
PHARMACOLOGIE MÉDICALE

7^e édition

MICHAEL NEAL

TRADUCTION
PAUL DEPOVERE



Offert
en ligne

- ▶ Études de cas interactives
- ▶ Flashcards des figures
- ▶ Liste des médicaments de base

Michael J. Neal

Pharmacologie médicale

7^e édition

Traduction de la 9^e édition anglaise par Paul Depovere
Professeur émérite à l'UCL-Bruxelles
et à l'université Laval (Québec)

Ouvrage original

Cet ouvrage est la traduction en français de *Medical Pharmacology at a glance*, Ninth Edition, by Michael J. Neal, published by Wiley-Blackwell, 2020.

This edition first published 2020 © 2020 by John Wiley & Sons, Ltd.

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with De Boeck Superieur s.a. and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Un site compagnon (en anglais) est accessible à l'adresse
<https://www.deboecksuperieur.com/site/329515>

L'accès aux compléments en ligne est valable tant que l'édition actuelle de cet ouvrage est disponible au sein du catalogue de l'éditeur Wiley-Blackwell. Passé ce délai, il ne sera plus opérationnel.

L'éditeur de la plateforme se réserve le droit :

- de suspendre à tout moment l'accès au site,
- d'en arrêter la mise en ligne, sans préavis préalable.

Aucune indemnité ne sera exigible en cas de non-accessibilité.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans
votre domaine de spécialisation, consultez notre site web :

www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur, 2021
Rue du Bosquet 7, B-1348 Louvain-la-Neuve
Pour l'adaptation et la traduction française.

7^e édition

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme ou de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :

Bibliothèque nationale, Paris : mai 2021

Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2021/13647/027

ISBN 978-2-8073-2951-5

Préface

Ce livre s'adresse tout particulièrement aux étudiants en médecine, mais il sera également utile pour les étudiants et les scientifiques travaillant dans d'autres disciplines qui souhaiteraient disposer d'une initiation élémentaire et concise à la pharmacologie.

L'apprentissage de la pharmacologie n'est pas une tâche aisée, étant donné que près de 2 000 médicaments sont disponibles dans des pays tels que la France ou le Royaume-Uni. La plupart des livres de pharmacologie insistent sur l'aspect clinique, de sorte qu'ils décrivent de manière détaillée l'emploi des médicaments en vue de traiter les diverses maladies tout en insistant sur leurs effets secondaires éventuels. Ceci aboutit inévitablement à de volumineux traités censés décourager quelque peu les étudiants qui abordent cette discipline.

Dans cet ouvrage, les textes ont été réduits au minimum pour permettre une meilleure compréhension des figures. Dans chacun des

chapitres, l'auteur s'est toutefois efforcé d'expliquer les mécanismes d'action des médicaments et leurs usages.

Chaque chapitre se présente simplement sur deux pages qui se font face et dans lesquelles le sujet abordé se trouve résumé sous la forme d'un schéma. En outre, le texte a été réduit à sa plus simple expression afin que le lecteur se concentre sur les figures. Ainsi, pour chaque type de pathologie, j'ai surtout voulu expliquer comment chacun des médicaments exerçait ses effets.

Dans cette neuvième édition, les divers chapitres ont été réactualisés. Certains sujets ont de fait été largement remaniés comme, par exemple les agents antidiabétiques, les substances affectant la coagulation sanguine, ainsi que les médicaments agissant sur les protozoaires.

Remerciements

Je remercie le Professeur J.M. Ritter pour ses conseils et commentaires utiles sur les études de cas et sur les questions soulevées. Ma reconnaissance s'adresse également au professeur P. Chowienzyk pour son

aide au niveau des chapitres cardio-vasculaires ainsi qu'au professeur C. Stanford pour ses avis et commentaires concernant les médicaments à usage psychiatrique.

Note liminaire du traducteur

La traduction en français de la 9^e édition anglaise de ce livre de pharmacologie médicale – entièrement réactualisé par l'auteur tout en conservant sa présentation concise – s'est avérée une nouvelle fois délicate en raison de l'imbrication permanente de notions relevant à la fois de la chimie, de la pharmacie et de la médecine.

Dans ce contexte, j'ai pu me baser sur le travail réalisé par des collègues appréciées, en l'occurrence Livia Giurgea et Marie-Paule

Mingeot-Leclercq (pour la révision scientifique), dans le cadre de la traduction de la 7^e édition anglaise.

Je les en remercie bien sincèrement.

Paul Depovere

Docteur en sciences chimiques

Pharmacien

Candidat en sciences médicales

Autres ouvrages

Pharmacologie – Des cibles à la thérapeutique

Y. Landry, J.-P. Gies, É. Sick et N. Niederhoffer
Dunod, 4^e édition (2019)

Pharmacologie

Y. Cohen et C. Jacquot
Elsevier/Masson, 6^e édition (2008)

Pharmacie clinique et thérapeutique

S. Limat, A. Dupuis, P. Fagnoni, B. Demoré, C. Fernandez,
G. Aulagner et J.-L. Cazin
Elsevier/Masson, 5^e édition (2018)

Atlas de poche de pharmacologie

H. Lüllmann, K. Mohr et L. Hein
Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 5^e édition (2016)

Pharmacologie

M. Moulin et A. Coquerel
Elsevier/Masson, 2^e édition (2002)

The Goodman & Gilman's manual of pharmacological therapeutics

Goodman et Gilman
McGraw-Hill, 13^e édition (2019)

British National Formulary

Groupe BMJ, Tavistock Square, Londres et The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres. BNF 76, septembre 2018 – mars 2019.

Rang and Dales Pharmacology

James M. Ritter, Rod J. Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke, David MacEwan & Humphrey P. Rang, 9th edition (2000), Churchill, Livingstone, Édimbourg (789 pages).

Clinical Pharmacology

Morris J. Brown, Pankaj Sharma, Fraz A. Mir & Peter N. Bennett, 12th edition (2019), Churchill, Livingstone, Édimbourg (706 pages).

