ATLAS DE POCHE

PHARMACOLOGIE

5e édition

HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR
LUTZ HEIN

Lavoisier
Médecine
SCIENCES

Pharmacologie des spécialités

Système nerveux sympathique

Au cours de l'évolution, il a fallu développer un système de contrôle efficace pour coordonner chez des individus de complexité croissante les fonctions de chaque organe et adapter rapidement leur rendement aux variations des conditions environnantes. Ce système de contrôle se compose du système nerveux central avec le cerveau et la moelle épinière, ainsi que de deux voies séparées de communication avec les organes périphériques : le système nerveux somatique et le système nerveux végétatif. Le **système nerveux somatique** (nerfs de la sensibilité superficielle et profonde, des organes des sens et des muscles squelettiques) sert à percevoir l'état du *monde environnant* et à gouverner les mouvements du corps adaptés à la situation (perception sensorielle : danger → réaction : fuite ou attaque). En association avec le système endocrinien, le **système nerveux végétatif** contrôle le *monde intérieur*. Il adapte les fonctions des organes internes aux besoins correspondants de l'organisme. Le contrôle par voie nerveuse permet une adaptation très rapide tandis que le système endocrinien règle l'état des fonctions à long terme. L'activité du système nerveux végétatif est pratiquement indépendante du contrôle volontaire et fonctionne de façon autonome (d'où son nom de **système nerveux autonome**). Ses centres se trouvent dans l'hypothalamus, la moelle épinière et le tronc cérébral.

Le système nerveux végétatif présente une partie **sympathique** et une partie parasympathique (*voir* p. 118). Outre des nerfs efférents (issus du système nerveux central), les voies de ces deux réseaux comportent également des nerfs afférents. Dans les organes innervés à la fois par le système sympathique et le système parasympathique, l'activation de ces systèmes déclenche en général des réactions opposées.

En cas de maladie (perturbation du fonctionnement d'un organe), on cherchera souvent, en utilisant des produits pharmaceutiques agissant sur le système végétatif, à contrôler la fonction de l'organe afin qu'elle revienne à la normale.

L'effet biologique de substances inhibant ou bloquant le système sympathique ou le système parasympathique peut être aisément déduit de l'observation des fonctions des systèmes sympathique ou parasympathique (▶ Fig. 12.1A, **conséquences d'une activation du sympathique**). L'activation de la partie sympathique du système nerveux végétatif peut être considérée, en simplifiant, comme l'ensemble des réactions de l'organisme permettant d'aboutir rapidement à un état d'activité plus élevé, et en particulier celui nécessaire à la fuite ou au combat.

Les deux situations réclament une activité intense des muscles squelettiques. Les muscles doivent recevoir une quantité suffisante d'oxygène et de substrats énergétiques, si bien que l'irrigation des muscles striés va augmenter, ainsi que la fréquence et la force de contraction du cœur, ce qui lui permet de pomper plus de sang dans la circulation. Le rétrécissement des vaisseaux sanguins irriguant les viscères détourne le flux sanguin vers les muscles. Comme dans cette situation la digestion des aliments dans l'intestin est superflue, et même gênante, le transport du contenu intestinal vers l'avant est freiné par un ralentissement du péristaltisme et les muscles des sphincters se contractent. Pour pouvoir malgré tout augmenter l'apport d'éléments nutritifs au cœur et aux muscles, il faut libérer dans le sang le glucose hépatique et les acides gras provenant du tissu adipeux. Les bronches se dilatent, augmentant le volume respiratoire, et par conséquent la quantité d'oxygène captée par le sang.

Les glandes sudoripares sont elles aussi innervées par le système sympathique (mains moites lors d'une émotion) mais constituent une exception en ce qui concerne leur neurotransmetteur (acétylcholine, *voir* p. 124).

Les conditions de vie des hommes « modernes » sont différentes de celles des hommes des cavernes mais les fonctions biologiques n'ont pas changé : fortes sollicitations dues au « stress » mais sans qu'il y soit cependant associée une activité musculaire nécessitant de l'énergie.

Les multiples fonctions biologiques du système nerveux sympathique passent par l'intermédiaire de différents récepteurs situés sur la membrane plasmique des cellules cibles. Ces récepteurs vont être présentés en détail dans les pages suivantes. Pour faciliter une vue d'ensemble ultérieure, nous avons choisi d'utiliser déjà dans la figure 12.1A leurs abréviations (α_1, α_2, β_1, β_2 et β_3).

