



SCIENCES SUP

Cours et exercices

Pharmacie • Médecine • Sciences de la vie

PHARMACOLOGIE

**Des cibles vers l'indication
thérapeutique**

*Yves Landry
Jean-Pierre Gies*

DUNOD

INV 26181

MD845

PHARMACOLOGIE

Des cibles vers l'indication thérapeutique

Cours et exercices



Yves LANDRY

Professeur de pharmacologie
à l'université Louis Pasteur-Strasbourg I

Jean-Pierre GIES

Professeur de pharmacologie
à l'université Louis Pasteur-Strasbourg I

DUNOD

Table des matières

CHAPITRE 1 • CIBLES DES MÉDICAMENTS ET ÉVOLUTION DE LA PHARMACOLOGIE

1.1	Les cibles et la sélectivité des médicaments	1
	Liaison du médicament à sa cible, réponse cellulaire et réponse de l'organisme	1
	La sélectivité des médicaments	3
1.2	La diversité des cibles des médicaments	4
	Les 500 cibles des médicaments actuels	4
	Les cibles potentielles des médicaments	5
1.3	Les récepteurs des médiateurs, cibles de médicaments	6
1.4	Les divers types de récepteurs des médiateurs	8
1.5	Les autres cibles des médicaments	9
1.6	Évolution de la pharmacologie, science du médicament	11
	La pharmacologie expérimentale est née en Europe	12
	Évolution des approches expérimentales en pharmacologie	15
1.7	L'enseignement de la pharmacologie, choix pédagogiques	16

CIBLES DES MÉDICAMENTS ET SIGNALISATION IONIQUE CELLULAIRE

CHAPITRE 2 • BASES DE LA SIGNALISATION IONIQUE CELLULAIRE

2.1	Les gradients ioniques transmembranaires	21
	La membrane plasmique, transport actif et transport passif	21
	Les membranes intracellulaires et échanges ioniques	23
2.2	Le potentiel d'équilibre de chaque ion	25
2.3	Le potentiel de repos de la cellule	26
	Contribution des canaux ioniques	26
	Contribution des transports actifs	27
2.4	Le potentiel d'action, variation du potentiel de membrane	27
	Le potentiel d'action neuronal et la conduction axonale	29
	Les potentiels d'action cardiaques, importance des courants calciques	31

CHAPITRE 3 • CIBLES DES MÉDICAMENTS ET SIGNALISATION PAR LES IONS Na⁺, K⁺ ET Cl⁻	37
3.1 La pompe à sodium ou Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	38
Fonction, structure et multiplicité de la Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	38
Régulation endogène de la Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	39
Inhibition de la Na ⁺ /K ⁺ -ATPase par les glucosides digitaliques	39
3.2 La pompe à protons ou H ⁺ /K ⁺ -ATPase	41
3.3 Les transporteurs ioniques	42
L'échangeur Na ⁺ /Ca ²⁺	43
L'échangeur Na ⁺ /H ⁺	43
Les co-transporteurs Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ , Na ⁺ /Cl ⁻ et K ⁺ /Cl ⁻	45
3.4 Les canaux sodiques	46
Structure et multiplicité des canaux sodiques	46
Les neurotoxines affectant les canaux sodiques	48
3.5 Les canaux potassiques	50
Canaux potassiques dépendants du voltage	51
Canaux potassiques activés par les ions Ca ²⁺ cytosoliques	51
Canaux potassiques couplés aux récepteurs par les protéines G	52
Canaux potassiques sensibles à l'ATP, structure et fonctions	52
Canaux K _{ATP} , cibles de médicaments	53
Autres canaux potassiques	56
3.6 Les canaux cationiques non sélectifs	57
3.7 Les canaux chlorures	59
3.8 Les canaux ioniques activés par liaison d'un médiateur, ou récepteurs-canaux	60
Les récepteurs-canaux à perméabilité cationique	61
Les récepteurs-canaux à perméabilité anionique	63
CHAPITRE 4 • CIBLES MOLÉCULAIRES DES MÉDICAMENTS ET SIGNALISATION PAR LES IONS Ca²⁺	67
4.1 Les pompes à calcium ou Ca ²⁺ -ATPases	69
La Ca ²⁺ -ATPase de la membrane plasmique, ou PMCA	69
La Ca ²⁺ -ATPase du réticulum, ou SERCA	69
4.2 Les canaux calciques de la membrane plasmique	72
Les canaux de classe L : CaV1.1 à CaV1.4, canaux sensibles aux dihydropyridines	72
Les autres canaux calciques, insensibles aux dihydropyridines	74
4.3 Les canaux calciques du réticulum	74
Les récepteurs de l'IP3	77
Les récepteurs de la ryanodine	78
4.4 Les protéines intracellulaires de liaison du calcium	79
Les protéines à domaine EF-hand ou superfamille de la calmoduline	79
Les protéines à domaine C2	81
Les annexines	82