Liste des abréviations

| | | | |
|------------------------|---|------------------------|--|
| 5-HT | 5-hydroxytryptamine, sérotonine | IMAO | inhibiteurs de la monoamine oxydase |
| ACh | acétylcholine | INNTI | inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse |
| ACTH | hormone adrénocorticotrope ou corticotropine | INTI | inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse |
| ADH | hormone antidiurétique ou vasopressine | IP₃ | inositol-1,4,5-triphosphate |
| ADP | adénosine diphosphate | IPSP | potentiel post-synaptique d'inhibition |
| AINS | anti-inflammatoires non stéroïdiens | IRMA | inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A |
| AMPc | adénosine monophosphate cyclique | ISRS | inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |
| ARA II | antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II | K_{ét} | constante d'élimination |
| ARMM | antirhumatismaux modificateurs de la maladie | LDL | lipoprotéine de basse densité |
| ARV | antirétroviraux | LED | lupus érythémateux disséminé |
| AVC | accident vasculaire cérébral | LH-RH | hormone de libération de la lutéinostimuline |
| ATC | antidépresseurs tricycliques | LSD | diéthylamide de l'acide lysergique |
| BCC | bloqueurs des canaux calciques | MAO | monoamine oxydase |
| BDZ | benzodiazépines | MPOC | maladie pulmonaire obstructive chronique |
| BRA | bloqueur du récepteur de l'angiotensine | NA/NE | noradrénaline/norépinéphrine |
| CMV | cytomégalovirus | NAC | <i>N</i> -acétylcystéine |
| COMT | catéchol- <i>O</i> -méthyl transférase | NAPBQI | <i>N</i> -acétyl- <i>p</i> -benzoquinone-imine |
| COPD | maladie pulmonaire obstructive chronique | NO | oxyde nitrique |
| COX | cyclo-oxygénase | NOS | synthase de l'oxyde nitrique |
| CRH | hormone qui libère la corticotropine ou corticolibérine | NOS | NO synthase |
| CTZ | zone gâchette des chimiorécepteurs | NSA | nœud sino-auriculaire |
| CYP | cytochrome | PACG | pontage aorto-coronarien par greffe |
| DA | dopamine | PDE-5 | phosphodiesterase de type 5 |
| DAG | diacylglycérol | PET | tomographie à émission de positrons |
| DHT | dihydrotestostérone | PIO | pression intraoculaire |
| DMLA | dégénérescence maculaire liée à l'âge | PIP₂ | phosphatidylinositol-4,5-biphosphate |
| ECA | enzyme de conversion de l'angiotensine | PR | polyarthrite rhumatoïde |
| ECG | électrocardiogramme | RIN | rapport international normalisé |
| EPSP | potentiel post-synaptique d'excitation | SAR | système d'activation réticulaire |
| FA | fibrillation auriculaire | SARM | souches de <i>S. aureus</i> résistantes à la méthicilline |
| FCS | fluide cérébrospinal | SGLT-2 | cotransporteur sodium-glucose de type 2 |
| FEC | fluide extracellulaire | SIDA | syndrome d'immunodéficience acquise |
| FNT | facteur de nécrose tumorale | SNC | système nerveux central |
| FSH | hormone folliculostimulante | T1/T2 | mono/di-iodothyronine |
| G6PD | glucose-6-phosphate déshydrogénase | T3 | tri-iodothyronine |
| GABA | acide γ -aminobutyrique | T4 | thyroxine |
| GDP | guanosine diphosphate | TAR | thérapie antirétrovirale |
| GMPc | guanosine monophosphate cyclique | TEC | thérapie électroconvulsive |
| GnRH | hormone libérant la gonadotropine ou gonadolibérine | TFG | taux de filtration glomérulaire |
| GTN | trinitrate de glycéryle | TRH | hormone qui libère la thyrotropine |
| GTP | guanosine triphosphate | TS | tension sanguine |
| GSH | glutathion | TSH | hormone stimulant la thyroïde ou thyrotropine |
| HBP | hyperplasie bénigne de la prostate | TV | tachycardie ventriculaire |
| HBPM | héparines de bas poids moléculaire | TXA₂ | thromboxane-A ₂ |
| HDL | lipoprotéines de haute densité | VEGF | facteur de croissance de l'endothélium vasculaire |
| HMG-CoA | 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A | VHB | virus de l'hépatite B |
| ICP | intervention coronarienne percutanée | VHC | virus de l'hépatite C |
| IECA | inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine | VIH | virus de l'immunodéficience humaine |
| IFN | interférons | VLDL | lipoprotéines de très basse densité |
| IgA, E, G, ou M | immunoglobuline A, E, G, ou M | VRS | virus respiratoire syncytial |
| IL | interleukines | VHS | virus de l'herpès simplex |
| Il-1b ou 6 | interleukine-1 bêta ou 6 | VVZ | virus de la varicelle-zoster |

Médicaments stratégiques

Chapitre 10

Pharmacologie oculaire

Mydriatiques et cytoplégiques, par ex. tropicamide, cyclopentolate. Glaucome, par ex. latanoprost, timolol. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), par ex. ranibizumab, bévacizumab.

Chapitre 11

Asthme, rhume des foins et anaphylaxie

Agonistes β -antiasthmatiques, par ex. salbutamol. Corticostéroïdes, par ex. bécloéthasone par inhalation. Antagonistes muscariniques, par ex. ipratropium. Antihistaminiques, par ex. fémofénadine, cétirizine, chlorphénamine. Anaphylaxie, par ex. adrénaline, oxygène, chlorphénamine, hydrocortisone.

Chapitres 12 et 13

Tractus gastro-intestinal

Ulcère peptique, reflux œsophagien, par ex. ranitidine, oméprazole, lansoprazole, misoprostol. Diarrhée, par ex. loperamide, codéine. Maladies inflammatoires de l'intestin, par ex. prednisolone, sulfasalazine, azathioprine. Constipation, par ex. séné, lactulose. Antispasmodiques, par ex. butylbromure d'hyoscine, mébévérine.

Chapitres 15 à 20

Système cardio-vasculaire

Hypertension: diurétiques thiazidiques, par ex. bendrofluméthiazide. Inhibiteurs de l'ECA, par ex. ramipril. ARA II, par ex. losartan. Bloqueurs des canaux calciques, par ex. amlodipine. Angine de poitrine, par ex. trinitrate de glycéryle, mononitrate d'isosorbide. β -Bloquants, par ex. bisoprolol. Antiarythmiques, par ex. adénosine, vérapamil, digoxine, amiodarone. Insuffisance cardiaque chronique: IECA, par ex. ramipril, lisinopril. ARA II, par ex. losartan, candésartan. β -Bloquants, par ex. carvedilol. Antagonistes de l'aldostérone, par ex. spironolactone, digoxine. Diurétiques de l'anse, par ex. furosémide. Anticoagulants, par ex. héparine, daltéparine, warfarine, dabigatran. Antiplaquettaires, par ex. aspirine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel. Thrombolytiques, par ex. altéplase. Médicaments hypolipémiants: statines, par ex. simvastatine, atorvastatine.

Chapitres 5, 6 et 23 à 32

Système nerveux

Anesthésiques locaux, par ex. lidocaïne, bupivacaïne. Anesthésiques généraux: intraveineux, par ex. propofol, par inhalation, par ex. isoflurane, sévoflurane. Médicaments qui bloquent les jonctions neuromusculaires, par ex. suxaméthonium, rocuronium. Prémédication, par ex. diazépam, hyoscine, morphine. Anxiolytiques, par ex. diazépam. Hypnotiques, par ex. témazépam, zopiclone. Anticonvulsivants, par ex. carbamazépine, valproate, lamotrigine, éthosuximide. Maladie de Parkinson, par ex. lévodopa, ropinirole, pramipexole. Antipsychotiques, par ex. chlorpromazine, clozapine, rispéridone, olanzapine. Antidépresseurs: ISRS, par ex. citalopram, fluoxétine. Tricycliques, par ex. amitriptyline, lithium. Analgésiques opioïdes, par ex. morphine, diamorphine, fentanyl. Médicaments AINS, par ex. aspirine, ibuprofène, diclofénac, célécoxib. Antiémétiques: antagonistes de la

dopamine, par ex. dompéridone. Antihistaminiques, par ex. cyclizine, cinnarizine. Antagonistes 5-HT₃, par ex. ondansétron. Dépendance: déprimeurs, par ex. alcool, barbituriques, morphine, diamorphine (héroïne). Stimulants, par ex. cocaïne, amphétamine, nicotine, cannabis, LSD.

