

Pharmacologie générale et pratique



3^e édition entièrement refondue et mise à jour

Michel Bourin
Pascale Jolliet

ellipses

MD 271

Pharmacologie générale et pratique

3^e édition entièrement refondue et mise à jour

18450 ³/₁₀

Michel Bourin

Professeur de Pharmacologie
Faculté de Médecine
Université de Nantes

Pascale Joliet

Maître de Conférences en Pharmacologie
Faculté de Médecine de Créteil-Paris XII



Table des matières

Chapitre I

La résorption des médicaments : cas particulier de la voie orale 13

- I. Mécanismes de passage d'un médicament à travers la muqueuse digestive 13
 1. Le transport actif 13
 2. La diffusion facilitée 14
 3. La diffusion passive 14
 4. Autres mécanismes de transfert 14
- II. Facteurs de variation de la résorption d'un médicament administré *per os* 15
 1. Facteurs propres au médicament : Influence de la liposolubilité 15
 2. Facteurs physio-pathologiques non liés au médicament 16

Chapitre II

La diffusion des médicaments dans l'organisme 17

- I. La liaison aux protéines sanguines 17
 1. Les protéines transportant les médicaments dans le sang 17
 2. Les facteurs de variations de la liaison aux protéines plasmatiques 18
- II. La diffusion tissulaire des médicaments 19
 1. Importance de la vascularisation tissulaire 19
 2. Notion de volume de distribution 20

Chapitre III

Le transfert des médicaments dans le système nerveux central 21

- I. Introduction 21
- II. Anatomophysiologie de la barrière hémato-encéphalique 21
- III. Modes de transfert des médicaments 22
 1. Transfert cérébral du médicament par diffusion passive 22
 2. Transfert cérébral du médicament au moyen de transporteurs endogènes 22
- IV. Effets des liaisons sanguines sur le transfert cérébral des médicaments 22
- V. Modifications pathologiques des transferts à travers la barrière hémato-encéphalique 23
- VI. Modifications pharmacologiques du transfert cérébral des médicaments 23
- VII. Conclusion 23

Chapitre IV

Le passage transplacentaire des médicaments et leur transfert dans le lait 24

- I. Passage transplacentaire 24
 1. Mécanismes de transfert 24
 2. Conséquences pratiques 25
- II. Transferts des médicaments dans le lait 26

Chapitre V

La biotransformation des médicaments 27

- I. Les différentes réactions 27
 - 1. Les réactions d'oxydation 28
 - 2. Les réactions de réduction 28
 - 3. Les réactions d'hydrolyse 28
 - 4. Les réactions de conjugaison 29
- II. Facteurs modifiant les biotransformations 29
 - 1. Facteurs individuels d'ordre génétique 29
 - 2. Facteurs physiologiques 30
 - 3. Facteurs pathologiques 30
 - 4. Le régime alimentaire et l'environnement 30
 - 5. Les interactions médicamenteuses 31

Chapitre VI

L'induction et l'inhibition enzymatiques 32

- I. Introduction 32
- II. Les médicaments inducteurs 32
- III. Les médicaments inhibiteurs 33
- IV. Conséquences cliniques 33
- V. L'exploration biologique de l'induction 34

Chapitre VII

L'élimination rénale des médicaments 35

- I. La filtration glomérulaire 35
- II. La sécrétion tubulaire 35
- III. La réabsorption tubulaire 36
- IV. Facteurs modifiant l'élimination des médicaments 37
 - 1. L'âge et l'insuffisance rénale 37
 - 2. Les interactions médicamenteuses 37

Chapitre VIII

Notion de clairance 38

- I. Définition 38
- II. La clairance rénale 38
- III. La clairance hépatique 38
 - 1. La clairance métabolique 38
 - 2. La clairance biliaire 39
- IV. L'élimination fécale 39
- V. La clairance salivaire 40
- VI. L'élimination sudorale 40
- VII. La clairance pulmonaire 40
- VIII. Les éliminations diverses 40