4.5 Exemples intégrés du rôle cellulaire de Ca^{2+}	83
Les muscles squelettiques, Ca^{2+} , troponine C et contraction	83
Les muscles squelettiques, Ca^{2+} , calmoduline et glycogénolyse	86

CIBLES DES MÉDICAMENTS ET RÉCEPTEURS DES MÉDIATEURS

CHAPITRE 5 • LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ GUANYLYL-CYCLASE ET SIGNALISATION PAR LE GMP CYCLIQUE	91
5.1 Les récepteurs membranaires à activité guanylyl-cyclase et leurs ligands	92
Structure et diversité des guanylyl-cyclases membranaires	92
Les peptides natriurétiques ou natriopeptines : ANP, BNP et CNP	95
Les guanylines endogènes et les entérotoxines bactériennes	97
5.2 Les guanylyl-cyclases cytosoliques et leurs ligands	97
Structure et fonction des guanylyl-cyclases cytosoliques	97
Le monoxyde d'azote, NO, et les donneurs de NO	98
Les NO-synthases, NOS, et leurs inhibiteurs	100
5.3 Les cibles du GMP cyclique	102
Les protéine-kinases dépendantes du GMP cyclique, PKG, et leurs cibles	102
Les canaux ioniques activés par les nucléotides cycliques : CNG et HCN	104
Les phosphodiésterases régulées par le GMP cyclique	105
5.4 Les phosphodiésterases des nucléotides cycliques, PDE, et leurs ligands	105
Structure et régulation des phosphodiésterases	105
Les inhibiteurs des phosphodiésterases	107
5.5 Exemples intégrés d'effets cellulaires du GMP cyclique	109
Contraction et relaxation des muscles lisses, Ca^{2+} et nucléotides cycliques	109
Régulation des flux intestinaux et ions Cl^{-}	112
Phototransduction, rôle des ions Ca^{2+} et du GMP cyclique	113
CHAPITRE 6 • LES PROTÉINE-KINASES ET LES VOIES COMPLEXES DE SIGNALISATION	117
6.1 La diversité des protéine-kinases	118
6.2 Les protéines adaptatrices et les petites protéines G	119
Les domaines d'interaction protéine-protéine et protéine-membrane	119
Les protéines adaptatrices	121
Les petites protéines G	122
6.3 Les phospholipases C, rôle de l'IP ₃ , du DAG et activation des PKC	125
Diversité des phospholipases C	127
Rôle et métabolisme de l'IP ₃ et du DAG	128
Diversité des protéine-kinases C, PKC	129
Bilan de l'activation des PLC et rôle des PKC	129

6.4	Les PI3-kinases, rôle du PIP3 et activation de la PKB ou Akt	131
	Rôle de la protéine-kinase B, PKB ou Akt, et de la PDK-1	132
6.5	Mise en jeu et rôle des MAP-kinases	134
	Exemple de la cascade Ras-Raf-MEK-ERK	135
6.6	Mise en jeu des phospholipases A2 et métabolites de l'acide arachidonique	140
	Les diverses formes de PLA2	142
	L'activation de la cPLA2	142
	Les cyclooxygénases et les dérivés prostanoides	143
	La 5-lipoxygénase et les leucotriènes	150

CHAPITRE 7 • LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ PROTÉINE-KINASE OU COUPLÉS À UNE PROTÉINE-KINASE CYTOSOLIQUE

