.

---

 Les médicaments du système nerveux sympathique
 

---

 ➤ **Effets cardiovasculaires**

La noradrénaline possède des effets vasculaires de type  $\alpha_1$  (vasoconstriction artérielle et veineuse) et des effets cardiaques de type  $\beta_1$  (action inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positives), responsables de l'hypertension artérielle, mais elle n'a pas d'effet  $\beta_2$  vasculaire.

 ➤ **Autres effets :** mydriatique ( $\alpha_1$ ), utéro-tonique ( $\alpha_1$ ).

 ○ **Indications**

- utilisée en perfusion IV dans le traitement du collapsus, chocs cardiovasculaires, chutes tensionnelles sévères.

 ○ **Pharmacocinétique :**

- La noradrénaline et l'adrénaline sont inactivées par voie orale car elles sont oxydées et conjuguées au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Ils ne sont utilisables que par voie injectable.
- Métabolisme hépatique : dégradation par la MAO (mono-amino-oxydase) et COMT (catécho-O-méthyl transférase)
- Faible élimination urinaire
- Délai d'action très rapide 1 à 2 min, et demi vie est très courte.

 ○ **Effets indésirables :**

- Noradrénaline : anxiété, céphalées, arythmie, hypertension, gêne respiratoire.
- Adrénaline : crises angineuse, troubles du rythme.

 ○ **Contre indication :**

- Hypertension, angine de poitrine, phéochromocytome, thyrotoxicose,
- Glaucome à angle fermé,
- affections prostatiques, coronariennes et myocardiques
- Grossesse

Remarque : il n'y a pas de contre indication absolue en situation d'urgence vitale

 ○ **Interactions médicamenteuses :**

- Association déconseillée : IMAO, L-dopa et antidépresseurs tricycliques.
- Antagonismes :  $\alpha_1$  bloquants et  $\beta$  bloquants
- Diminutions des effets de l'insuline (surtout pour l'adrénaline)

 ❖ **La dopamine : sympathomimétique dopaminergique et adrénergique.**

Neuromédiateur des neurones dopaminergiques ; c'est le précurseur immédiat de la noradrénaline et de l'adrénaline dans les neurones noradrénériques. Elle est présente en faible quantité dans les fibres postganglionnaires sympathiques.

**Pharmacodynamie:**
**Effets cardiovasculaires +++**

- **A dose faible**, la dopamine interfère avec les récepteurs dopaminergiques D1 qui entraîne une **vasodilatation**, augmentation de la filtration glomérulaire et la diurèse natriurétique.
- **A dose un peu plus élevée**, elle :
  - stimule les récepteur  $\beta_1$  adrénériques avec une intensité moindre que la noradrénaline et exerce un effet inotrope (+) sur le myocarde.
  - Provoque la libération de la noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses.
- **A dose élevée** : elle stimule les récepteurs  $\alpha_1$  adrénériques entraînant une **vasoconstriction**, la pression sanguine et la fonction rénale doivent être surveillées.

**Indications :**

- Etats de chocs d'origine cardiaque avec arrêt de la diurèse.

## Les médicaments du système nerveux sympathique

- Insuffisance cardiaque
  - Chute tensionnelle importante après anesthésie péridurale ou rachianesthésie
  - Hypotension sévère après ablation d'un phéochromocytome.
- Effets indésirables** : dus à une activité sympathomimétique excessive :
- Nausées, vomissement, tachycardie, céphalées, hypertension, vasoconstriction, trouble du rythme

**Contres indications :**

- maladies coronarienne
  - traitement par les IMAO
- 2. Les sympathomimétiques  $\alpha$  adrénergiques**

❖ **agonistes adrénergiques  $\alpha_1$  sélectifs :**

- Ces agonistes stimulent les récepteurs  $\alpha_1$ . On peut les classer en deux groupes :

- ✓ ceux qui traversent peu ou pas la barrière hémato-encéphalique et dont les effets périphériques prédominent.
- ✓ ceux qui pénètrent dans le cerveau et ont surtout des effets centraux.

