

**Yves Landry
Jean-Pierre Gies**



Pharmacologie

Des cibles à la thérapeutique

3^e édition

Médecine
Pharmacie
Sciences de la vie

DUNOD

MD 1295

Yves Landry
Jean-Pierre Gies

059 397

(4)



Pharmacologie

des cibles à la thérapeutique

Cours et fiches thérapeutiques

3^e édition

DUNOD

TABLE DES MATIÈRES

FICHES THÉRAPEUTIQUES

| | |
|---|-----|
| 1 - Les médicaments hypolipémiants | 26 |
| 2 - La goutte et son traitement | 29 |
| 3 - Arythmies et antiarythmiques | 51 |
| 4 - Les familles de diurétiques | 67 |
| 5 - Épilepsies et antiépileptiques | 72 |
| 6 - Myorelaxants et antispasmodiques | 103 |
| 7 - Les spasmodiques | 124 |
| 8 - Antidiarrhéiques et antiseptiques intestinaux | 148 |
| 9 - L'hypertension artérielle pulmonaire, HTPA, et son traitement | 170 |
| 10 - Diabète et antidiabétiques | 177 |
| 11 - La sclérose en plaques et son traitement | 188 |
| 12 - L'ostéoporose et son traitement | 206 |
| 13 - La contraception hormonale | 230 |
| 14 - Les vitamines | 238 |
| 15 - La nicotine et le sevrage tabagique | 286 |
| 16 - Intoxications et antidotes | 290 |
| 17 - Glaucome et antiglaucomateux | 320 |
| 18 - Les antiémétiques | 342 |
| 19 - Les anesthésiques généraux | 366 |
| 20 - Le sommeil et les hypnotiques | 385 |
| 21 - L'angor et les antiangoreux | 397 |
| 22 - La toux, antitussifs et mucolytiques | 427 |
| 23 - La polyarthrite rhumatoïde et son traitement | 445 |

VUE D'ENSEMBLE

| | |
|---|-----------|
| Chapitre 1. Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité | 3 |
| 1.1 La nécessité de liaison du médicament à sa cible | 3 |
| 1.2 La diversité des médicaments et de leurs cibles | 5 |
| 1.3 L'affinité entre cible et médicament | 7 |
| 1.4 L'activité du médicament | 13 |
| 1.5 La sélectivité du médicament pour sa cible | 16 |
| Chapitre 2. Les enzymes-médicaments et les enzymes cibles de médicaments | 19 |
| 2.1 Enzymes purifiées d'intérêt thérapeutique | 19 |
| 2.2 Enzymes recombinantes : l'enzymothérapie substitutive | 21 |
| 2.3 Inhibiteurs enzymatiques vedettes en thérapeutique | 23 |
| 2.4 Les inhibiteurs enzymatiques des grandes voies métaboliques, quelques exemples | 28 |

CIBLES ET MÉDICAMENTS DES SIGNALISATIONS IONIQUES

| | |
|--|-----------|
| Chapitre 3. Bases de la signalisation ionique cellulaire | 37 |
| 3.1 Les gradients ioniques transmembranaires | 37 |
| 3.2 Le potentiel d'équilibre de chaque ion | 41 |
| 3.3 Le potentiel de repos de la cellule | 41 |
| 3.4 Le potentiel d'action, variation du potentiel de membrane | 43 |
| Chapitre 4. Pompes, CFTR et transporteurs ioniques | 53 |
| 4.1 La pompe à sodium, Na^+/K^+ -atpase, et cardiotoniques | 53 |
| 4.2 La pompe à protons, H^+/K^+ -ATPase, et anti-ulcéreux | 56 |
| 4.3 Les pompes à calcium, Ca^{2+} -ATPases | 60 |
| 4.4 Le CFTR, transporteur des ions Cl^- à fonction ATPasique | 63 |
| 4.5 Les échangeurs et transporteurs ioniques et ligands thérapeutiques | 64 |
| Chapitre 5. Canaux ioniques des ions monovalents, Na^+, K^+, Cl^- | 69 |
| 5.1 Les canaux sodiques et ligands thérapeutiques | 69 |
| 5.2 Les canaux potassiques et ligands thérapeutiques | 74 |
| 5.3 Les canaux cationiques non sélectifs et ligands thérapeutiques | 79 |
| 5.4 Les canaux ioniques activés par liaison d'un médiateur, <i>récepteurs-canaux</i> | 81 |
| Chapitre 6. Canaux et signalisations calciques | 86 |
| 6.1 Les canaux calciques de la membrane plasmique et ligands thérapeutiques | 86 |
| 6.2 Les canaux calciques du réticulum | 90 |
| 6.3 Les protéines intracellulaires de liaison du calcium | 95 |
| 6.4 Exemples intégrés du rôle cellulaire du calcium | 99 |