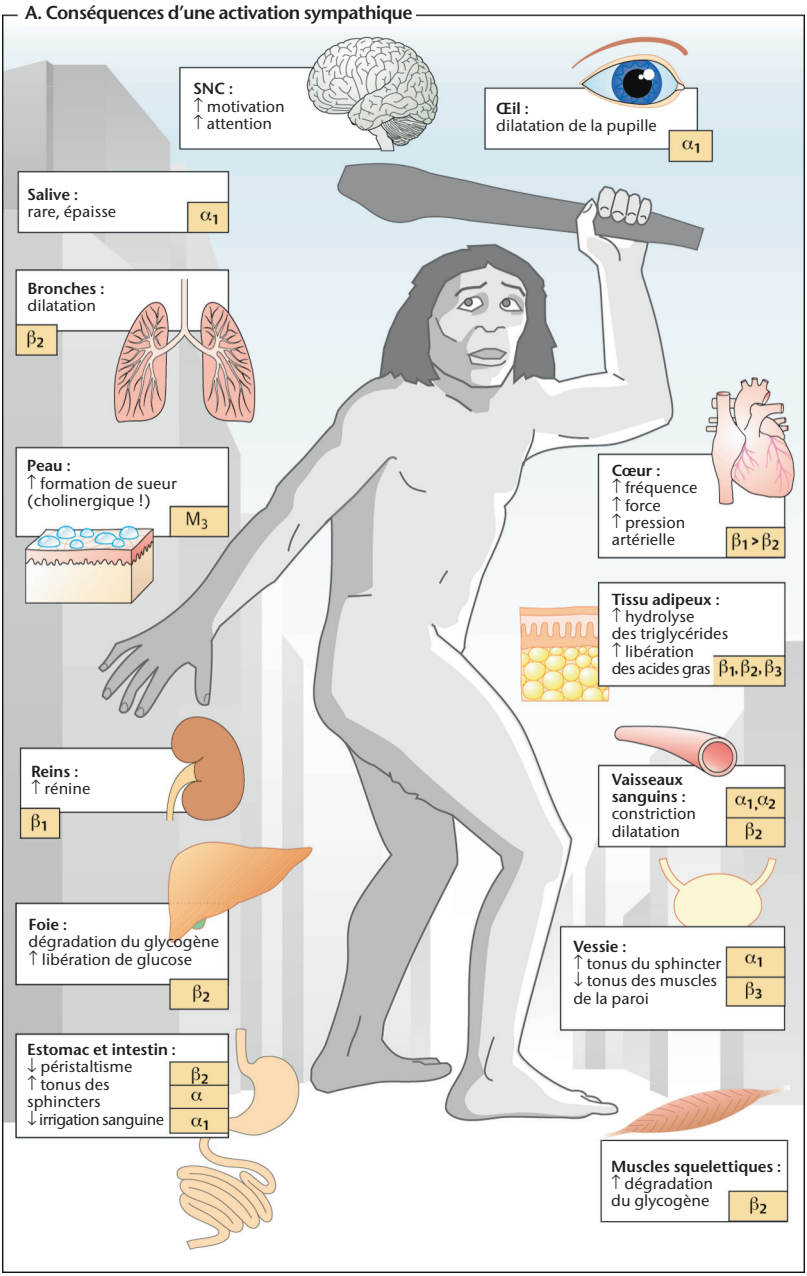

A. Conséquences d'une activation sympathique
SNC :
↑ motivation
↑ attention
Œil :
dilatation de la pupille
α1
Salive :
rare, épaisse
α1
Bronches :
dilatation
β2
Peau :
↑ formation de sueur
(cholinergique !)
M3
Cœur :
↑ fréquence
↑ force
↑ pression
artérielle
β1 > β2
Tissu adipeux :
↑ hydrolyse
des triglycérides
↑ libération
des acides gras
β1, β2, β3
Reins :
↑ rénine
β1
Vaisseaux
sanguins :
constriction
dilatation
α1, α2
β2
Foie :
dégradation du glycogène
↑ libération de glucose
β2
Vessie :
↑ tonus du sphincter
↓ tonus des muscles
de la paroi
α1
β3
Estomac et intestin :
↓ péristaltisme
↑ tonus des
sphincters
↓ irrigation sanguine
β2
α
α1
Muscles squelettiques :
↑ dégradation
du glycogène
β2

Figure 12.1

Organisation du système nerveux sympathique

Les neurones sympathiques efférents vont de la moelle épinière à la chaîne paravertébrale (rangée de ganglions sympathiques parallèles à la colonne vertébrale). Les ganglions constituent un ensemble de points de contact (synapses) entre les neurones provenant de la moelle épinière (neurone 1 ou **neurone préganglionnaire**) et les cellules nerveuses qui envoient leurs prolongements vers la périphérie de l'organisme (neurone 2 ou **neurone post-ganglionnaire,** ▶Fig. 12.2**A**). Ils entrent alors en contact avec les cellules des organes effecteurs au niveau des synapses post-ganglionnaires. Il existe par ailleurs des neurones 1 dont les interconnexions ont lieu d'abord dans l'organe cible et d'autres qui aboutissent sans intermédiaire aux glandes surrénales.

▶ **Médiateurs du système sympathique.** Tandis que l'acétylcholine joue le rôle de médiateur chimique au niveau des synapses entre les neurones 1 et 2 (principe de la transmission cholinergique, *voir* p. 120), c'est la noradrénaline qui remplit cette fonction pour les synapses des neurones 2 (▶Fig. 12.2A). Un neurone sympathique de type 2 n'établit pas une synapse avec une seule cellule de l'organe cible, il se ramifie de nombreuses fois et chaque prolongement établit au passage des contacts avec plusieurs cellules. Au voisinage de ces synapses se trouvent des épaississements des axones (**varicosités**), qui se succèdent comme les perles d'un collier à chaque contact de l'axone avec sa cellule cible. C'est ainsi que, lors de la stimulation de l'axone, c'est un domaine plus important qui sera activé bien que l'action de la noradrénaline libérée par le neurone 2 reste limitée à proximité de chaque synapse. La stimulation d'un neurone de type 1, conduisant aux glandes surrénales, y déclenche par l'intermédiaire d'une libération d'acétylcholine, une sécrétion d'adrénaline qui se répand dans l'organisme par le sang (hormone, ▶Fig. 12.2**A**).