		155
7.1	Les récepteurs à activité tyrosyl-kinase	156
	Les grandes familles de récepteurs à activité tyrosyl-kinase	156
	Exemple du récepteur de l'insuline	159
7.2	Les récepteurs à activité séryl-thréonyl-kinase, famille des récepteurs du TGF- β	161
7.3	Les récepteurs couplés à une tyrosyl-kinase cytosolique	164
	Les tyrosyl-kinases cytosoliques	164
	Les récepteurs des cytokines, couplés aux tyrosyl-kinases Jak	165
	Les immuno-récepteurs, couplés aux tyrosyl-kinases Src	169
7.4	Les récepteurs couplés à une séryl-thréonyl kinase cytosolique	173
	Les récepteurs des interleukines 1 et 18	173
	Les récepteurs TLR, reconnaissance des micro-organismes	173
7.5	Les récepteurs couplés aux protéine-kinases et aux caspases	175
	Les récepteurs du TNF, inflammation et apoptose	177
	Les récepteurs RANK et ostéoporose	179
7.6	Les récepteurs de l'adhérence cellulaire	179

CHAPITRE 8 • RÉCEPTEURS HEPTAHÉLICOÏDAUX, PROTÉINES G TRIMÉRIQUES ET SIGNALISATION PAR L'AMP CYCLIQUE

		183
8.1	Les récepteurs heptahélicoïdaux	185
	Les grandes familles de récepteurs heptahélicoïdaux en fonction des sites d'interaction avec les ligands	185
	Sites d'interaction des récepteurs avec les protéines G trimériques	186
8.2	Les protéines G trimériques	188
	Cycle fonctionnel des protéines G trimériques	188
	Diversité des protéines G trimériques	188
	Effecteurs des sous-unités α des protéines G	189
	Effecteurs des sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G	190
8.3	Les mécanismes de désensibilisation et d'internalisation des récepteurs heptahélicoïdaux	192

8.4	Exemples particuliers de récepteurs heptahélicoïdaux	193
	La rhodopsine, activée par les photons, modèle structural des récepteurs heptahélicoïdaux du groupe 1a	193
	Le récepteur CaR, activé par les ions Ca^{2+} extracellulaires	194
	Les récepteurs PAR, activés par les protéases thrombine et trypsine	195
8.5	Les adénylyl-cyclases	198
	Les cibles et les effets de l'AMP cyclique	201
	Les protéine-kinases activées par liaison de cAMP, PKA	201
	Les cibles des PKA et les effets de l'augmentation de cAMP	202
CHAPITRE 9 • RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES : FACTEURS DE TRANSCRIPTION ACTIVÉS PAR LIAISON D'UN MÉDIATEUR		209
9.1	La superfamille des récepteurs nucléaires	210
	Les différentes classes de récepteurs, ligands concernés	210
	Structure des récepteurs, liaison à l'ADN et dimérisation	212
	Co-activateurs et co-répresseurs des récepteurs nucléaires	215
9.2	Les récepteurs des hormones stéroïdes non sexuelles et leurs ligands	215
	Le récepteur MR et la régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes	215
	Les récepteurs GR et la régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par le CRF, l'AVP et l'ACTH	218
9.3	Les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles et leurs ligands	222
	Régulation de la sécrétion des hormones sexuelles : GnRH, LH et FSH	222
	Le récepteur des androgènes, AR, et ses ligands	225
	Les récepteurs de la progestérone, PR, et leurs ligands	227
	Les récepteurs des estrogènes, ER, et leurs ligands	229
9.4	Le récepteur de la vitamine D, VDR, et ses ligands	233
9.5	Les récepteurs TR des hormones thyroïdiennes et régulation de leur sécrétion	234
	Régulation par le TRH et la TSH	235
9.6	Les récepteurs de la vitamine A et des rétinoïdes	237
9.7	Les récepteurs PPAR et leurs ligands	238
	Les récepteurs PPAR α et les fibrates	238
	Les récepteurs PPAR β /d et la prostacycline, PGI $_2$	240
	Les récepteurs PPAR γ et les glitazones	240
9.8	Le récepteur des hydrocarbures aromatiques, AhR ou récepteur de la dioxine	242
CIBLES DES MÉDICAMENTS ET TRANSMISSIONS NEURONALES ET HORMONALES		
CHAPITRE 10 • NEUROTRANSMISSIONS ET CIBLES DES MÉDICAMENTS		249
10.1	Les cellules du système nerveux	250
	La diversité des neurones	250
	L'intégration neuronale des informations	251