✚ **Agonistes  $\alpha_1$  à effets périphériques**

Les médicaments activant les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques entraînent une contraction des fibres musculaires lisses : vasoconstriction, des contractions utérines, une mydriase.

- **Vasoconstriction** : L'effet vasoconstricteur conduit à un certain nombre d'utilisations thérapeutiques :

**Traitement de l'hypotension orthostatique:**

- **Pharmacodynamie** : activation des récepteurs  $\alpha_1$  => vasoconstriction => augmentation des résistances vasculaires périphériques => augmentation de la pression artérielle, qui provoque une bradycardie réflexe qui s'accompagne d'une diminution du débit cardiaque.  
Exemple de médicaments : **Phényléphrine.**
- **Indications :**
  - ✓ Collapsus cardiaque
  - ✓ Etat de choc et hypotension induite par des médicaments
  - ✓ Comme décongestionnant nasal
  - ✓ Mydriatique dans le glaucome et les examens ophtalmiques

**Traitement de la migraine :**

La migraine serait due à des spasmes d'artéioles cérébrales provoquant une vasoconstriction puis une vasodilatation.

**Ergotamine et dihydroergotamine** : dérivées de l'ergot de seigle. Utilisés dans le traitement de fond de la migraine.

**Traitement de la congestion nasale :**

Effet local : VC de la muqueuse nasale => diminution de l'irrigation => décongestion

*Exemple de médicaments : Naphazoline...*

La *phényléphrine* est également utilisée comme décongestionnant nasal.

- **Contraction utérine :**

L'effet contracturant utérin des agonistes  $\alpha_1$  en obstétrique pour favoriser les contractions utérines en post partum et faire cesser l'hémorragie après l'accouchement.

## Les médicaments du système nerveux sympathique

La méthylergométrine MÉTHERGIN®. C'est un dérivé de l'ergot de seigle qui est également un *vasoconstricteur*.

### ➤ Mydriase :

L'effet mydriatique conduit à leur utilisation en ophtalmologie.

La phényléphrine (Néosynéphrine®) est aussi utilisée par voie locale, sous forme de collyre comme mydriatique pour l'examen du fond d'œil et au cours de certaines interventions chirurgicales oculaires.

#### ▪ Effets indésirables :

Effet vasoconstricteur :

- **$\alpha_1$  Agonistes Systémiques** : hypertension, bradycardie réflexe, douleurs angineuses, gêne l'évacuation de la vessie
- **$\alpha_1$  Agonistes locaux** : nausées, insomnies, céphalées, palpitations. Usage prolongé: **effet rebond**, ischémie.

#### ▪ Contre indication :

##### • **Systémiques** :

- Hypertension, phéochromocytome, thyrotoxicose
- Glaucome à angle fermé
- Affection prostatique, coronaire et vasculaire
- Grossesse

##### • **Locaux** :

- Glaucome à angle fermé, rhinite sèche, cardiopathie, hypertension

- **Interactions médicamenteuses** Potentialisation : IMAO, antidépresseurs tricycliques, ocytocine.

#### ✚ Agonistes $\alpha_1$ centraux : stimulants de la vigilance

- Rcs  $\alpha_1$  centraux :  $\uparrow$  vigilance,  $\downarrow$  besoins de sommeil.

Médicaments : **Adrafinil, Modafinil**. Psychotoniques utilisés dans le traitement symptomatique des troubles de la vigilance chez le sujet âgé, dans l'hypersomnie idiopathique et la **narcolepsie**.