RÉCEPTEURS DES MÉDIATEURS ET MÉDICAMENTS

| | |
|--|------------|
| Chapitre 7. Récepteurs à activité guanylate-cyclase et signalisation par le GMP cyclique | 107 |
| 7.1 Les récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase et leurs ligands | 108 |
| 7.2 Les guanylate-cyclases cytosoliques et ligands thérapeutiques | 112 |
| 7.3 Les cibles du GMP cyclique | 116 |
| 7.4 Les phosphodiésterases des nucléotides cycliques, PDE, et inhibiteurs thérapeutiques | 118 |
| 7.5 Exemples intégrés d'effets cellulaires du GMP cyclique | 121 |
| Chapitre 8. Récepteurs couplés aux protéines G trimériques, RCPG, et signalisation par l'AMP cyclique | 127 |
| 8.1 Les RCPG | 127 |
| 8.2 Les protéines G trimériques | 130 |
| 8.3 Les mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des RCPG | 135 |
| 8.4 Exemples particuliers de RCPG | 136 |
| 8.5 Les adénylate-cyclases | 139 |
| 8.6 Exemples intégrés d'effets cellulaires de l'AMP cyclique | 143 |
| Chapitre 9. Voies complexes de signalisation | 150 |
| 9.1 La diversité des protéine-kinases | 150 |
| 9.2 Les protéines adaptatrices et les petites protéines G | 152 |
| 9.3 Les PI3-kinases, rôle du PIP3 et activation de la PKB ou Akt | 158 |
| 9.4 Mise en jeu et rôle des MAP-kinases | 160 |
| 9.5 Mise en jeu de la phospholipase A2 et médiateurs dérivés de l'acide arachidonique | 164 |
| Chapitre 10. Récepteurs à activité tyrosine-kinase ou couplés à une tyrosine-kinase | 173 |
| 10.1 Les récepteurs à activité tyrosine-kinase et ligands thérapeutiques | 173 |
| 10.2 Les récepteurs des cytokines couplés aux tyrosine-kinases jak | 181 |
| 10.3 Les immunorécepteurs, couplés aux tyrosine-kinases SRC et autres immuno-récepteurs | 190 |
| Chapitre 11. Récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase et autres récepteurs membranaires | 195 |
| 11.1 Les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase | 195 |
| 11.2 Les récepteurs couplés à la sérine/thréonine-kinase IRAK | 199 |
| 11.3 Les récepteurs de la famille du TNF | 202 |
| 11.4 Les récepteurs RANK et l'ostéoporose | 204 |
| 11.5 Les récepteurs de l'adhérence cellulaire | 207 |
| Chapitre 12. Récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes | 210 |
| 12.1 La superfamille des récepteurs nucléaires | 210 |