Synapse adrénergique

La noradrénaline est stockée à proximité des varicosités dans de petites vésicules entourées d'une membrane (granule de 0,05 à 0,2 µm de diamètre) (▶Fig. 12.2**B**). La synthèse de la noradrénaline s'effectue à partir de la tyrosine en plusieurs étapes catalysées par une enzyme. La tyrosine est transformée en L-Dopa par la tyrosine hydroxylase (TH) (*voir* p. 334, traitements de la maladie de Parkinson). La L-Dopa est à son tour décarboxylée en dopamine par la décarboxylase spécifique des acides aminés aromatiques (AADC). Cette dopamine est captée par les vésicules de stockage grâce au transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT). Ce n'est qu'à l'intérieur des vésicules que la dopamine sera transformée en noradrénaline par la dopamine-β-hydroxylase (DBH). Dans la glande surrénale (B), la plus grande partie de la noradrénaline sera méthylée en adrénaline au cours d'une étape enzymatique se déroulant dans le cytosol et catalysée par la PNMT (phényléthanolamine-N-méthyl-transférase). Lors d'une stimulation électrique des nerfs sympathiques, une partie des vésicules déverse leur contenu dans la fente synaptique. La noradrénaline libérée active des récepteurs adrénergiques (**adrénocepteurs**) présents sur la membrane des cellules cibles (post-synaptiques) ou sur la membrane des varicosités (présynaptiques). La stimulation des récepteurs α_2 présynaptiques entraîne une inhibition de la libération de noradrénaline (rétrocontrôle négatif de la libération). L'effet de la noradrénaline libérée diminue très rapidement : environ 90 % de la noradrénaline sont captés grâce à un mécanisme de transport spécifique (NAT, *noradrenalin-transporter*) dans le cytoplasme des varicosités et finalement transportés *via* le transport vésiculaire dans les vésicules de stockage (recapture neuronale). Le transporteur de la noradrénaline peut être inhibé par les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN) et la cocaïne. Par ailleurs, la noradrénaline sera captée dans la fente synaptique et transportée dans les cellules effectrices par un transporteur extraneuronal des monoamines (EMT). Une partie de la noradrénaline recaptée sera inactivée par deux enzymes, la catéchol-O-méthyltransférase (COMT, dans le cytosol des cellules effectrices, → normétanéphrine) et la monoamine oxydase (MAO, dans les mitochondries des cellules effectrices et des neurones, → acide dihydroxymandélique).

En dehors du système nerveux sympathique, la noradrénaline, l'adrénaline et leurs récepteurs sont présents dans le système nerveux central (p. ex. dans le *locus coeruleus*).

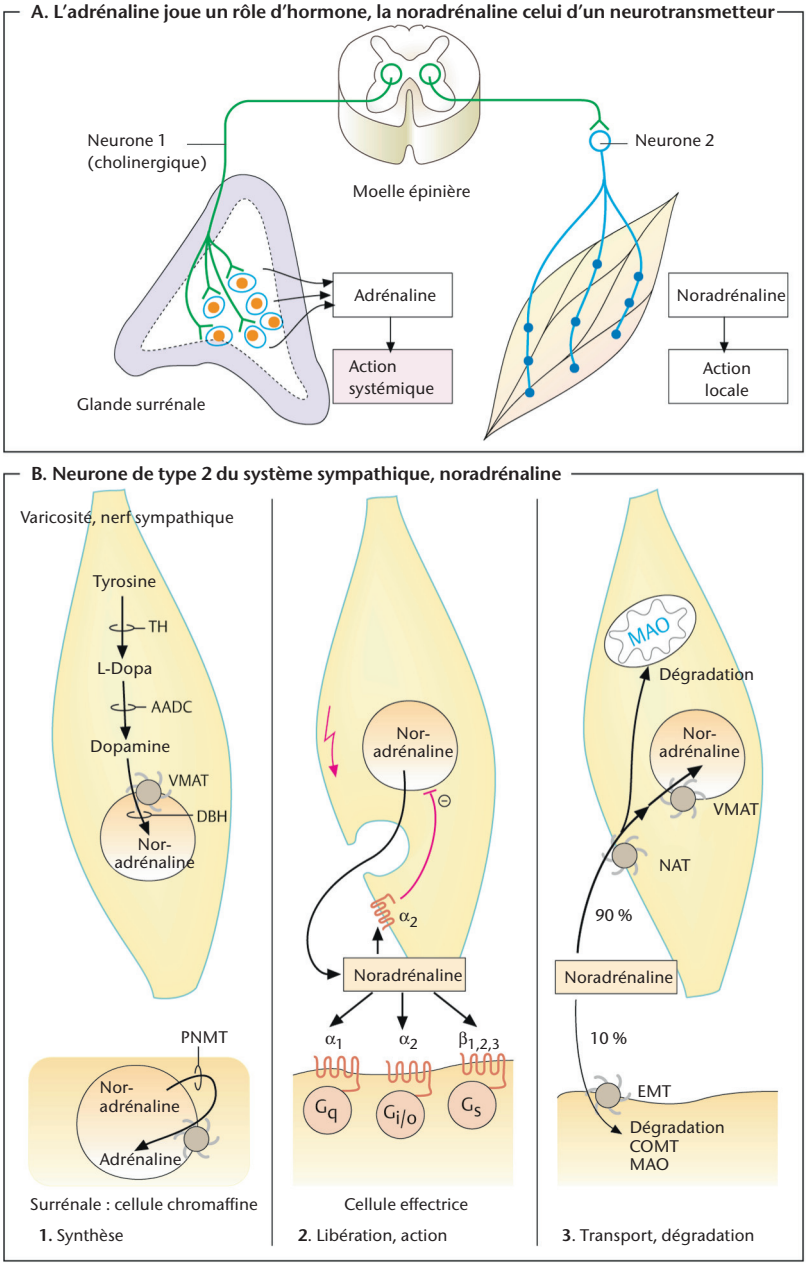

A. L'adrénaline joue un rôle d'hormone, la noradrénaline celui d'un neurotransmetteur
Neurone 1
(cholinergique)
Moelle épinière
Neurone 2
Adrénaline
Action
systémique
Noradrénaline
Action
locale
Glande surrénale
B. Neurone de type 2 du système sympathique, noradrénaline
Varicosité, nerf sympathique
Tyrosine
TH
L-Dopa
AADC
Dopamine
VMAT
DBH
Nor-
adrénaline
PNMT
Nor-
adrénaline
Adrénaline
Surrénale : cellule chromaffine
1. Synthèse
Nor-
adrénaline
α2
Noradrénaline
α1
α2
β1,2,3
Gq
Gi/o
Gs
Cellule effectrice
2. Libération, action
MAO
Dégradation
Nor-
adrénaline
VMAT
NAT
90 %
Noradrénaline
10 %
EMT
Dégradation
COMT
MAO
3. Transport, dégradation