Chapitres 33 à 36

Système endocrinien

Corticostéroïdes, par ex. prednisolone, dexaméthasone, (bisphosphonates). Hormones sexuelles et médicaments apparentés: progestatifs, par ex. désogestrel. Œstrogènes, par ex. éthinyléstradiol. Médicaments antithyroïdiens, par ex. carbimazole. Médicaments antidiabétiques, par ex. insuline, metformine. Sulfonyles, par ex. glicazide. Glitazones, par ex. pioglitazone. Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1, par ex. exénatide, liraglutide. Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4, par ex. saxagliptine. Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (inhibiteurs du SGLT-2), par ex. canagliflozine.

Chapitres 37 à 43

Maladies infectieuses

Médicaments antibactériens, par ex. triméthoprime. Quinolones, par ex. ciprofloxacine. Métronidazole, par ex. rifampicine. Pénicillines, par ex. benzylpénicilline, amoxicilline, flucloxacilline. Céphalosporines, par ex. céfaléxine. Vancomycine. Aminoglycosides, par ex. gentamycine. Macrolides, par ex. érythromycine. Tétracyclines, par ex. tétracycline, doxycycline. Médicaments antifongiques, par ex. amphotéricine, éconazole, fluconazole. Médicaments antiviraux, par ex. aciclovir. Médicaments antirétroviraux, par ex. emtricitabine, éfavirenz, saquinavir, dolutégravir. Anthelminthiques, par ex. mébendazole, ivermectine, praziquantel. Médicaments antipaludiques, par ex. primaquine, chloroquine, atovacone, artémisinine.

Chapitre 44

Médicaments anticancéreux

Agents alkylants, par ex. cyclophosphamide. Antibiotiques, par ex. doxorubicine. Antimétabolites, par ex. méthotrexate. Taxanes, par ex. paclitaxel. Anticorps monoclonaux, par ex. trastuzumab. Hormones stéroïdiennes et antagonistes, par ex. prednisolone. Anti-œstrogènes, par ex. tamoxifène.

Chapitre 45

Médicaments immunosuppresseurs et antirhumatismaux

Corticostéroïdes immunosuppresseurs, par ex. prednisolone. Inhibiteurs de la calcineurine, par ex. ciclosporine. Anticorps monoclonaux, par ex. basiliximab. Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), par ex. infliximab. Médicaments antiprolifératifs, par ex. azathioprine. Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), par ex. méthotrexate, sulfasalazine.

Chapitre 46

Intoxications

Acétylcystéine, naloxone, desferrioxamine.

À propos du site Web complémentaire

N'oubliez pas de consulter le site Web qui accompagne ce livre:

<https://www.deboecksuperieur.com/site/329515>

Vous y trouverez des informations précieuses conçues pour faciliter votre apprentissage, avec notamment:

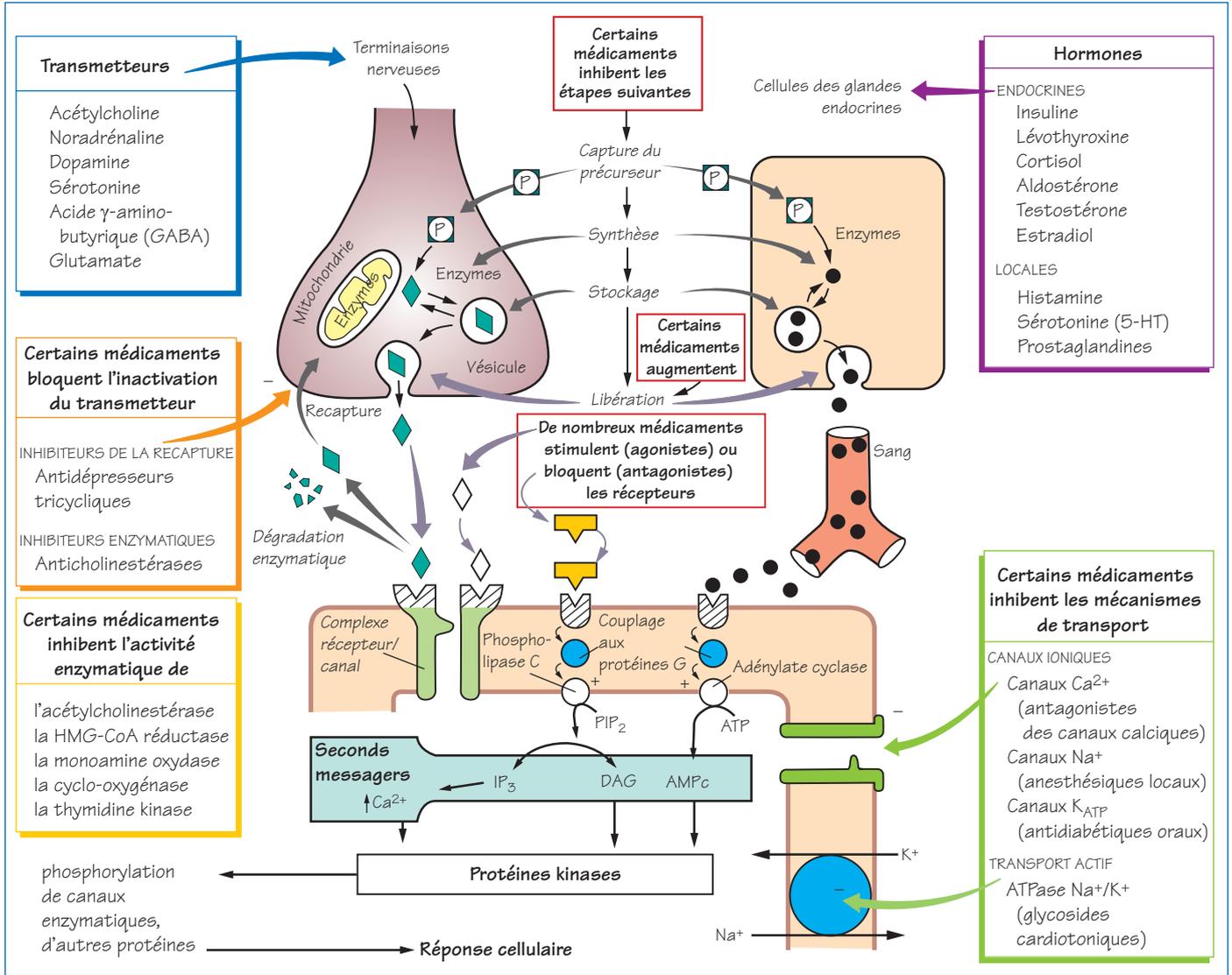
- des études de cas interactifs en vue de tester vos connaissances
- des figures se présentant sous la forme de cartes-éclair
- une liste des médicaments stratégiques

Scannez le code QR ci-dessous afin de visiter le site Web complémentaire



1

Introduction : principes de base de l'action pharmacologique des médicaments



La pharmacologie médicale étudie les interactions entre les médicaments et les tissus du corps humain. On distingue classiquement la **pharmacodynamie** qui a pour objet l'étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme et la **pharmacocinétique** qui étudie le sort des médicaments dans l'organisme au cours du temps (absorption, distribution, métabolisme et excrétion).