Table des matières

| | | |
|---|--|------------|
| 12.2 | Les récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes et ligands thérapeutiques | 214 |
| 12.3 | Les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles et ligands thérapeutiques | 221 |
| Chapitre 13. Récepteurs nucléaires des ligands non stéroïdiens | | 232 |
| 13.1 | Les récepteurs TR des hormones thyroïdiennes | 232 |
| 13.2 | Le récepteur de la vitamine D, VDR et ses ligands | 235 |
| 13.3 | Les récepteurs RAR de la vitamine A et des rétinoïdes | 237 |
| 13.4 | Les récepteurs RXR, compagnons d'autres récepteurs | 240 |
| 13.5 | Les récepteurs PPAR et leurs ligands | 241 |
| 13.6 | Les récepteurs nucléaires du cholestérol et de ses dérivés | 243 |
| 13.7 | Le récepteur des hydrocarbures aromatiques, AhR ou récepteur de la dioxine | 244 |
| CIBLES ET MÉDICAMENTS DES NEUROTRANSMISSIONS | | |
| Chapitre 14. Bases des neurotransmissions | | 249 |
| 14.1 | Les cellules du système nerveux | 249 |
| 14.2 | Le système nerveux central | 253 |
| 14.3 | Le système nerveux périphérique | 256 |
| 14.4 | La transmission synaptique | 260 |
| 14.5 | La synthèse et le stockage des neuromédiateurs | 263 |
| 14.6 | L'exocytose des neuromédiateurs | 266 |
| 14.7 | La recapture et la dégradation des neuromédiateurs | 270 |
| 14.8 | Les cibles potentielles de l'augmentation et de la diminution des neurotransmissions | 273 |
| Chapitre 15. Transmissions cholinergiques | | 276 |
| 15.1 | L'acétylcholine, localisation et métabolisme | 277 |
| 15.2 | Diversité des récepteurs et des effets cholinergiques | 279 |
| 15.3 | Les agonistes des récepteurs cholinergiques | 284 |
| 15.4 | L'inhibition de l'acétylcholinestérase, effets muscariniques et nicotiniques | 287 |
| 15.5 | Les antagonistes muscariniques en thérapeutique | 291 |
| 15.6 | Les antagonistes nicotiniques en thérapeutique | 293 |
| Chapitre 16. Transmissions adrénergiques et noradrénergiques | | 295 |
| 16.1 | L'adrénaline et la noradrénaline, localisation et métabolisme | 296 |
| 16.2 | Les récepteurs et effets adrénergiques | 303 |
| 16.3 | Les agonistes adrénergiques en thérapeutique | 306 |
| 16.4 | Autres possibilités d'augmentation des transmissions adrénergiques | 310 |
| 16.5 | Les antagonistes adrénergiques en thérapeutique | 315 |
| 16.6 | Autres possibilités de diminution des transmissions adrénergiques | 321 |

| | |
|---|------------|
| Chapitre 17. Transmissions dopaminergiques | 324 |
| 17.1 La dopamine, localisation et métabolisme | 324 |
| 17.2 Les récepteurs et effets dopaminergiques | 328 |
| 17.3 Les agonistes dopaminergiques en thérapeutique | 331 |
| 17.4 Autres possibilités d'augmentation des transmissions dopaminergiques | 334 |
| 17.5 Les antagonistes dopaminergiques en thérapeutique | 337 |
| 17.6 Autres possibilités de diminution des transmissions dopaminergiques | 343 |
| Chapitre 18. Transmissions sérotoninergiques | 344 |
| 18.1 La sérotonine, localisation et métabolisme | 344 |
| 18.2 Les récepteurs sérotoninergiques | 348 |
| 18.3 Les antagonistes sérotoninergiques non sélectifs en thérapeutique | 350 |
| 18.4 Les ligands sérotoninergiques sélectifs en thérapeutique | 351 |
| Chapitre 19. Transmissions glutamatergiques | 358 |
| 19.1 Le glutamate neuromédiateur | 358 |
| 19.2 Les récepteurs-canaux du glutamate, récepteurs ionotropes | 360 |
| 19.3 Les ligands des récepteurs NMDA en thérapeutique | 364 |
| 19.4 Les ligands des récepteurs AMPA en thérapeutique | 369 |
| 19.5 Les RCPG du glutamate, récepteurs métabotropes, mglu | 370 |
| Chapitre 20. Transmissions GABAergiques | 372 |
| 20.1 Métabolisme du GABA | 372 |
| 20.2 Les récepteurs et effets du GABA | 375 |
| 20.3 Les ligands allostériques des récepteurs GABA-A en thérapeutique | 380 |

GRANDES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

| | |
|---|------------|
| Chapitre 21. Hypertension artérielle et antihypertenseurs | 389 |
| 21.1 L'hypertension artérielle | 389 |
| 21.2 Antihypertenseurs et tonus sympathique | 390 |
| 21.3 Antihypertenseurs et système renine-angiotensine-aldosterone | 392 |
| 21.4 Autres antihypertenseurs par action sur les muscles lisses vasculaires | 396 |
| Chapitre 22. Hémostase, acteurs et médicaments | 399 |
| 22.1 Les acteurs de l'hémostase | 399 |
| 22.2 Les antiagrégants plaquettaires | 403 |
| 22.3 Les stimulants de la thrombopoïèse | 405 |
| 22.4 Les anticoagulants et antithrombotiques | 405 |
| 22.4 Les enzymes thrombolytiques | 410 |
| 22.5 Les hémostatiques et antifibrinolytiques | 410 |