10.2	Le système nerveux central	254
	Les médicaments et les fonctions cérébrales	256
10.3	Le système nerveux périphérique	259
10.4	La transmission synaptique	263
	Les synapses électriques	266
	Les synapses chimiques	267
10.5	La synthèse et le stockage des neuromédiateurs	268
10.6	L'exocytose des neuromédiateurs	270
	Les protéines de la fusion membranaire	270
	La régulation de l'exocytose par les autorécepteurs	271
10.7	La recapture et la dégradation des neuromédiateurs	274
10.8	Les cibles potentielles de l'augmentation et de la diminution des neurotransmissions	278
	Le choix de la cible	278
	La localisation de la cible	280
CHAPITRE 11 • TRANSMISSIONS CHOLINERGIQUES		283
11.1	Acétylcholine, localisation et métabolisme	285
11.2	Diversité des récepteurs et des effets cholinergiques	287
	Les récepteurs muscariniques	287
	Les effets muscariniques	288
	Les récepteurs nicotiniques	290
	Les effets nicotiniques	291
11.3	Les agonistes des récepteurs cholinergiques	291
	Les agonistes cholinergiques non sélectifs et les agonistes muscariniques	291
	Les agonistes des récepteurs nicotiniques musculaires curarisants	293
	Les agonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux, stimulants ganglionnaires et ganglioplégiques	294
11.4	Autres possibilités d'augmentation des transmissions cholinergiques	296
	Par augmentation de libération de l'acétylcholine	296
	Par inhibition des acétylcholinestérases	296
11.5	Les antagonistes muscariniques	302
	Les antagonistes muscariniques non sélectifs des divers récepteurs muscariniques	302
	Les antagonistes muscariniques sélectifs d'un type de récepteur muscarinique	303
11.6	Les antagonistes nicotiniques	305
	Les antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires, curares non dépolarisants	305
	Les antagonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux, ganglioplégiques d'emblée	307
11.7	Autres possibilités de diminution des transmissions cholinergiques	307

CHAPITRE 12 • TRANSMISSIONS ADRÉNERGIQUES ET NORADRÉNERGIQUES	309
12.1 Adrénaline et noradrénaline, localisation et métabolisme	311
Localisation tissulaire de l'adrénaline et la noradrénaline	311
Biosynthèse et stockage des catécholamines	313
Dégradation des catécholamines	315
12.2 Diversité des récepteurs adrénergiques, voies de signalisation et rôle physiologique	315
Les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$	319
Les récepteurs adrénergiques $\alpha 2$	319
Les récepteurs adrénergiques β	321
12.3 Les agonistes adrénergiques	322
Les agonistes non sélectifs α et β	322
Les agonistes α -adrénergiques sélectifs	323
Les agonistes β -sélectifs	326
12.4 Autres possibilités d'augmentation des transmissions adrénergiques	328
Inversion des transporteurs de recapture : exemple de la tyramine, de l'éphédrine et des amphétamines	328
Inhibition des transporteurs de recapture : exemple de la cocaïne et des antidépresseurs imipraminiques	331
Inhibition de la MAO et de la COMT	334
12.5 Les antagonistes adrénergiques	334
Antagonistes α -sélectifs, ou α -bloquants	335
Antagonistes β -sélectifs, ou β -bloquants	337
12.6 Autres possibilités de diminution des transmissions adrénergiques	341
Inhibition du stockage vésiculaire : exemple de la réserpine	341
Inhibition du potentiel d'action présynaptique : exemple de la guanéthidine	342
CHAPITRE 13 • TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE	347
13.1 Dopamine, localisation et métabolisme	349
Localisation tissulaire de la dopamine	349
Biosynthèse, stockage, libération, recapture et métabolisme de la dopamine	350
13.2 Diversité des récepteurs dopaminergiques, voies de signalisation et fonctions	351
13.3 Les agonistes dopaminergiques	355
Les agonistes D_1 -like sélectifs	355
Les agonistes D_2 -like sélectifs	356
13.4 Autres possibilités d'augmentation de la transmission dopaminergique	358
L-DOPA et maladie de Parkinson	359
Inhibition du catabolisme de la dopamine et maladie de Parkinson	361
Inversion du transporteur de recapture de la dopamine	361
Inhibition du transporteur de recapture	362
13.5 Les antagonistes dopaminergiques	364
Antagonistes des récepteurs D_1 -like	364
Antagonistes des récepteurs D_2 -like et antipsychotiques	364