Les principaux modes d'action des médicaments sont illustrés dans la figure. Pour certains médicaments (par ex. charbon actif, diurétiques osmotiques), l'action relève de leurs propriétés physico-chimiques. On parlera alors d'action **non spécifique**. D'autres médicaments agissent comme des faux substrats en inhibant les **mécanismes de transport** (en bas à droite) ou les **activités enzymatiques** (en bas à gauche).

Pour la plupart des médicaments cependant, leur action est la conséquence de leur fixation à des protéines spécifiques généralement présentes au sein de la membrane cellulaire. Ces protéines appelées **récepteurs** (R) répondent normalement à des substances endogènes. Celles-ci peuvent être des **transmetteurs** synaptiques (en haut à gauche, \blacklozenge) ou des **hormones** (en haut à droite, \bullet). Par exemple, l'acétylcholine est un transmetteur libéré par les terminaisons des nerfs moteurs; ce transmetteur stimule les récepteurs présents dans les muscles squelettiques et cela engendre une série d'événements qui se traduit par la contraction musculaire. Des substances (par ex. l'acétylcholine) ou des médicaments qui, par leur liaison à des récepteurs spécifiques, déclenchent une action biologique sont appelés des

agonistes (\blacklozenge). Certains médicaments appelés **antagonistes** (\blacktriangledown) interagissent avec les récepteurs mais sont incapables de déclencher une réponse biologique. Les antagonistes réduisent la probabilité de liaison du transmetteur (ou d'un autre agoniste) au récepteur, diminuant ou bloquant ainsi son action.

Les réponses biochimiques et physiologiques déclenchées à la suite de l'activation des récepteurs par un agoniste ou une hormone font intervenir des mécanismes de transduction (en bas de la figure) qui impliquent souvent (mais pas systématiquement) des molécules appelées « **seconds messagers** » (\square).

L'interaction du médicament avec le site de liaison du récepteur dépend de la complémentarité « clef-serrure » des deux molécules. Plus cette complémentarité « clef-serrure » est importante et plus le nombre de liaisons (généralement non covalentes) est élevé, plus grande sera la force d'attraction entre ces molécules, d'où une meilleure **affinité** du médicament pour le récepteur. La capacité des médicaments à se lier à un type particulier de récepteurs est appelée la **spécificité**. Aucun médicament n'est totalement spécifique mais de nombreux médicaments exercent une action relativement **sélective** sur un type de récepteurs particulier.

Les médicaments sont prescrits pour exercer des effets thérapeutiques mais, souvent, des **effets secondaires indésirables** sont associés à cette activité (chapitre 46). Le degré de gravité de ces effets secondaires est variable. Il peut s'agir d'effets secondaires bénins (par ex. légères nausées) mais aussi parfois d'effets au pronostic très sombre (par ex. anémie aplasique).

Récepteurs

Les récepteurs sont des protéines qui sont normalement activées par des transmetteurs ou des hormones. De nombreux récepteurs ont été clonés, ce qui a permis de déterminer leur séquence en acides aminés. Les quatre principaux types de récepteurs sont :

- 1 Les agonistes-canaux activés par la liaison d'un ligand. Ils sont composés de plusieurs sous-unités protéiques qui forment un pore (par ex. récepteurs à la nicotine, chapitre 6; récepteurs pour l'acide γ -aminobutyrique (GABA, chapitre 24).
- 2 Les récepteurs couplés aux protéines G (voir ci-dessous). Ils constituent une famille de récepteurs comportant sept hélices transmembranaires. Leur action physiologique est (généralement) liée à l'activité de seconds messagers.
- 3 Les récepteurs nucléaires pour les hormones stéroïdes (chapitre 34) ainsi que les hormones thyroïdiennes (chapitre 35). Localisés dans le noyau de la cellule, ils contrôlent la transcription et donc la synthèse des protéines.
- 4 Les récepteurs liés à l'activité kinase. Ce sont des récepteurs de surface qui possèdent (habituellement) une activité tyrosine kinase intrinsèque. Ils comprennent les récepteurs pour l'insuline, les cytokines et les facteurs de croissance (chapitre 36).

Les **transmetteurs**, libérés à partir des terminaisons nerveuses, traversent l'espace synaptique pour se lier aux récepteurs. Leur stimulation, faisant probablement suite à un changement de conformation, serait responsable d'une série de réponses post-synaptiques pouvant entraîner par exemple une contraction musculaire ou une sécrétion glandulaire. Le transmetteur libéré peut ensuite être inactivé (à gauche sur la figure), soit par hydrolyse enzymatique (par ex. l'acétylcholine), soit par recapture (par ex. la noradrénaline [norépinéphrine], le GABA). En fait, de nombreux médicaments exercent leur action en diminuant ou en stimulant la transmission synaptique.

Les **hormones** sont des substances libérées dans la circulation sanguine. Celles-ci exercent leur activité physiologique sur les organes cibles qui possèdent les récepteurs spécifiques ad hoc. Certains médicaments peuvent agir sur le système endocrinien en inhibant (par ex. les médicaments antithyroïdiens, chapitre 35) ou en stimulant (par ex. les antidiabétiques oraux, chapitre 36) la sécrétion hormonale. D'autres médicaments interagissent avec les récepteurs hormonaux en les stimulant (par ex. les anti-inflammatoires stéroïdiens, chapitre 33) ou en les inactivant (par ex. les antagonistes des œstrogènes, chapitre 34). Les hormones locales (autacoïdes) comme l'histamine, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), les kinines et les prostaglandines sont libérées dans des situations pathologiques. L'effet histaminique peut être bloqué par les antihistaminiques (chapitre 11). Quant aux médicaments qui bloquent la synthèse des prostaglandines (par ex. l'aspirine), ils sont largement utilisés comme agents anti-inflammatoires (chapitre 32).

Systèmes de transport

Les membranes cellulaires lipidiques forment une barrière qui empêche le transport des molécules hydrophiles vers les compartiments intracellulaires ou extracellulaires.

Les **canaux ioniques** constituent des pores membranaires sélectifs qui permettent le transfert rapide d'ions selon leur gradient électrochimique. L'ouverture ou la fermeture de ces canaux se fait soit sous le contrôle du potentiel de membrane (canaux voltage-dépendants), soit sous le contrôle de substances transmettrices (canaux ligand-dépendants). Certains canaux (par ex. les canaux Ca^{2+} du cœur) dépendent à la fois du voltage et des transmetteurs présents. Les canaux voltage-dépendants du sodium, potassium et calcium possèdent tous la même structure de base (chapitre 5) et des sous-types existent pour chacun d'entre eux. Les exemples les plus importants de médicaments qui agissent au niveau des canaux voltage-dépendants sont les **antagonistes calciques** (chapitre 16) qui bloquent les canaux calciques de type L dans les muscles vasculaires lisses et le cœur, ainsi que les **anesthésiques locaux** (chapitre 5) qui bloquent les canaux

sodiques dans les terminaisons nerveuses. Certains **anticonvulsivants** (chapitre 25) et certains **antiarythmiques** (chapitre 17) bloquent également les canaux Na^+ . À l'exception des **antidiabétiques oraux** qui agissent sur un type particulier de canaux K^+ sous le contrôle de l'adénosine triphosphate intracellulaire (ATP, chapitre 36), aucun médicament habituellement utilisé en clinique n'agit directement sur les canaux K^+ voltage-dépendants.