Chapitre IX

Interactions médicamenteuses 41

- I. Les interactions pharmacocinétiques 41
 - 1. Interactions au niveau de la résorption 41
 - 2. Par compétition au niveau des protéines plasmatiques 41
 - 3. Par induction ou inhibition enzymatique 42
 - 4. Par modification de la clairance rénale 42
 - 5. Par remplissage des zones de perte 42
- II. Les interactions pharmacodynamiques 42
 - 1. Les interactions par action sur le même récepteur pharmacologique 42
 - 2. Les interactions par des mécanismes différents conduisant au même type d'effet 42
- III. Conclusion 42

Chapitre X

Bases fondamentales de la pharmacocinétique 44

- I. Qu'est-ce que la pharmacocinétique ? 44
- II. L'analyse compartimentale 44
 - 1. Modèle à un compartiment 45
 - 2. Modèle ouvert à deux compartiments 45
- III. La demi-vie 46
- IV. Le volume de distribution apparent 47
- V. La biodisponibilité 48
- VI. Le plateau thérapeutique d'équilibre 49
- VII. Notions simples de pharmacocinétique de population 50

Chapitre XI

Les principes généraux de l'action des médicaments 51

- I. Principales cibles de l'action d'un médicament 51
 - 1. Les récepteurs 51
 - 2. Les canaux ioniques 52
 - 3. Les enzymes 53
 - 4. Les transporteurs de molécules 53
- II. Les récepteurs protéiques 54
 - 1. Isolation et caractérisation des récepteurs 54
 - 2. Impact de la biologie moléculaire 54
- III. Les familles de récepteurs : structure et signal 55
- IV. Les récepteurs pour neurotransmetteurs rapides 55
 - 1. Structure moléculaire 55
 - 2. Mécanisme de passage 55
- V. Les récepteurs couplés aux protéines G 56
 - 1. Structure moléculaire 56
 - 2. Les protéines G et leur rôle 56
 - 3. Les cibles des protéines G 57
 - 4. Le système adénylate cyclase/AMPcyclique 58
 - 5. La phospholipase C et le système inositol phosphate 60
 - 6. L'inositol phosphate et le calcium intracellulaire 60

7. Le diacylglycérol et la protéine kinase C 61

8. La régulation des canaux ioniques 61

VI. Les récepteurs qui régulent la transcription de l'ADN 62

Chapitre XII

La théorie des récepteurs 64

I. La notion d'agoniste et d'antagoniste 64

II. La notion de spécificité 64

III. La notion d'affinité 65

IV. Quantification de l'interaction médicament-récepteur -
Courbes dose/effet 66

V. L'index thérapeutique 68

VI. Réactivité des récepteurs 68

Chapitre XIII

Les récepteurs alpha-adrénergiques 69

I. Introduction 69

II. Les différents sous-types de récepteurs alpha-adrénergiques 69

III. Physiologie des récepteurs alpha-adrénergiques 70

1. Aspect biochimique 70

2. Médiateurs physiologiques 70

3. Fonctions et effets pharmacologiques médiés par les récepteurs alpha 70

IV. Régulation des récepteurs alpha-adrénergiques 71

1. Régulation homologue 71

2. Régulation hétérologue 71

V. Médicaments agissant sur les alpha-adréno récepteurs
et applications cliniques 72

1. Les alpha 1 agonistes 72

2. Les alpha 2 agonistes 72

3. Les antagonistes alpha 1 72

4. Les antagonistes alpha 2 72

Chapitre XIV

Les récepteurs bêta-adrénergiques 73

I. Caractérisation 73

II. Régulation des récepteurs bêta-adrénergiques 75

III. Répartition tissulaire et fonctions des récepteurs bêta-adrénergiques 75

IV. Médicaments agissant sur les bêta-adreno récepteurs 76

1. Les agonistes bêta 76

2. Les antagonistes bêta 77

Chapitre XV

Les récepteurs dopaminergiques 79

I. Introduction 79

II. Classification des récepteurs dopaminergiques 79

1. Les types de récepteurs dopaminergiques 79

2. L'interaction D1 - D2 79

- 3. La topographie des récepteurs 80
- 4. Les modifications de sensibilité 80
- III. Interactions avec d'autres neurotransmetteurs 80
 - 1. Interaction DA - Acétylcholine 81
 - 2. Interaction DA - GABA 81
 - 3. Interaction DA - Substance P 81
 - 4. Interaction DA - Enképhaline 81
 - 5. Interaction DA - cholecystokinine 81
 - 6. Interaction DA - Sérotonine (5-HT) 81
- IV. Pharmacologie des récepteurs dopaminergiques 81