Figure 12.2

Sous-types de récepteurs adrénergiques et actions des catécholamines

Les effets biologiques de l'adrénaline et de la noradrénaline passent par l'intermédiaire de neuf adrénocepteurs différents ($\alpha_{1A, B, D}$, $\alpha_{2A, B, C}$, β_1, β_2, β_3). À ce jour, seule la division en récepteurs α_1, α_2, β_1 et β_2 présente une signification thérapeutique. Les agonistes des adrénocepteurs peuvent être utilisés dans différentes indications.

Effets sur les muscles lisses

Les effets d'une stimulation des récepteurs α et β adrénergiques sur les muscles lisses reposent sur des différences dans la transduction intracellulaire du signal (▶Fig. 12.3**A**). La stimulation des récepteurs α_1 provoque par l'intermédiaire de la protéine $G_{q/11}$ une stimulation de la phospholipase C, dont la conséquence est la synthèse d'un messager intracellulaire, l'inositol triphosphate (IP_3) et une augmentation de la libération intracellulaire d'ions calcium. En coopération avec une protéine, la calmoduline, le Ca^{2+} active la kinase de la chaîne légère de la myosine, ce qui augmente le tonus des muscles lisses *via* une phosphorylation de la myosine, une protéine contractile. Les récepteurs α_2-adrénergiques peuvent également déclencher une contraction des cellules musculaires lisses dans la mesure où ils activent la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire des sous-unités βγ de la protéine G_i.

L'AMPc inhibe l'activation de la kinase de la chaîne légère de la myosine. *Via* la protéine G stimulatrice (G_s), les récepteurs β_2 provoquent une augmentation de la formation d'AMPc, avec pour conséquence une inhibition de la kinase de la chaîne légère de la myosine et une relaxation des cellules musculaires lisses.

▶ **Vasoconstriction et vasodilatation.** L'effet vasoconstricteur des α-sympathomimétiques en application locale sera utilisé en ajoutant de l'adrénaline à un anesthésique local ou bien sous forme de gouttes nasales décongestionnantes (naphazoline, oxymétazoline, xylométazoline). L'administration systémique de l'adrénaline joue un rôle important pour augmenter la pression artérielle dans le traitement des chocs anaphylactiques et en réanimation cardiaque. Les antagonistes des récepteurs α_1-adrénergiques trouvent une application dans le traitement de l'hypertension essentielle ainsi que celui des hypertrophies bénignes de la prostate.

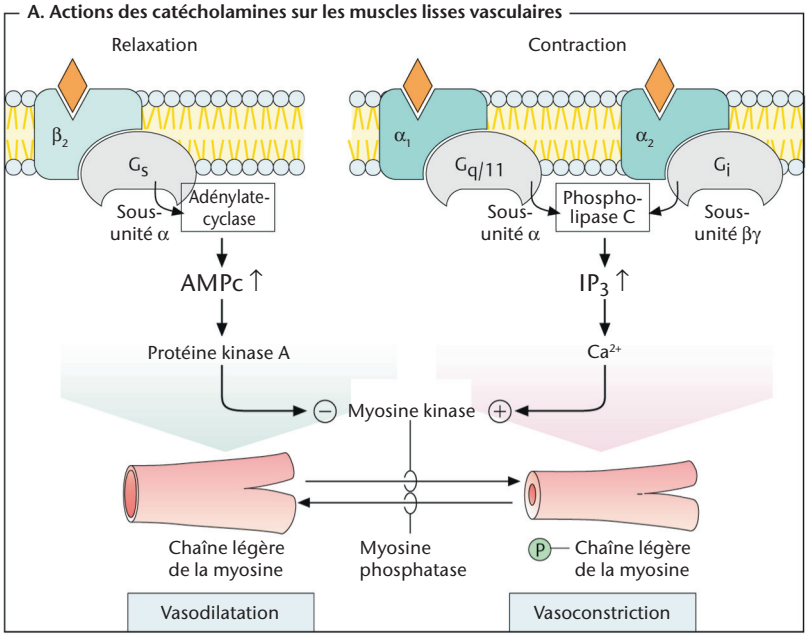
▶ **Bronchodilatation.** La dilatation des bronches déclenchée par l'intermédiaire des récepteurs β_2 (p. ex. fénotérol, salbutamol, terbutaline) est un des moyens de traitement essentiel de l'asthme bronchique et de la bronchite obstructive chronique (*voir* p. 358). Dans ce cas, les agonistes β_2 seront en général utilisés sous forme inhalée, voie d'administration particulièrement appropriée aux substances dont la biodisponibilité est faible (p. ex. 2 % pour le fénotérol et 12 % pour la terbutaline). Pour le traitement des bronchospasmes, on utilise des substances dont l'action est rapide mais brève (salbutamol, fénotérol). Il existe par ailleurs des β_2-mimétiques inhalés à durée d'action longue, utilisés à titre préventif, comme par exemple le salmétérol et le formotérol (durée d'action avoisinant 12 h) ainsi que l'indacatérol, l'olatérol et le vilatérol (durée d'action d'environ 24 h).