Les **mécanismes de transport actif** permettent de transférer des substances contre un gradient de concentration. Ils font intervenir des molécules de transport particulières situées dans la membrane et nécessitent de l'énergie métabolique. Les deux principaux exemples sont :

- 1 La **pompe à sodium**. Elle chasse les ions Na^+ de la cellule par un mécanisme qui puise son énergie à partir de l'ATP sous l'action de l'adénosine triphosphatase (ATPase). Ce transport est lié au transfert d'ions K^+ vers l'intérieur de la cellule. Les **glycosides cardiotoniques** (chapitre 18) agissent en inhibant la Na^+/K^+ -ATPase. Le transport de Na^+ et/ou de Cl^- dans le rein est inhibé par certains **diurétiques** (chapitre 14).
- 2 Le **transport de noradrénaline**. Les **antidépresseurs tricycliques** (chapitre 28) prolongent l'activité de la noradrénaline en bloquant sa recapture dans les terminaisons nerveuses centrales.

Enzymes

Ces protéines catalysent et augmentent la **vitesse** de réactions chimiques qui se déroulent dans l'organisme.

Parmi les médicaments qui agissent en inhibant l'activité enzymatique, on citera : les **anticholinestérases** qui augmentent l'action de l'acétylcholine (chapitres 6 et 8); les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** qui agissent comme diurétiques (en augmentant le volume urinaire, chapitre 14); les **inhibiteurs de la monoamine oxydase** qui sont des antidépresseurs (chapitre 28) et les **inhibiteurs de la cyclo-oxygénase** (par ex. l'aspirine, chapitre 32).

Seconds messagers

Ces agents sont des substances dont la concentration intracellulaire augmente, ou plus rarement diminue, en réponse à une activation des récepteurs par des agonistes. De tels événements peuvent déclencher une réponse cellulaire. Les seconds messagers les mieux étudiés sont les ions Ca^{2+} , l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3) et le diacylglycérol (DAG).

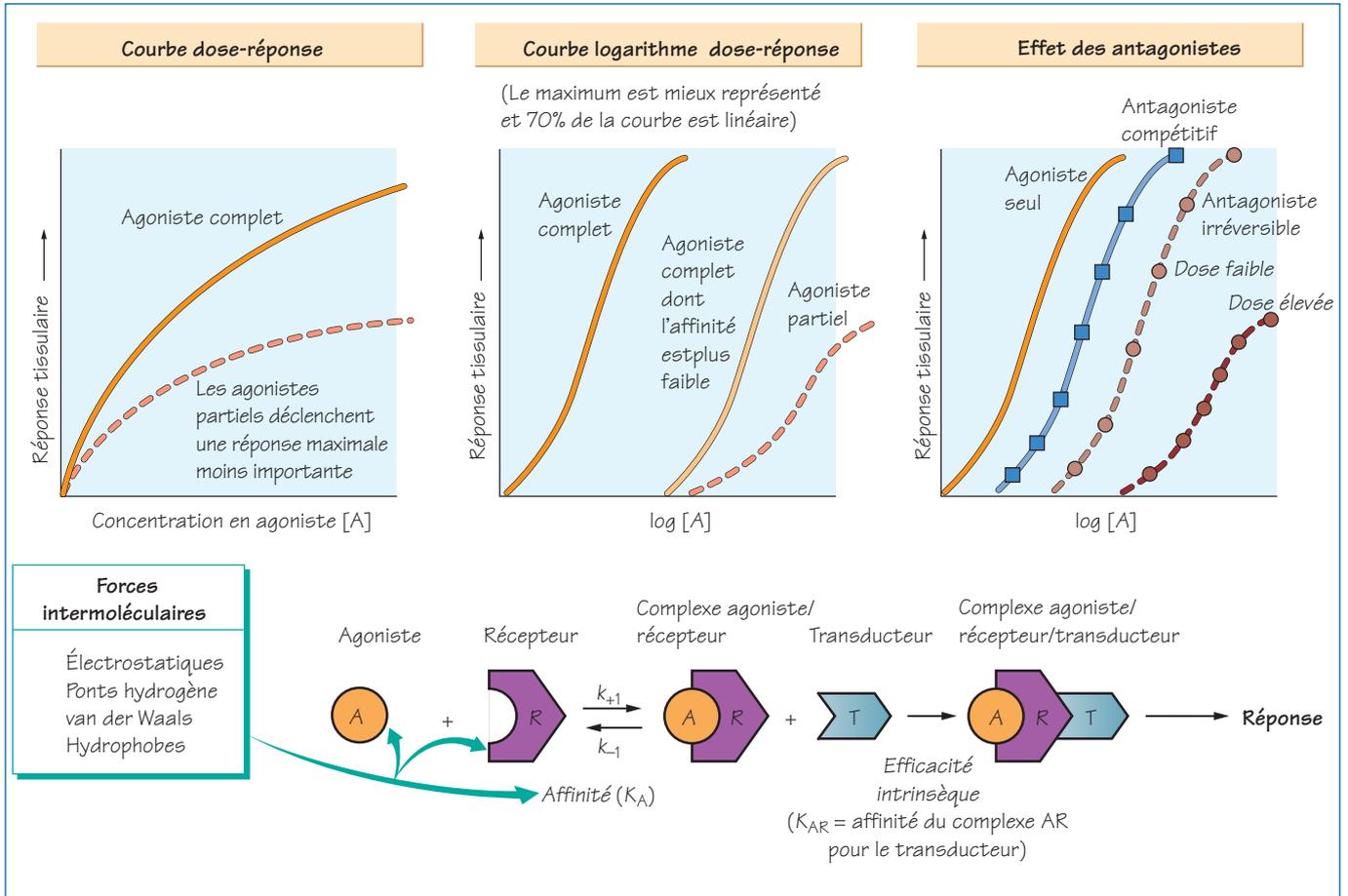
Dans certaines conditions, comme une stimulation des récepteurs β -adrénergiques, l'AMPC est formé à partir de l'ATP sous l'action de l'adénylate cyclase. L'AMPC active une enzyme (protéine kinase A) qui, à son tour, phosphoryle une protéine (enzyme ou canal ionique), ce qui peut se traduire par un effet physiologique.

L' IP_3 et le DAG sont formés à partir de phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP_2) sous l'action de la phospholipase C. Comme l'AMPC, ces deux messagers peuvent activer des kinases mais l' IP_3 exerce cette activation de manière indirecte en mobilisant les stocks intracellulaires de calcium. Certains effets muscariniques de l'acétylcholine et α_1 -adrénergiques font intervenir ce mécanisme (chapitre 7).