**Effets indésirables** : agitation, excitation; nervosité, anxiété, anorexie...

**Pharmacodynamie** :  $\downarrow$  libération de N.adr  $\Rightarrow$   $\downarrow$  tonus sympathique

**Ce sont des sympatholytiques indirects**

- **Effet pharmacologique** : **antihypertenseurs centraux**

$\downarrow$  PA (Hypotension) +  $\downarrow$  fréquence cardiaque

- Médicaments :

- **Clonidine (CATAPRESSAN®)**: **Effet rebond** à l'arrêt d' un trt prolongé  $\Rightarrow$  ne pas interrompre le trt brutalement

-  **$\alpha$ -méthyldopa (ALDOMET®)** : Faux neuromédiateurs ( $\alpha$  méthyl noradrénaline. Pas d'effet de rebond

**Effets indésirables** : Sédation, somnolence- Sécheresse buccale- Majoration d'une dépression- Hypotension

Bradycardie

**Contre indication** : Etat dépressif

**Interactions médicamenteuses** : Bénéfique : diurétiques ; déconseillées : alcool, antidépresseurs imipraminiques (inhibition de l'effet anti- HTA).

### 3. Les agonistes $\beta$ adrénergiques

#### ❖ Agonistes non sélectif $\beta_1$ , $\beta_2$ : Isoprénaline

##### Pharmacodynamie

**$\beta_1$  cardiaques** : Effet inotrope, chronotrope, dromotrope, bathmotrope + ;  $\uparrow$  débit cardiaque,  $\uparrow$  consommation en O<sub>2</sub>

**$\beta_2$  périphériques** : vasodilatation, broncho-dilatation, inhibition des contractions utérines, diminution du péristaltisme intestinal

**Autres**: Hypersécrétion des glandes salivaires ; sécrétion de rénine ; glycolyse et lipolyse

## Les médicaments du système nerveux sympathique

Pharmacocinétique

Administration par voie parentérale +++ ; Pas d'absorption /voie orale ; Métabolisme hépatique : COMT +++ ; Demi-vie après IV brève mais supérieure à l'adrénaline.

Indications : Urgence cardiovasculaire : arrêt cardiaque, bradycardie, chocs, troubles du rythme

Effets indésirables : Palpitations, hypotension, troubles du rythme

Contre indication : tachycardie, insuffisance coronaire

Interactions médicamenteuses : Adrénaline, noradrénaline, IMAO, digitaliques

❖ Les agonistes  $\beta_1$  sélectifs : **Dobutamine**

Pharmacodynamie : Stimulation  $\beta_1$  cardiaque :  $\uparrow$  débit cardiaque

Indications : États de chocs- Infarctus du myocarde- Embolies pulmonaires

❖ Les agonistes  $\beta_2$  sélectifs

Pharmacodynamie

- **Poumon** : broncho dilatation => **Traitement de l'asthme**
- **Utérus**: myorelaxant utérin (tocolytique)

| Asthme  | Menace d'accouchement prématuré   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbutaline (Bricanyl<sup>®</sup>)</li> <li>• Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>)</li> <li>• Fénotérol</li> <li>• Salmétérol</li> <li>• Formotérol</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbutaline</li> <li>• Salbutamol</li> </ul> |

Effets indésirables liés à la stimulation excessive des rec  $\beta$  surtout en cas de pathologies cardiaques  
Tremblements-Tachycardie-Hyperglycémie chez le diabétique => augmenter les doses d'insuline

Contres indications : Insuffisance coronarienne- HTA, Thyréotoxicos- Hémorragies utérines- Eclampsie et pré éclampsie

**B. Les sympathomimétiques indirectes**

## ❖ Augmentation de la libération :

**Amphétamines** (psychotropes stimulants et anorexigènes): n'est plus utilisée en thérapeutique (pharmacodépendance)

**Éphédrine/Pseudoéphédrine** : provoque **une tachyphylaxie**

❖ Inhibition de la recapture : **Cocaïne- Antidépresseurs tricycliques (Exp: imipramine)**

## ❖ Inhibition de la dégradation :

• **IMAO** :

**IMAO A**: inhibe la dégradation de la sérotonine => action antidépressive (**Moclobémide**) : Non sélectif => effet fromage

**IMAO B**: inhibe la dégradation de la DA => trt de la maladie de Parkinson (**Sélégiline**)

- **ICOMT** : inhibe également la dégradation de la L-dopa et dopamine : traitement du parkinson : **Entécapone, Tolcapone**

Pharmacodynamie des sympathomimétiques indirectes• **Au niveau périphérique** :  $\uparrow$  N.adré

Stimulation cardiaque ( $\beta_1$ ) : Vasoconstriction ( $\alpha_1$ ), élévation PA. Broncho dilatation ( $\beta_2$ ), mydriase ( $\alpha_1$ )....