▶ **Tocolyse.** L'effet inhibiteur des β_2-sympathomimétiques (p. ex. le fénotérol) sur la contractilité utérine peut être utilisé pour calmer des contractions précoces (risque d'accouchement prématuré). Une vasodilatation due à la stimulation du récepteur β_2 chez la mère conduit à une chute de tension menaçante qui entraîne une tachycardie réflexe à laquelle participe également une nette action stimulante β_1 de la substance. Une stimulation de longue durée des récepteurs β_2 par des agents tocolytiques conduit à une diminution de leur activité et nécessite une augmentation des doses (désensibilisation du récepteur, *voir* p. 108).

▶ **Vessie hyperactive.** L'effet relaxant d'une activation des récepteurs β_3 peut être utilisé en cas de tonus élevé de la paroi de la vessie et d'émission involontaire d'urine (incontinence d'effort). On utilise alors un agoniste β_3, le mirabégron.

Effets cardiaques

Les catécholamines, par l'intermédiaire des récepteurs β et de l'AMPc, stimulent toutes les fonctions cardiaques : fréquence des battements (effet chronotrope positif), force d'éjection (effet inotrope positif), vitesse de contraction et de relaxation, propagation de la stimulation (effet dromotrope) et excitabilité (effet bathmotrope). Dans le tissu nodal, on observe une activation de canaux stimulés par l'AMPc et une accélération de la dépolarisation diastolique, si bien que le seuil nécessaire pour le déclenchement d'un potentiel d'action est atteint plus tôt (▶Fig. 12.3**B**). L'AMPc active la protéine kinase A, qui phosphoryle différentes protéines de transport du Ca^{2+}. C'est par cette voie qu'est accélérée la contraction des cellules du muscle cardiaque. On observe en effet qu'une plus grande quantité de Ca^{2+} s'écoule à travers des canaux calciques de type L du milieu extracellulaire vers la cellule et que la libération du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique (*via* des récepteurs de la ryanodine, RyR) est augmentée. La relaxation plus rapide des cellules du muscle cardiaque est réalisée grâce à la phosphorylation de la troponine et du phospholamban (diminution de l'inhibition de la Ca-ATPase). Dans une insuffisance cardiaque aiguë, les β-mimétiques peuvent être utilisés pendant une courte période en cas d'urgence, mais ils ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance chronique.


A. Actions des catécholamines sur les muscles lisses vasculaires
Relaxation
Contraction
β2
Gs
Adénylate-cyclase
Sous-unité α
α1
Gq/11
α2
Gi
Phospho-lipase C
Sous-unité α
Sous-unité βγ
AMPc ↑
IP3 ↑
Protéine kinase A
Ca2+
Myosine kinase
Chaîne légère de la myosine
Myosine phosphatase
P
Chaîne légère de la myosine
Vasodilatation
Vasoconstriction

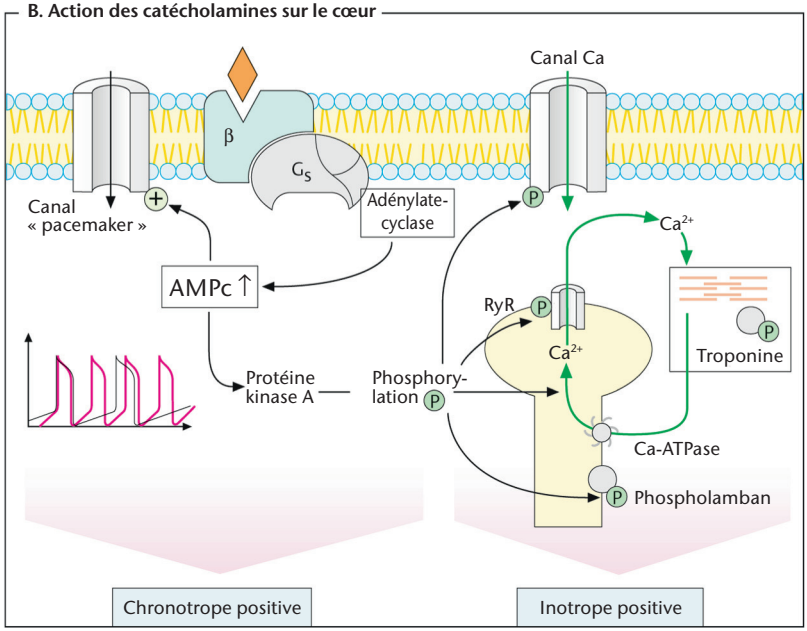

B. Action des catécholamines sur le cœur
Canal Ca
β
Gs
Canal « pacemaker »
Adénylate-cyclase
AMPc ↑
Ca2+
RyR
P
Ca2+
Troponine
Protéine kinase A
Phosphory-lation
Ca-ATPase
Phospholamban
Chronotrope positive
Inotrope positive