Protéines G

La réponse liée à l'activation des récepteurs couplés aux protéines G dépend de protéines de régulation, en l'occurrence des protéines qui se lient au guanosine triphosphate (GTP) (protéines G).

Le complexe récepteur-agoniste induit un changement de conformation de la protéine G qui provoque la liaison de la sous-unité α de celle-ci au GTP. Le complexe sous-unité α -GTP se dissocie alors de la protéine G et active (ou inhibe) l'enzyme membranaire ou le canal. Le signal s'arrête ensuite car le complexe sous-unité α -GTP possède une activité GTPasique intrinsèque qui hydrolyse le GTP en guanosine diphosphate (GDP). La sous-unité α -GDP se réassocie enfin aux sous-unités $\beta\gamma$ de la protéine G.



Lorsqu'ils sont exposés à des agonistes, les tissus du corps humain montrent seulement certains types classiques de réponse (par ex. contraction musculaire, sécrétion glandulaire). La relation quantitative entre ces effets physiologiques et la concentration de l'agoniste peut être évaluée grâce à des **tests biologiques**. La première étape de l'interaction médicament-récepteur, à savoir la **liaison du médicament à son récepteur**, peut être analysée séparément grâce à des tests de liaison.

Les données expérimentales ont montré, pour de nombreux tissus et agonistes, que lorsque les réponses sont rapportées en fonction de la concentration du médicament, on obtient une courbe hyperbolique (**courbe dose-réponse**, en haut à gauche). En pratique, il est habituellement préférable de rapporter la réponse en fonction du logarithme de la concentration en agoniste (**courbe log dose-réponse**, en haut au milieu). En admettant que l'interaction entre le médicament (A) et le récepteur (R) (figure du bas) obéit à la loi d'action des masses, il s'ensuit que la concentration du complexe médicament-récepteur $[AR]$ peut être fournie par l'équation suivante :

$$[AR] = \frac{[R_0][A]}{K_D + [A]}$$

où $[R_0]$ = la concentration totale en récepteurs, $[A]$ = la concentration en agoniste, K_D = la constante de dissociation, et $[AR]$ = la concentration des récepteurs occupés.

Comme cette équation correspond à une hyperbole, la forme de la courbe dose-réponse peut être expliquée si la réponse est directement proportionnelle à $[AR]$. Toutefois, cette théorie élémentaire ne permet pas d'expliquer tous les résultats expérimentaux. Certains agonistes en effet, appelés **agonistes partiels**, ne peuvent induire la même réponse maximale que provoquent les agonistes complets, même s'ils possèdent la même affinité pour le récepteur (en haut à gauche et au milieu, —●—). Un agoniste possède donc, en plus de son affinité pour le

récepteur, une propriété appelée **efficacité intrinsèque** qui est responsable de la réponse biologique consécutive à sa liaison au récepteur (figure du bas).

Un **antagoniste compétitif** ne présente pas d'efficacité intrinsèque. En se liant à un certain nombre de récepteurs, il diminue la concentration de ceux qui sont disponibles. Ceci provoque un déplacement de la courbe log dose-réponse vers la droite (en haut à droite, ■) sans abaisser la réponse maximale. Par contre, les **antagonistes irréversibles** diminuent la réponse maximale (en haut à droite, ●). Cependant, aux faibles concentrations, un déplacement parallèle de la courbe log dose-réponse peut se produire sans diminution de la réponse maximale (en haut à droite, ○). Puisqu'un antagoniste irréversible épuise en fait les récepteurs du système, il n'est évidemment pas nécessaire que tous les récepteurs soient occupés pour déclencher une réponse maximale (vu qu'il existe des **récepteurs en réserve**).

Liaisons des médicaments aux récepteurs

Forces intermoléculaires

En présence de récepteurs, les molécules de médicaments sont d'abord attirées par des forces électrostatiques s'exerçant à des distances relativement grandes. Ensuite, pour autant que la molécule présente une conformation adaptée pour se fixer au site de liaison du récepteur, ce sont des ponts hydrogène et des forces de van der Waals qui vont entrer en jeu. Les antagonistes irréversibles, quant à eux, se lient aux récepteurs par l'entremise de solides liaisons covalentes.

Affinité

L'affinité est une mesure de la force de liaison du médicament à son récepteur. Elle se caractérise par une constante de dissociation (K_D), résultant d'un équilibre exprimé par le rapport entre les constantes de vitesse de la réaction inverse (k_{-1}) et de la réaction directe (k_{+1}) qui

interviennent dans la liaison du médicament au récepteur. L'inverse de K_D est appelé la constante d'affinité (K_A) et correspond à la concentration en médicament qui produit une réponse égale à 50 % de la réponse maximale (en absence de récepteurs de réserve, voir plus loin).

Antagonistes

La plupart des médicaments antagonistes *se lient aux récepteurs mais ne les activent pas*. Ils peuvent être compétitifs ou irréversibles. Les autres types d'antagonistes sont moins fréquemment rencontrés.

Les **antagonistes compétitifs** se lient de manière réversible aux récepteurs, et la réponse tissulaire peut revenir à la normale en augmentant la dose d'agonistes puisqu'on accroît alors les chances de rencontres entre agonistes et récepteurs aux dépens de celles entre antagonistes et récepteurs. La capacité de plus fortes doses d'agonistes à contrecarrer les effets des antagonistes induit un déplacement parallèle de la courbe dose-réponse vers la droite et est caractéristique d'un antagonisme compétitif.

Les **antagonistes irréversibles** donnent lieu à un effet qui ne peut pas être contrecarré en augmentant la concentration de l'agoniste. Le principal exemple est la *phénoxybenzamine* qui se lie de manière covalente aux α -adrénorécepteurs. Le blocage insurmontable qui en résulte est efficace dans le traitement du phéochromocytome, une tumeur qui libère de grandes quantités d'adrénaline (épinéphrine).

Autres types d'antagonisme

Les **antagonistes non compétitifs** ne se lient pas au site du récepteur mais agissent en aval pour empêcher la réponse à l'agoniste. Parmi eux, on peut citer les agents qui bloquent les canaux calciques (chapitre 15).

Les **antagonistes chimiques** se lient tout simplement au médicament actif et l'inactivent. La protamine, par exemple, abolit l'effet anticoagulant de l'héparine (chapitre 19).

Les **antagonistes physiologiques** sont formés de deux composés dont les effets sont opposés et qui ont tendance à s'annuler mutuellement. Citons par exemple l'action de la prostacycline et du thromboxane-A₂ sur l'agrégation plaquettaire (chapitre 19).

Récepteurs de réserve

Dans certains tissus (par ex. le muscle lisse), les antagonistes irréversibles induisent d'abord un déplacement de la courbe log dose-réponse vers la droite sans diminuer la réponse maximale. Ceci indique qu'une réponse maximale peut être obtenue même si tous les récepteurs ne sont pas occupés par des agonistes. Il existe donc un excès de récepteurs qui est parfois appelé une « *épargne* » de récepteurs, terme incorrect car ils ont une signification fonctionnelle. Ces récepteurs de réserve augmentent à la fois la sensibilité et la cinétique du processus puisque la concentration du complexe médicament-récepteur (et donc la réponse) dépend du produit de la concentration de l'agoniste et de la concentration *totale* en récepteurs.