13.6	Autres possibilités de diminution de la transmission dopaminergique	370
	Inhibition de la synthèse de la dopamine	370
	Inhibition du stockage vésiculaire de la dopamine	370
	Inhibition de la libération de la dopamine	370
CHAPITRE 14 • TRANSMISSIONS SÉROTONINERGIQUES ET TRANSMISSIONS HISTAMINERGIQUES		373
14.1	La sérotonine, localisation et métabolisme	374
14.2	Diversité des récepteurs sérotoninergiques, 5-HT, et voies de signalisation	378
14.3	Les antagonistes aminergiques non sélectifs	381
14.4	Les ligands sélectifs des transmissions sérotoninergiques	382
	Le tractus digestif et la sérotonine	382
	La migraine et la sérotonine	384
	Les hallucinogènes et la sérotonine	387
	Les perturbations endogènes psychiques et la sérotonine	388
14.5	L'histamine, localisation et métabolisme	390
14.6	Diversité des récepteurs de l'histamine, voies de signalisation	392
14.7	L'histamine mastocytaire, allergies et inflammations	394
	Localisation périphérique et centrale des mastocytes	394
	Stimulation immunologique IgE-dépendante des mastocytes	395
	Stimulation non immunologique des mastocytes	396
	Les antagonistes des récepteurs H1	396
14.8	L'histamine des cellules ECL, sécrétion acide de l'estomac	399
	Antagonistes H2 et inhibition de la sécrétion acide	401
14.9	L'histamine neuromédiateur et ligands H3	402
CHAPITRE 15 • TRANSMISSIONS GLUTAMATERGIQUES ET GABAERGIQUES		405
15.1	Le glutamate, localisation et métabolisme	406
15.2	Les récepteurs-canaux du glutamate ou récepteurs ionotropes	409
	Structure des récepteurs ionotropes	410
	Les récepteurs AMPA et kaïnate	411
	Les récepteurs NMDA et leur régulation	411
	Intérêt potentiel des ligands des récepteurs ionotropes du glutamate	412
15.3	Les récepteurs heptahélicoïdaux du glutamate ou récepteurs métabotropes	417
	Diversité des récepteurs métabotropes	417
	Intérêt potentiel des ligands des récepteurs métabotropes du glutamate	418
15.4	Le GABA, localisation et métabolisme	419
15.5	Diversité des récepteurs du GABA et rôles physiologiques	422
	Les récepteurs GABA-A	423
	Les récepteurs GABA-B	424
	Principaux rôles du GABA	425

15.6 Les ligands allostériques des récepteurs GABA-A	426
Les benzodiazépines	426
Le site de liaison des benzodiazépines	429
Les barbituriques	431
Les autres potentialisateurs du GABA	431
CHAPITRE 16 • TRANSMISSIONS PEPTIDERGIQUES HORMONALES ET NEURONALES	437
16.1 L'angiotensine, peptide hormonal	438
Les acteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	438
Localisations du système rénine-angiotensine	440
16.2 Les récepteurs de l'angiotensine	440
16.3 Système rénine-angiotensine et médicaments	441
16.4 Les morphines endogènes, ou neuropeptides opioïdes	443
De la morphine aux opioïdes endogènes	445
Les enképhalines, endorphines et dynorphines	445
Les endomorphines et la nociceptine ou orphanine	446
16.5 Les récepteurs morphiniques ou opioïdes	446
16.6 Opioïdes et tachykinines : contrôle de la douleur	449
16.7 Les ligands exogènes opioïdes	451
Propriétés générales de la morphine	451
Les agonistes opioïdes	451
Les antagonistes des récepteurs opioïdes	454
Les agonistes partiels des récepteurs opioïdes	454