• **Au niveau central** :  $\uparrow$  N.adré

- Stimulation de l'humeur (effet antidépresseur), vigilance, anorexigène.
- $\uparrow$  Dopamine : antiparkinsonien, parfois antidépresseur
- Tachyphylaxie (épuisement)
- Dépendance

Les sympatholytiques (bloquants ou adrénolytiques)

Substances qui diminuent ou suppriment le tonus sympathique.

## Les médicaments du système nerveux sympathique

**III. Les sympatholytiques****A. Les sympatholytiques directs**

- Antagonistes compétitifs = bloquants.
- Pourvus d'affinité mais dépourvus d'efficacité pour les récepteurs adrénergiques.
- Suppriment les effets (centraux et périphériques) de L'AD et la NA

**A.1. Les  $\alpha$  bloquants**

- ❖ Les  $\alpha$  bloquants non sélectif

**Pharmacodynamie****Blocage  $\alpha 1$  :**

- **Cardiovasculaire** +++ : VD = hypotension,  $\uparrow$  débit cardiaque / st+ sympathique reflexe
- **Vessie et prostate** : relaxation muscles sphinctériens
- **Œil** :  $\downarrow$  mydriase

**Blocage  $\alpha 2$  centraux**

$\uparrow$  N.adré = tachycardie

**Médicaments** : **Phénoxybenzamine** : Antagoniste irréversible = action alkylante. **Phentolamine** : antagoniste compétitif

**Indications**

**Phénoxybenzamine** : Phéochromocytome- Hypertrophie bénigne de la prostate- Syndrome de Raynaud

**Phentolamine** : Phéochromocytomes- Crises hypertensives après arrêt brutal de la clonidine- Troubles sexuels

**Effets indésirables** : Hypotension orthostatique, tachycardie reflexe ; effet stimulant gastro-intestinal: douleurs abdominales, aggravation d'ulcère

- ✚ **Les  $\alpha 1$  bloquants** : Indication vasculaire- Indication urologique

- ❖ **Alpha 1 bloquants à indication vasculaire**

**Médicaments** : **Prazosine** +++, **Urapidil**

**Pharmacodynamie** : Vasculaire : VD = chute de PA = **antihypertenseur vasodilatateur**

**Indications** : HTA primitive, insuffisance cardiaque, syndrome de Raynaud

**Effets indésirables** : Phénomène de la 1<sup>ère</sup> dose = hypotension orthostatique- Tachycardie reflexe

**Contre indication**: œdème pulmonaire

**Interaction médicamenteuse** : autres anti HTA vasodilatateurs et  $\alpha 1$  bloquants urologiques

- ❖ **Alpha 1 bloquants à indication urologiques**

**Pharmacodynamie** : Trigone vésical, urètre, prostate : **relaxation**

**Médicaments** : **Alfuzosine** : sélectivité  $\alpha 1$  urétraux- **Tamsulosine** : meilleure sélectivité prostatique , durée d'action plus longue- **Térazosine-Prazosine**

**Indication** : Trt de l'hypertrophie bénigne de la prostate

**Effets indésirables** : Hypotension orthostatique- Rétention sodée, tachycardie et palpitations d'origine réflexe

- ✚ **Les  $\alpha 2$  bloquants**

**Pharmacodynamie**

- Pénètre SNC, blocage Rcs  $\alpha 2$  :  $\uparrow$  Noradrénaline  $\rightarrow$   $\uparrow$  activité sympathique
- Rcs  $\beta 1$  cardiaques et  $\alpha 1$  vasculaires :  $\uparrow$  fréquence cardiaque +  $\uparrow$  pression sanguine.
- Effets centraux (excitation, tremblements, hyperactivité, effet antidépresseur).