Chapitre XVI

Les récepteurs sérotoninergiques 83

- I. Introduction 83
- II. Effets périphériques de la sérotonine 83
 - 1. Effets cardiovasculaires et respiratoires 83
 - 2. Action sur les muscles lisses extravasculaires 83
- III. Le système sérotoninergique central 84
 - 1. Distribution anatomique 84
 - 2. Les récepteurs 5-HT_{1A} 84
 - 3. Les récepteurs 5-HT_{1B/D} 84
 - 4. Les récepteurs 5-HT₂ 84
 - 5. Les récepteurs 5-HT₇ 84
- IV. Rôle fonctionnel des différents sous-types de récepteurs 5-HT
- Implications cliniques 86
 - 1. Comportement alimentaire 87
 - 2. Thermorégulation 87
 - 3. Comportement sexuel 87
 - 4. Effets cardiovasculaires d'origine centrale 87
 - 5. Activité anxiolytique 88
 - 6. Dépression 88
- V. Conclusion 89

Chapitre XVII

Les récepteurs cholinergiques 90

- I. Introduction 90
- II. Les récepteurs 90
 - 1. Le récepteur nicotinique 90
 - 2. Le récepteur muscarinique 91
- III. Les médicaments des récepteurs cholinergiques 92

Chapitre XVIII

Les récepteurs GABA_A et les récepteurs aux benzodiazépines 94

- I. Distribution des récepteurs GABA_A dans le cerveau 94
 - 1. Localisation anatomique « *in vitro* » 94
 - 2. Localisation anatomique « *in vivo* » 94
 - 3. Localisation intracellulaire 94
- II. Les différents constituants du complexe GABA_A 95
 - 1. Le système GABA 95
 - 2. Fonctionnement de la synapse GABA_Aergique 95

3. L'ionophore chlore 96
4. Structure primaire du complexe récepteur 97
- III. Mécanismes de modulation du récepteur GABA_A par ses différents ligands 98
- IV. Les différentes classifications des récepteurs GABA_A et de leurs sites modulaires 99
- V. Applications thérapeutiques 100

Chapitre XIX

Les phases de développement d'un médicament ~~X~~ 102*Développement préclinique*

- I. Pharmacodynamie orientée sur la propriété principale 102
- II. Pharmacodynamie générale 103
- III. La pharmacocinétique animale 103
- IV. Toxicité aiguë ou toxicité par administration unique 104
 1. Toxicité par administration répétée de durée limitée 104
 2. Détermination du pouvoir mutagène 104
 3. Détermination des effets sur les fonctions de la reproduction 105
 4. Détermination du pouvoir cancérogène 105

Développement clinique

- I. Les trois phases du développement clinique 105
 1. La phase I 105
 2. La phase II 106
 3. La phase III 106
- II. Les conditions de réalisation des essais 107
- III. La phase IV 108
- IV. La pharmacovigilance 108

Chapitre XX

Avantages et inconvénients de la voie orale -

Formes pharmaceutiques utilisées ~~X~~ 109

- I. Avantages de la voie orale 109
- II. Inconvénients de la voie orale 109
 1. Circonstances pathologiques 109
 2. Nécessité de traitement en urgence 110
 3. Médicaments mal résorbés 110
 4. Médicaments dégradés dans le tube digestif 110
 5. Médicaments possédant une mauvaise biodisponibilité 110
 6. Les principes actifs à enrober 110
- III. Les différentes formes pharmaceutiques disponibles 110
 1. Les formes solides 110
 2. Les formes liquides 112
- IV. Les interactions médicamenteuses propres à la voie orale 113
 1. L'alimentation 113
 2. La complexation 113
 3. Les modifications du transit digestif 113
 4. Les modifications du pH gastrique 113
 5. Les compétitions au niveau d'un transporteur 113