Figure 12.3

Effets métaboliques

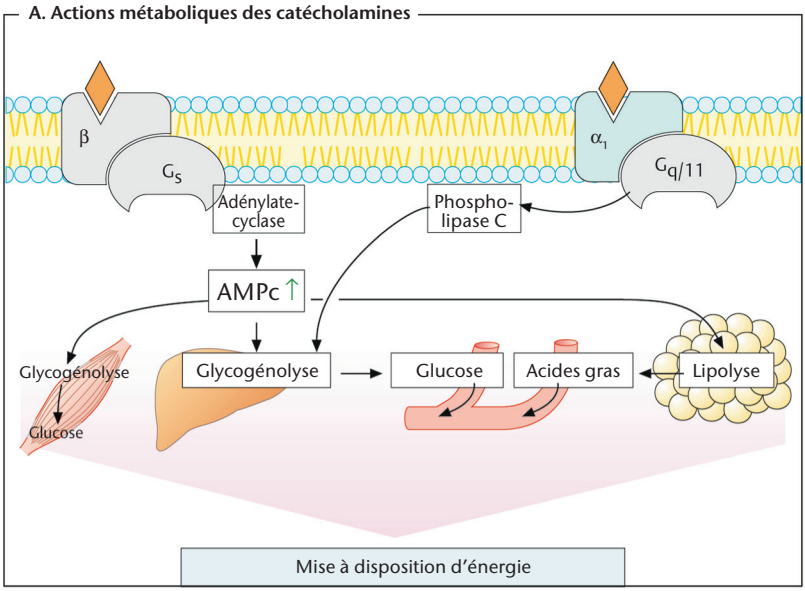
Par l'intermédiaire des récepteurs β_2 et de l'AMPc ainsi que par celui des récepteurs α_1 et de la voie de signalisation $G_{q/11}$, on aboutit dans le foie et les muscles squelettiques à une augmentation de la dégradation du glycogène (glycogénolyse) en glucose (▶Fig. 12.4**A**). Le glucose est libéré dans le sang par le foie. Dans le tissu adipeux, les glycérides sont hydrolysés, libérant des acides gras qui passent alors dans le sang (lipolyse *via* les récepteurs β_3 avec la participation des récepteurs β_1 et β_2).

Désensibilisation des effets du récepteur

Après une longue stimulation par des agonistes, apparaissent des phénomènes cellulaires qui aboutissent à une interruption partielle du signal du récepteur (désensibilisation, ▶Fig. 12.4**B**). Quelques secondes après l'activation du récepteur, on observe une stimulation de kinases (p. ex. protéine kinase A, récepteur kinase couplé à une protéine G, GRK) qui vont phosphoryler certains domaines du récepteur et le coupler ainsi à une protéine G. Les récepteurs phosphorylés vont être reconnus par la protéine adaptatrice **arrestine**, qui à son tour active une voie de signalisation intracellulaire déclenchant en quelques minutes l'endocytose des récepteurs. Indépendamment de la stimulation de protéines G, les récepteurs peuvent aussi stimuler des voies de signalisation intracellulaires *via* l'activation de l'arrestine. On a identifié certains ligands de récepteurs ou certains médicaments qui stimulent de façon sélective les protéines G ou l'arrestine (transduction biaisée) mais la signification thérapeutique de ces effets n'est cependant pas encore déterminée.

L'endocytose éloigne les récepteurs de la surface cellulaire (internalisation) et les conduit dans des endosomes. Les récepteurs vont soit être transportés dans les lysosomes pour y être dégradés, soit être ramenés vers la membrane plasmique (recyclage) où ils seront prêts de nouveau à transmettre un signal. Une activation de longue durée des récepteurs (plusieurs heures) réduit également la synthèse de nouveaux récepteurs en agissant sur la transcription, la stabilité des ARN et la traduction.

Ces processus, pris dans leur ensemble, protègent la cellule d'une surstimulation mais réduisent d'un autre côté l'effet des agonistes utilisés comme médicaments. En cas d'application prolongée ou répétée d'agonistes, le résultat souhaité devient plus faible (tachyphylaxie). Lors d'une perfusion prolongée de β_2-mimétiques pour bloquer un accouchement prématuré, l'effet tocolytique diminue constamment. L'élévation de la dose du médicament peut transitoirement lutter contre ce phénomène jusqu'à ce que la tachycardie croissante provoquée par la stimulation des récepteurs β cardiaques vienne empêcher une nouvelle augmentation de la dose.


A. Actions métaboliques des catécholamines
β
G_S
Adénylate-cyclase
α_1
$G_{q/11}$
Phospho-lipase C
AMPc ↑
Glycogénolyse
Glucose
Glycogénolyse
Glucose
Acides gras
Lipolyse
Mise à disposition d'énergie