Agonistes partiels

Il s'agit d'agonistes qui, pour des raisons encore inconnues, ne peuvent déclencher une réponse maximale semblable à celle induite par un agoniste « complet ». On a suggéré que l'agonisme dépendrait de l'affinité du complexe médicament-récepteur pour une *molécule transductrice* (figure du bas). Bref, un agoniste complet induirait la formation d'un complexe qui présente une affinité élevée pour le transducteur (par ex. le couplage aux protéines G, chapitre 1), alors qu'un complexe agoniste partiel-récepteur posséderait une affinité plus faible pour le transducteur et n'induirait donc pas une réponse complète.

Lorsqu'ils agissent seuls au niveau des récepteurs, les agonistes partiels stimulent une réponse physiologique, mais ils peuvent s'opposer aux effets d'un agoniste complet. Cet effet peut s'expliquer par le fait que certains récepteurs occupés auparavant par l'agoniste complet sont par la suite occupés par des agonistes partiels dont l'effet est moins important (par ex. certains antagonistes des récepteurs β -adrénergiques, chapitres 15 et 16).

Efficacité intrinsèque

Il s'agit de la capacité d'un agoniste à modifier la conformation d'un récepteur de manière à induire une réponse. On parle d'affinité du complexe agoniste-récepteur pour un transducteur.

Les agonistes partiels et les récepteurs de réserve. Un médicament qui est un agoniste partiel dans un tissu dépourvu de récepteurs de réserve peut agir comme un agoniste complet dans un tissu qui possède un grand nombre de récepteurs « d'épargne » car la faible efficacité de l'agoniste partiel peut être compensée par une action sur un plus grand nombre de récepteurs que celui nécessaire à un agoniste complet.

Tests biologiques

Les tests biologiques impliquent l'utilisation de tissus biologiques afin de pouvoir établir une relation entre la concentration du médicament et la réponse physiologique. Habituellement, on utilise des tissus isolés car il est plus facile de contrôler la concentration du médicament au sein du tissu et vu qu'aucune réponse réflexe n'interfère. Toutefois, les tests biologiques peuvent dans certains cas se réaliser sur des animaux entiers, en utilisant les mêmes principes que ceux appliqués dans les études cliniques.

Les tests biologiques permettent d'estimer :

- la concentration du médicament (les méthodes chimiques sont actuellement préférées);
- les constantes de liaison;
- l'activité du médicament testé par rapport à d'autres médicaments.

La mesure des activités relatives d'une série d'agonistes sur différents tissus constitue un des critères principaux utilisés pour classifier les récepteurs, comme les récepteurs adrénérgiques, par exemple (chapitre 7).

Tests de liaison

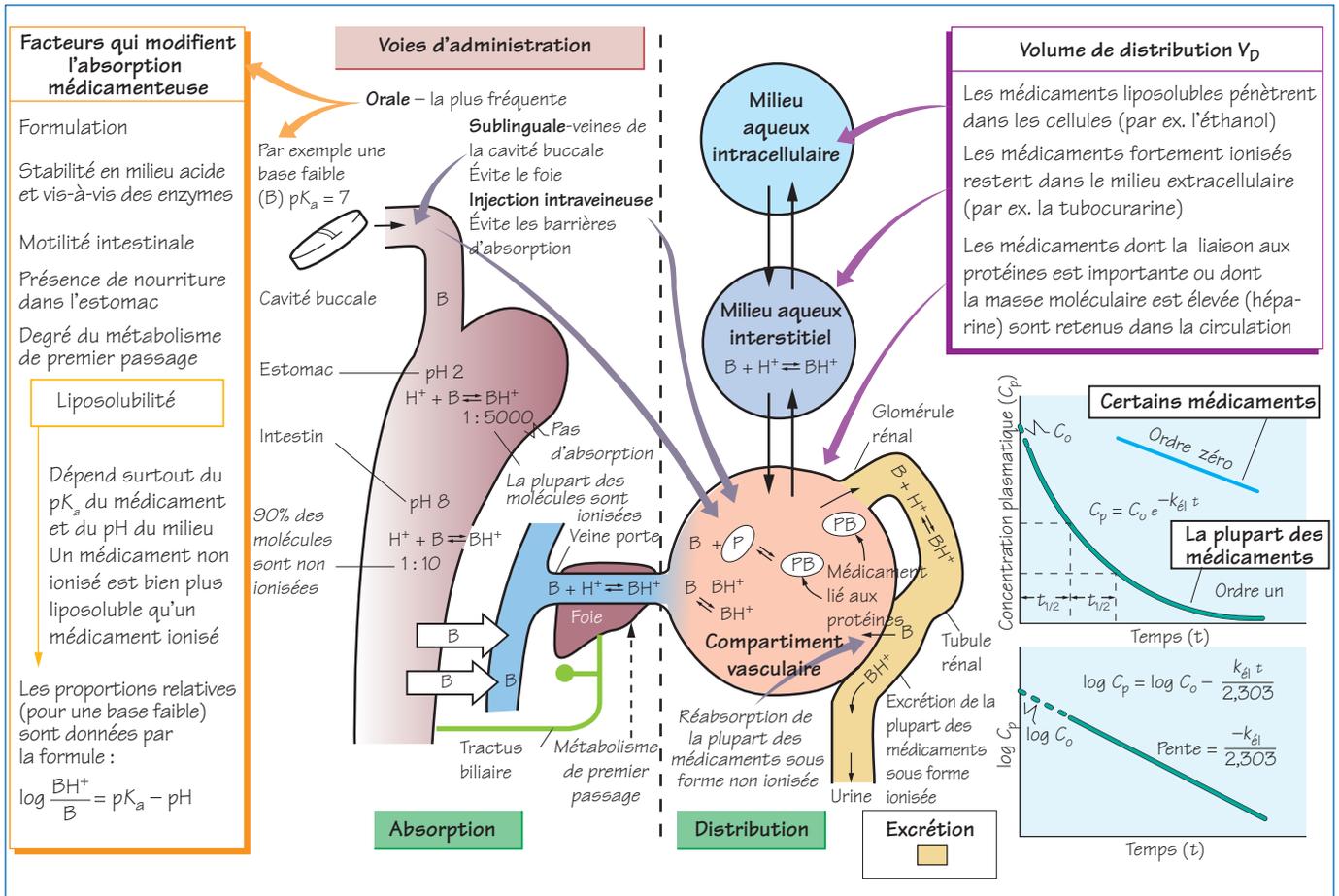
Les tests de liaison sont simples à réaliser et très adaptables. Des fragments membranaires obtenus à partir de tissus homogénéisés sont incubés avec des médicaments marqués par un isotope radioactif (habituellement ³H) et recueillis par filtration. Après avoir éliminé les liaisons non spécifiques, la liaison du médicament marqué au récepteur peut être déterminée en estimant les constantes K_A et B_{max} (nombre de sites de liaison). Les tests de liaison sont largement utilisés pour étudier les interactions médicament-récepteur mais présentent le désavantage de ne pas permettre la mesure d'une réponse fonctionnelle. De plus, les médicaments marqués par un isotope radioactif peuvent ne pas se lier qu'à une seule classe de récepteurs.