Chapitre XXI

Les avantages et inconvénients de la voie rectale 114

I. Formes pharmaceutiques utilisables par voie rectale 114

II. Résorption 114

III. Avantages de la voie rectale 115

IV. Inconvénients de la voie rectale 115

V. Conclusion 115

Chapitre XXII

Les avantages et inconvénients des voies parentérales 116

I. Généralités 116

II. Avantages des voies parentérales 116

III. Inconvénients des voies parentérales 116

IV. Les préparations injectables 117

V. Les différentes voies 117

1. La voie sous-cutanée 117

2. La voie intramusculaire 118

3. La voie intraveineuse 118

Chapitre XXIII

Les formes pharmaceutiques à usage local 120

I. La voie cutanée 120

1. Les pommades, les crèmes ou les gels 120

2. Les systèmes transdermiques 120

II. La voie sublinguale 121

III. La voie ophtalmique 121

IV. Voie pulmonaire 122

1. Les aérosols vrais 122

2. Les médicaments conditionnés sous pression 122

V. Voie auriculaire 123

VI. Les médicaments administrés par voie vaginale 123

Chapitre XXIV

Règles de rédaction des ordonnances 124

I. Nécessité et importance de l'ordonnance 124

II. Données obligatoires 125

III. Que peut prescrire le médecin ? 125

IV. Unités de mesure et posologies 126

Chapitre XXV

Les spécialités pharmaceutiques et les différentes listes 128

I. Généralités 128

II. Indications portées sur une boîte de médicaments 128

III. Les différentes listes 128

1. La liste I 128

2. La liste II 130

3. Les stupéfiants 130
4. Les psychotropes 132
5. Les médicaments d'exception 132
6. Les médicaments soumis à prescription restreinte 132
7. Les médicaments soumis à prescription restreinte et d'exception 133

IV. Notion de médicament générique 133

Chapitre XXVI

Intérêt du dosage sanguin des médicaments dans le sang 134

- I. Qu'en est-il en pratique médicale courante ? 134
- II. Quels sont les médicaments concernés 135
- III. Quelles sont les techniques qui permettent les dosages ? 135
- IV. Quels sont les taux plasmatiques considérés comme efficaces ? 136
- V. Conclusion 138

Chapitre XXVII

Les causes de l'échec thérapeutique 139

- I. Le malade prend-t-il son médicament ? 139
- II. Toutes les règles définies par la pharmacocinétique ont-elles été observées ? 139
- III. Le médicament prescrit est-il actif ? 140
- IV. Conclusions 140

Chapitre XXVIII

Les sources de l'information pharmacologique pour le médecin 141

- I. Poser des questions pertinentes aux délégués médicaux 141
- II. S'adresser aux médecins ayant l'habitude des essais cliniques 141
- III. Se constituer une bibliographie 142

Le but de cet ouvrage est de rassembler ce que devrait savoir un étudiant ou un médecin avant de commencer l'étude des différentes classes thérapeutiques. La deuxième édition en 1994 était focalisée sur le devenir du médicament dans l'organisme, ainsi que les récepteurs des différents systèmes de neurotransmission. Dans cette nouvelle édition, toutes ces notions ont été réactualisées, qu'il s'agisse des iso-enzymes du cytochrome P 450 ou des récepteurs de la sérotonine. Par ailleurs, la partie « Pharmacologie pratique » a été modernisée avec l'introduction de nouvelles formes galéniques.

La pharmacologie générale, telle qu'elle est définie dans cet ouvrage, a un but pragmatique, celui de la meilleure prescription du médicament en montrant notamment comment choisir une molécule dans une classe thérapeutique et/ou adapter sa posologie et sa fréquence d'administration aux caractéristiques du malade à traiter. La réponse individuelle va dépendre de variations pharmacocinétiques et de variations pharmacodynamiques.

Mais la pharmacologie générale permet aussi la compréhension, par l'étude du mode d'action des médicaments, de nombreux mécanismes physiopathologiques. Elle apporte à l'étudiant les clés conceptuelles qui lui permettront d'extrapoler les bases de sa connaissance aux différentes applications cliniques et de pharmacologie spécialisée.

Illustration de couverture :

Quatorze tournesols dans un vase (détail),
Vincent Van Gogh, Arles, août 1888.



ISBN 2-7298-7802-5