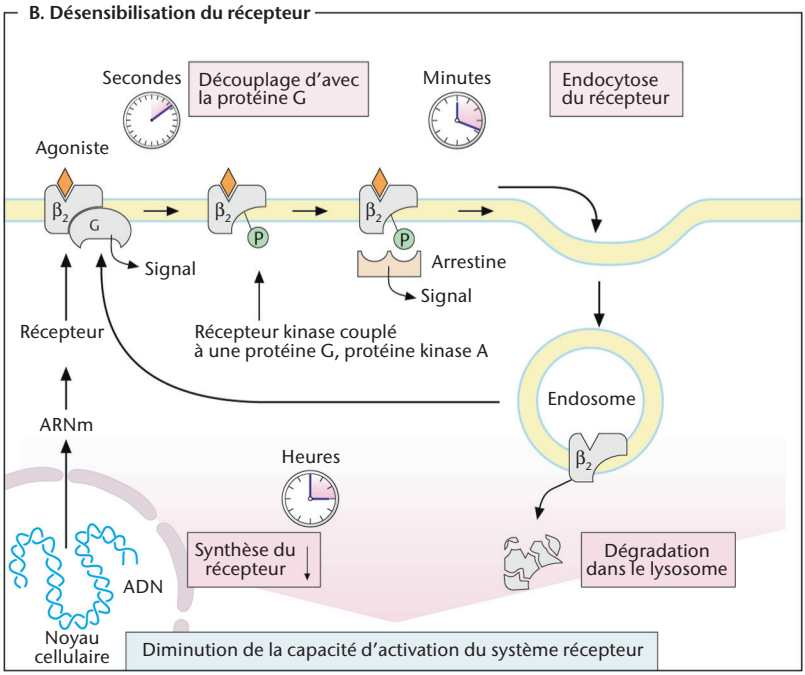

B. Désensibilisation du récepteur
Secondes
Découplage d'avec la protéine G
Minutes
Endocytose du récepteur
Agoniste
β_2
G
Signal
β_2
P
β_2
P
Arrestine
Signal
Récepteur
Récepteur kinase couplé à une protéine G, protéine kinase A
Endosome
β_2
ARNm
Heures
ADN
Noyau cellulaire
Synthèse du récepteur ↓
Dégradation dans le lysosome
Diminution de la capacité d'activation du système récepteur

Figure 12.4

Sympathomimétiques : relations structure-activité

▶ **Structure tridimensionelle des adrénocepteurs (▶Fig. 12.5A).** Les adrénocepteurs appartiennent à la classe des récepteurs couplés à une protéine G, récepteurs à 7 hélices transmembranaires localisés dans la membrane plasmique. Grâce à la purification et la cristallisation du récepteur β_2-adrénergique, il a été possible pour la première fois en 2007 de décrire la structure tridimensionnelle de ce récepteur (▶Fig. 12.5**A**). Brian B. Kobilka et Robert J. Lefkowitz (États-Unis) ont reçu en 2012 le prix Nobel de chimie pour la résolution de la structure et de la fonction des récepteurs adrénergiques. Par analogie avec la rhodopsine, les domaines transmembranaires (brun clair) s'assemblent en un cercle qui permet la formation en son milieu d'une poche de liaison pour les ligands (adrénaline, blanc). L'adrénaline provoque un changement de conformation du récepteur, transmis à une protéine G sur la face interne de la membrane.

L'adrénaline est reconnue de façon spécifique par le récepteur *via* plusieurs sites d'interaction (groupements OH-catéchol, groupe α-OH, groupement amine, cycle aromatique, ▶Fig. 12.5**B**). L'absence de ces groupes impliqués dans l'interaction fait chuter l'affinité pour le récepteur. Certaines substances peuvent par ailleurs être reconnues par les transporteurs du système adrénergique et transportées, donnant ainsi naissance à des « sympathomimétiques indirects » (p. ex. l'amphétamine, *voir* p. 112).

Il n'est pas possible avec l'adrénaline d'exercer un effet ciblé sur un des sous-types de récepteurs, car elle possède une même affinité élevée pour tous les récepteurs α et β. Elle ne convient pas non plus pour une administration orale, car elle est mal absorbée et est éliminée par voie présystémique.

La noradrénaline est une catécholamine (catéchol est un nom usuel pour un o-hydroxyphénol), qui se distingue de l'adrénaline par une affinité élevée pour les récepteurs α et une affinité plus faible pour les récepteurs β_2. Dans le cas de l'isoprénaline, une substance de synthèse, les rapports sont inversés (▶Fig. 12.5**A**) :

noradrénaline → α, β_1
adrénaline → α, β_1, β_2
isoprénaline → β_1, β_2

La connaissance de la relation entre la structure chimique et l'effet (**relation structure-activité**) permet la synthèse de sympathomimétiques qui ont une affinité préférentielle pour l'un des sous-types de récepteurs adrénergiques.

La structure chimique de base commune à tous les **sympathomimétiques directs** (c'est-à-dire les agonistes des adrénocepteurs) est la structure *phényl-éthylamine*. Le *groupement hydroxyle sur la chaîne latérale* est important aussi bien pour l'affinité vis-à-vis des récepteurs α que β. Une *substitution sur l'azote* diminue l'affinité pour les récepteurs α et augmente celle pour les récepteurs β, si bien qu'avec un isopropyl, on atteint déjà une affinité optimale pour les récepteurs β (isoprénaline = isopropylnoradrénaline). L'allongement de ce substituant favorise un effet sur les récepteurs β_2 (p. ex. fénotérol, salbutamol). Les deux *groupements hydroxyle* du noyau aromatique sont indispensables à l'affinité ; une position 3,4 de ces groupements va avec une affinité élevée pour les récepteurs α, une affinité pour les récepteurs β est également obtenue pour des dérivés portant ces groupements hydroxyles en 3,5 (orciprénaline, fénotérol, terbutaline).

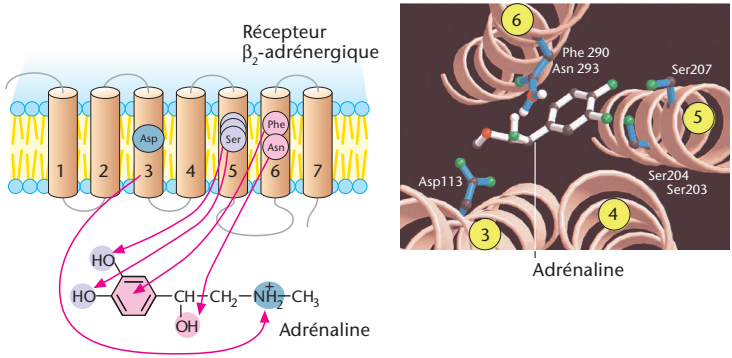
Les groupements hydroxyle d'une molécule de catécholamine diminuent fortement le caractère lipophile de ces substances. La polarité est augmentée par le fait que l'azote concerné est presque entièrement protoné aux valeurs de pH physiologiques. Le remplacement de l'un ou de tous les groupements hydroxyle se traduit par une amélioration du passage à travers les barrières membranaires (barrière entre l'intestin et le sang : absorption après administration orale ; barrière hémato-encéphalique : action sur le système nerveux central) mais en même temps par une perte d'affinité pour le récepteur.