**Médicament** : **Yohimbine**

**Indications** : Traitement de l'impuissance masculine-Hypotension orthostatique induite par les antidépresseurs tricycliques

**Effets indésirables** : Troubles du SNC : tremblement, insomnies, vertiges... Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées-Tachycardie

**Interactions médicamenteuses** : antihypertenseurs centraux : clonidine

**A.2. Les  $\beta$  bloquants**

- S'opposent à l'action des catécholamines en bloquant les récepteurs  $\beta$  adrénergiques (cœur, vaisseaux, et poumons+++)

- ❖ **Effets pharmacologiques en communs**

**Effets cardiovasculaires**

## Les médicaments du système nerveux sympathique

## → Cœur :

- ↓ fréquence cardiaque « bradycardie » (effet chronotrope négatif)
- ↓ force de contraction (effet inotrope négatif)
- Ralentissement de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif)
- ↓ besoins en oxygène

## → Autres effets :

- Inhibition de la sécrétion de rénine
- Inhibition du tonus sympathique par effet central

## Œil :

- ↓ pression intraoculaire
- ↓ sécrétion de l'humeur aqueuse

## ❖ Effets particuliers

## ✓ Cardio-sélectivité (CS) :

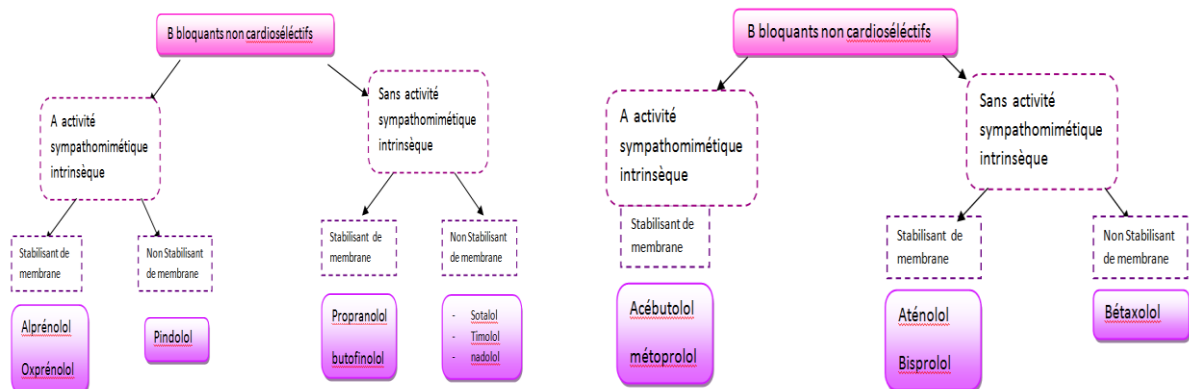
- sélectivité  $\beta_1$  relative, dose dépendante
- Limitation des effets liés au blocage des récepteurs  $\beta_2$  : vasoconstriction, bronchoconstriction, hypoglycémie => indiqués chez l'asthmatique

## ✓ Action sympathomimétique intrinsèque (ASI)

- Effet  $\beta$  agoniste partiel au repos → ↓ bradycardie
- Indications: bradycardes, bronchopates
- Déconseillés: Hypertrophie ventriculaire gauche, angor

## ✓ Effet stabilisant de la membrane (ESM)

- Action antiarythmique par effets dromotrope et inotrope négatif plus marqué = effet quinidine-like
- ↓ Perméabilité cellules myocardiques :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$



## Propriétés pharmacocinétiques

- ✓  **$\beta$ -bloqueurs très liposolubles** : Absorbés / TD ; liés à 90% aux protéines plasmatiques, grand volume de distribution : diffusion dans le SNC +++ ; action sur les centres régulateurs de la PA