Table des matières

| | |
|--|------------|
| Chapitre 23. Douleur et analgésiques | 414 |
| 23.1 Les voies de la douleur | 414 |
| 23.2 Le canal TRPV1 cible d'analgésiques | 415 |
| 23.3 Les voies stimulatrices et médiateurs algogènes | 418 |
| 23.4 Les voies inhibitrices et médiateurs analgésiques | 420 |
| 23.5 Les médiateurs et récepteurs opioïdes | 421 |
| 23.6 Les opioïdes en thérapeutique | 424 |
| 23.7 Les analgésiques non morphiniques | 426 |
| Chapitre 24. Inflammation et immunité, acteurs et médicaments | 429 |
| 24.1 L'histamine et l'allergie | 430 |
| 24.2 La bradykinine et l'angio-œdème | 434 |
| 24.3 Les prostaglandines et les ains | 436 |
| 24.4 Le cortisol et les corticoïdes | 438 |
| 24.5 Les cytokines et anticytokines | 439 |
| 24.6 Les immunosuppresseurs et le rejet de greffe | 441 |
| 24.7 Les immunosuppresseurs anti-intégrines | 444 |
| Chapitre 25. Les anticancéreux | 447 |
| 25.1 Les agents alkylants | 448 |
| 25.2 Les antimétabolites | 453 |
| 25.3 Les intercalants, inhibiteurs des topoisomérases | 456 |
| 25.4 Les poisons et stabilisants du fuseau | 458 |
| 25.5 Les stéroïdes et composés associés | 460 |
| 25.6 Les anticorps monoclonaux | 461 |
| 25.7 Les inhibiteurs des protéine-kinases | 461 |
| 25.8 Les inhibiteurs du protéasome | 463 |
| 25.9 Les autres anticancéreux | 465 |
| Chapitre 26. Les armes contre les organismes pathogènes | 467 |
| 26.1 Les antiviraux | 467 |
| 26.2 Les antibiotiques | 475 |
| 26.3 Les antifoliques, antibactériens et antiparasitaires | 481 |
| 26.4 Les imidazoles, antibactériens et antiparasitaires | 484 |
| 26.5 Les antimycosiques non imidazoles | 486 |
| 26.6 Les antipaludéens ou antimalariques | 488 |
| 26.7 Les anthelminthiques | 490 |
| Index | 493 |

Yves Landry
Jean-Pierre Gies

Pharmacologie

Des cibles à la thérapeutique

Ce livre de référence s'adresse aux étudiants en médecine, pharmacie et sciences de la vie, mais aussi à tous les professionnels de santé qui y trouveront les connaissances et les concepts les plus récents.

La pharmacologie est une science de synthèse dont le médicament est à la fois le prétexte et le but. Comprendre le mécanisme d'action des médicaments est le prérequis à leur prescription éclairée, à leur dispensation critique, et à la recherche de nouvelles molécules actives. Cette compréhension est l'objectif de cet ouvrage qui a dès sa première édition totalement renouvelé l'approche pédagogique de la pharmacologie.

Pour être efficace le médicament utilise les systèmes cellulaires et physiologiques de notre organisme et les multiples cibles potentielles qui les constituent. Se liant à ces cibles moléculaires, il tente de réorienter les fonctions idéalement perturbées dans une pathologie donnée. C'est donc sur la base de ces systèmes et fonctions cellulaires et physiologiques que les auteurs emmènent pas à pas le lecteur pour une assimilation aisée de la connaissance des grandes familles de médicaments.

Cette nouvelle édition, entièrement réactualisée, inclut la presque totalité des médicaments sur le marché, donnant une large part aux indications thérapeutiques sous forme de nombreuses fiches de synthèse par pathologies réparties dans les chapitres. Six nouveaux chapitres consacrés aux plus grands domaines thérapeutiques (douleur, cancer, immunité...) ont été ajoutés.

Public :

- Médecine, Pharmacie, Sciences de la vie

3^e édition

Yves Landry
est professeur honoraire
à l'université
de Strasbourg.

Jean-Pierre Gies
est professeur
à l'université
de Strasbourg.



6279418
ISBN 978-2-10-070686-0



Les actus



du savoir