Localisation des récepteurs

La distribution des récepteurs, par exemple dans différentes parties du cerveau, peut être étudiée par autoradiographie. Chez l'homme, des substances à émission de positrons peuvent parfois être utilisées pour obtenir des images (tomographie à émission de positrons, PET-scan) montrant la localisation et la densité des récepteurs au sein d'un tissu, par exemple les récepteurs à la dopamine au niveau du cerveau (chapitre 27).

Tachyphylaxie, désensibilisation, tolérance et résistance aux médicaments

Lorsqu'un médicament est administré de manière répétitive, ses effets diminuent souvent avec le temps. Si la diminution des effets se produit rapidement (en quelques minutes), on parle de **tachyphylaxie** ou de désensibilisation. La **tolérance** se rapporte à une diminution lente de la réponse (en quelques jours ou semaines). Quant à la **résistance aux médicaments**, il s'agit d'un terme réservé à une absence dans les effets d'agents chimiothérapeutiques, par exemple les antipaludiques (chapitre 43). La tolérance peut impliquer une augmentation du métabolisme du médicament, par exemple avec l'éthanol, voire les barbituriques (chapitre 3). Ou encore, ce sont des mécanismes homéostatiques (bien souvent mal compris) qui diminuent graduellement



l'effet du médicament, par exemple la morphine (chapitre 29). Les modifications au niveau des récepteurs peuvent induire une désensibilisation, par exemple dans le cas du suxaméthonium (chapitre 6). Enfin, une diminution du nombre de récepteurs (*downregulation*) peut induire une tolérance, par exemple à l'insuline (chapitre 36).

La plupart des médicaments sont administrés par voie **orale** et doivent passer la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine (à gauche sur la figure, \Rightarrow). Ce processus d'**absorption** peut dépendre de nombreux facteurs (à gauche) mais il est habituellement proportionnel à la **liposolubilité** des médicaments. Ainsi, l'absorption de molécules non ionisées (B) est facilitée parce que celles-ci sont plus liposolubles que les molécules ionisées (BH^+) qui sont entourées d'une « couche » de molécules d'eau. L'absorption du médicament se fait principalement au niveau de l'intestin grêle en raison de sa grande surface de contact. C'est même le cas des acides faibles (par ex. l'aspirine) qui ne sont pas ionisés dans le milieu acide (HCl) de l'estomac. Les médicaments absorbés par le tractus gastro-intestinal pénètrent dans la circulation portale (à gauche, \Rightarrow) et certains sont massivement métabolisés lorsqu'ils passent dans le foie (métabolisme de premier passage).

Les médicaments qui sont suffisamment liposolubles pour être facilement absorbés par voie orale sont rapidement distribués dans les compartiments aqueux du corps (○). De nombreux médicaments ne sont que faiblement liés à l'albumine plasmatique et il existe un équilibre entre la forme plasmatique liée (PB) et la forme libre (B). Le médicament lié aux protéines plasmatiques se trouve confiné dans le système vasculaire et ne peut donc pas exercer son activité pharmacologique.

Lorsque le médicament est administré par **injection intraveineuse**, il pénètre directement dans la circulation sanguine et est rapidement

distribué dans les tissus. En prélevant régulièrement des échantillons de sang, il est possible d'évaluer la diminution de la concentration plasmatique du médicament au cours du temps (c'est-à-dire la vitesse d'élimination de celui-ci; voir à droite, en haut du graphique). Au début, on observe souvent une diminution rapide de la concentration qui tend à se ralentir progressivement. Ce type de courbe est une **exponentielle**. À chaque moment, une **fraction constante** du médicament présent est éliminée par unité de temps. La chute exponentielle de la concentration plasmatique de nombreux médicaments peut s'expliquer par le fait que les processus d'élimination sont eux-mêmes habituellement proportionnels à la concentration plasmatique du médicament. Les différents processus impliqués sont :

- 1 Élimination urinaire par filtration glomérulaire (à droite, \square).
- 2 Métabolisation, le plus souvent hépatique.
- 3 Capture par le foie et élimination subséquente au niveau de la bile (— , ligne verte à partir du foie).

Une réaction qui dépend d'une concentration donnée à chaque moment obéit à un **ordre un**; la plupart des médicaments présentent une telle cinétique d'élimination. Si l'enzyme responsable du métabolisme médicamenteux est **saturée**, le processus d'élimination répondra alors à une cinétique d'**ordre zéro**, car les taux d'élimination seront caractérisés par une vitesse constante, sans être affectés par une augmentation de la concentration en médicament (par ex. éthanol, phénytoïne).

Voies d'administration

Les médicaments peuvent être administrés par voie orale ou par voie parentérale (c'est-à-dire par une voie différente de la voie gastro-intestinale).



POINTS CLÉS :

- 1 Une présentation pratique et agréable, sous forme de fiches
- 2 Les concepts fondamentaux de la pharmacologie médicale : administration des médicaments, modes d'action, effets secondaires
- 3 Des schémas clairs et en couleurs
- 4 Des études de cas, accessibles sur internet, pour tester ses connaissances

Pharmacologie médicale propose une synthèse claire des notions fondamentales de la pharmacologie thérapeutique.

Tous les domaines essentiels y sont abordés : des antibiotiques aux anesthésiques, des médicaments anticancéreux aux intoxications ou aux abus de substances. Chaque chapitre s'attache à présenter, en double page, les mécanismes d'action des médicaments, leurs usages et les effets secondaires possibles grâce à d'indispensables schémas en couleurs et à leurs explications détaillées.

Dans cette 7^e édition, entièrement mise à jour, certains sujets ont été révisés, par exemple les agents antidiabétiques, les médicaments utilisés pour affecter la coagulation sanguine, les médicaments agissant sur les protozoaires.

Destiné aux étudiants, aux enseignants et aux professionnels du médicament, cet ouvrage permet de tester la bonne intégration des concepts présentés au travers de plusieurs études de cas et de leurs corrigés.

MICHAEL NEAL

Professeur et président du département de pharmacologie et toxicologie, École de médecine et de dentisterie de l'Hôpital Guy et St Thomas (UMDS). Département de pharmacologie, Hôpital St Thomas, Londres.

TRADUCTION DE LA 9^e ÉDITION ANGLAISE : PAUL DEPOVERE

Professeur émérite à la faculté de pharmacie de l'UCLouvain (Bruxelles) et de l'université Laval (Québec), Paul Depovere est le traducteur réputé de plusieurs grands traités, dont *Chimie organique* (Vollhardt/Schore) et *Chimie organique* (David Klein). Il est, en outre, l'auteur de nombreux ouvrages de vulgarisation scientifique.

ISBN : 978-2-8073-2951-5



9 782807 329515

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

www.deboecksuperieur.com