L'absence de l'un ou des deux groupements hydroxyle est liée à une augmentation de l'**activité sympathomimétique indirecte** (*voir* p. 112), qui correspond à la capacité d'une molécule à libérer la noradrénaline de ses sites de stockage, sans qu'elle soit elle-même un agoniste des adrénocepteurs.

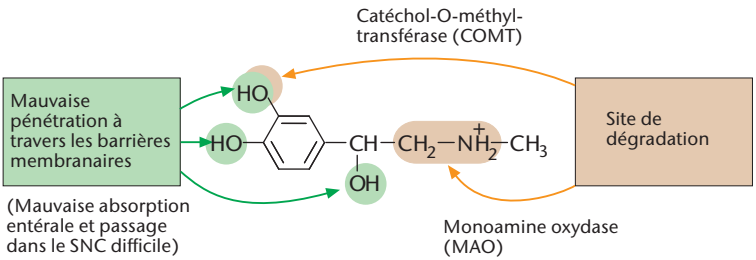
Un changement de la position des groupements hydroxyle sur le cycle (orciprénaline, fénotérol, terbutaline) ou leur substitution (salbutamol), protège la molécule de la dégradation par la COMT. L'introduction d'un reste alkyl de petite taille sur l'atome de carbone proche de l'azote (éphédrine, méthamphétamine) diminue la dégradation par la MAO. La substitution de l'azote par un résidu plus important que le groupement méthyl (p. ex. un résidu éthyl dans le cas de l'étiléfrine) rend plus difficile la dégradation par la MAO.

Comme les exigences structurales pour une affinité élevée et celles qui permettent une administration orale ne coïncident pas, il est nécessaire, lors du choix d'un principe actif, de rechercher un compromis. Si l'on veut utiliser l'affinité élevée de l'adrénaline, on n'a pas en même temps une bonne absorption intestinale ; si au contraire on souhaite une biodisponibilité acceptable après administration orale, il faut accepter des concessions en ce qui concerne l'affinité pour les récepteurs (étiléfrine).

A. Interaction de l'adrénaline avec le récepteur β_2-adrénergique



B. Relation structure-activité de l'adrénaline



C. Sympathomimétiques directs

Sélectivité des sympathomimétiques directs pour les sous-types de récepteurs

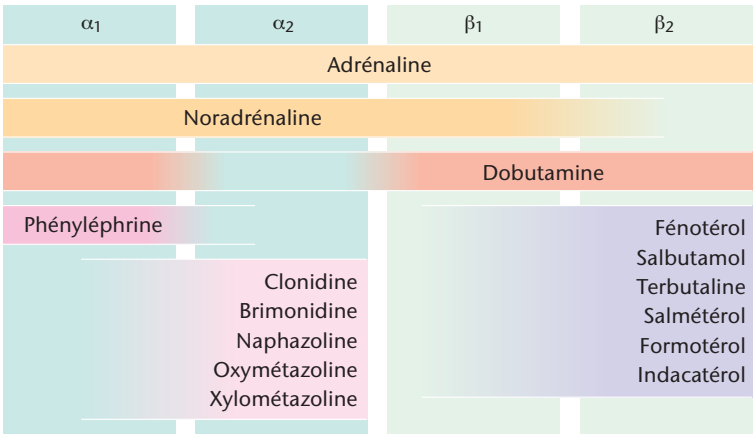
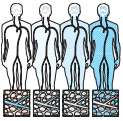


Figure 12.5

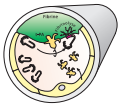
ATLAS DE POCHE
PHARMACOLOGIE

5e édition



Chaque année, de nouvelles molécules sont mises sur le marché en tant que médicament, dont certaines présentent un mécanisme d'action original.

Afin de faciliter la compréhension et l'assimilation des différents modes d'action des médicaments, l'**Atlas de poche de pharmacologie** couvre l'ensemble de cette discipline à travers 174 doubles pages à la présentation claire et concise, associant texte et illustrations en couleur.

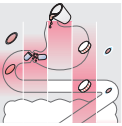


Cet ouvrage aborde notamment :

– la **pharmacologie générale**, c'est-à-dire l'étude des principes de base de l'absorption, de la distribution, du mode d'action moléculaire et de l'élimination des substances actives ;

– la **pharmacologie des spécialités**, qui recouvre l'analyse des aspects fonctionnels et thérapeutiques des différentes classes de médicaments en relation avec les grandes fonctions de l'organisme ;

– le **traitement de maladies particulières**, comme l'hypertension, la migraine, l'ostéoporose, etc.



Cette nouvelle édition a été entièrement revue et actualisée en prenant en compte les molécules nouvelles et les développements récents, tels que l'utilisation des inhibiteurs de kinases ou celle d'anticorps monoclonaux dans la lutte contre certains cancers. De nouveaux chapitres sont également consacrés à la BPCO et à la sclérose multiple.

De nombreuses informations complémentaires mises à jour sont disponibles dans la bibliographie, le glossaire, la liste des médicaments les plus courants et l'index.

Cet ouvrage s'adresse à tous les étudiants en médecine, pharmacie et sciences de la vie, mais aussi aux enseignants de pharmacologie. Il sera également utile à l'ensemble du corps médical et aux pharmaciens en activité, soucieux d'actualiser leurs connaissances.

editions.lavoisier.fr

978-2-257-20645-9