**Inconvénients** : Métabolisme hépatique FPH +++ ; courte durée d'action

**Médicaments** : Propranolol, Labétolol, Métoprolol, Oxprénolol

- ✓  **$\beta$ -bloqueurs hydrosolubles** : moins absorbés par le tube digestif ; peu métabolisés par le foie ; peu liés aux protéines plasmatiques ; élimination rénale ; volume de distribution restreint ;  $T_{1/2}$  long ; traversent peu la BHE, peu d'effets sur le SNC

**Inconvénients** : affectée / insuffisance rénale

**Médicaments** : Aténolol, Nadolol, Sotalol

## Indications thérapeutiques

- Traitement de l'angor :
  - ↓ Blocage  $\beta_1$  cardiaque:
  - ↓ Travail + ↓ consommation d' $\text{O}_2$
- Traitement de l'HTA : les  $\beta$  bloquants diminuent la pression artérielle uniquement chez les hypertendus.
  - Blocage  $\beta_1$  : cœur ; rein (inhibe la sécrétion de la rénine).
  - Blocage  $\beta_2$  centraux : ↓ noradrénaline



## Les médicaments du système nerveux sympathique

- Troubles du rythme : blocage  $\beta_1$  + effet stabilisateur de la membrane : inhibition des foyers d'automatisme
- Traitement à long terme après IDM
- Insuffisance cardiaque chronique (indication en apparence paradoxale) : en effet le blocage  $\beta_1$  diminue l'hyperstimulation sympathique et améliore le fonctionnement du cœur.  
Exp : Bisoprolol, métoprolol, carvedilol
- Tachycardie de diverses origines : Hyperthyroïdie (maladie de Basedow) : propranolol
- Traitement de la migraine, tremblements, manifestations somatiques transitoires de l'anxiété, de la dépendance alcoolique.
- Glaucome (Timolol)

### → Par voie parentérale

- Trt d'urgence de l'hypertension artérielle sévère
- Trt d'urgence de troubles de rythmes variés
- Trt d'urgence IV à la phase aigue de l'IDM (aténolol) avec un relais ultérieur par la voie orale
- Anesthésiologie

### Effets indésirables :

- **Sur le SNC:** insomnie, cauchemars, asthénie, dépression (**les béta-bloquants liposolubles**)
- **Cardiovasculaire:** provoque ou aggrave l'IC
- **Bradycardie**
- **Syndrome de Raynaud**
- **Fonction pulmonaire: bronchoconstriction**
- **Métaboliques:** chez le diabétique: Masquent les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie (tachycardie, tremblements, sueurs) ; [TG] plasmatique.
- **Diarrhée**

**Contre indications :** insuffisance cardiaque congestive non contrôlée ; asthme ; bradycardie importante, et hypotension sévère syndrome de Raynaud ; ulcère gastroduodéal ; hypotension artérielle, contre indications relative: Diabète et dépression.

## B. Les sympatholytiques indirects

- ↓ quantité du médiateur mise à la disposition de la synaptique adrénergique.  
Mécanismes : Blocage de synthèse-Inhibition de libération.-Déplétion des granules de stockage.
- ❖ **Blocage de synthèse :**

| $\alpha$ - met thyrosine         | Carbidopa et Benséraside           |
|----------------------------------|------------------------------------|
| *Inhibe la thyrosine hydroxylase | *Inhibent la Dopa-décarboxylase    |
| *Réactif pharmacologique         | *Action périphérique seulement     |
|                                  | *Trt mdie de Parkinson avec L-Dopa |

### ❖ **Inhibition de libération :**

- Sans effet sur l'action de la NA circulante-Entraînent: HTO, perte des réflexes de posture => dangereux
- Brétylium (Réactif), guanithidine (Anti-HTA) : **Abandonné (effets indésirables graves)**
- ❖ **Déplétion de granules de stockage :** la réserpine : blocage du transport actif dans les membranes granulaires, empêchant l'entrée de la NA dans les vésicules => Accumulation dans le cytoplasme et déplétion des réserves => Déplétion des granules de la sérotonine et de la dopamine (peu spécifique)
- Abandonnée en thérapeutique