CARACTÉRISATION IN VITRO DES MÉDICAMENTS ET DE LEURS CIBLES

CHAPITRE 17 • AFFINITÉ, RÉPONSE, SÉLECTIVITÉ. ÉVOLUTION DES CONCEPTS ET MODÈLES	459
17.1 L'affinité et le modèle <i>loi d'action de masse</i>	459
17.2 La réponse et la théorie d'occupation des récepteurs	461
17.3 La sélectivité	462
Approche expérimentale de la sélectivité	463
17.4 L'évolution du concept de récepteur	464
17.5 L'évolution de la théorie d'occupation des récepteurs	465
17.6 L'évolution du modèle <i>loi d'action de masse</i> et états conformationnels du récepteur	467

15.6	Les ligands allostériques des récepteurs GABA-A	426
	Les benzodiazépines	426
	Le site de liaison des benzodiazépines	429
	Les barbituriques	431
	Les autres potentialisateurs du GABA	431
CHAPITRE 16 • TRANSMISSIONS PEPTIDERGIQUES HORMONALES ET NEURONALES		437
16.1	L'angiotensine, peptide hormonal	438
	Les acteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	438
	Localisations du système rénine-angiotensine	440
16.2	Les récepteurs de l'angiotensine	440
16.3	Système rénine-angiotensine et médicaments	441
16.4	Les morphines endogènes, ou neuropeptides opioïdes	443
	De la morphine aux opioïdes endogènes	445
	Les enképhalines, endorphines et dynorphines	445
	Les endomorphines et la nociceptine ou orphanine	446
16.5	Les récepteurs morphiniques ou opioïdes	446
16.6	Opioïdes et tachykinines : contrôle de la douleur	449
16.7	Les ligands exogènes opioïdes	451
	Propriétés générales de la morphine	451
	Les agonistes opioïdes	451
	Les antagonistes des récepteurs opioïdes	454
	Les agonistes partiels des récepteurs opioïdes	454

CARACTÉRISATION IN VITRO DES MÉDICAMENTS ET DE LEURS CIBLES

CHAPITRE 17 • AFFINITÉ, RÉPONSE, SÉLECTIVITÉ. ÉVOLUTION DES CONCEPTS ET MODÈLES		459
17.1	L'affinité et le modèle <i>loi d'action de masse</i>	459
17.2	La réponse et la théorie d'occupation des récepteurs	461
17.3	La sélectivité	462
	Approche expérimentale de la sélectivité	463
17.4	L'évolution du concept de récepteur	464
17.5	L'évolution de la théorie d'occupation des récepteurs	465
17.6	L'évolution du modèle <i>loi d'action de masse</i> et états conformationnels du récepteur	467

CHAPITRE 18 • APPROCHES PAR LIAISON SPÉCIFIQUE DE L’AFFINITÉ ET DE L’ACTIVITÉ	473
18.1 Réalisation pratique des études, liaison spécifique et non spécifique	474
18.2 Mesure de l’affinité d’un ligand radiomarqué : méthode de saturation	475
Bases conceptuelles, calcul du K_D	475
Réalisation pratique des études de saturation	475
Représentation de Scatchard	478
18.3 Mesure de l’affinité des ligands non marqués : déplacement du ligand radiomarqué	479
Bases conceptuelles, définition de la CI_{50} et calcul du K_i	479
Réalisation pratique des études de déplacement	479
18.4 Représentations de Hill	481
18.5 Approche de l’activité des ligands : distinction des propriétés agoniste, antagoniste neutre et agoniste inverse	483
CHAPITRE 19 • APPROCHES FONCTIONNELLES DE L’ACTIVITÉ ET DE L’AFFINITÉ DES LIGANDS DES RÉCEPTEURS	487
19.1 Paramètres de quantification définis par approches fonctionnelles, réponses quantales et réponses graduelles	488
19.2 Analyse qualitative et quantitative de l’effet d’un agoniste	489
Définition des DE_{50} ou CE_{50} et pD_2	490
19.3 Analyse qualitative et quantitative des propriétés d’un antagoniste	491
Étude préliminaire de quantification de l’effet d’un antagoniste, CI_{50} , pCI_{50} ou pD'_2	493
Détermination du pA_2 , ou pK_B , d’un antagoniste	493
19.4 Étude des agonistes partiels	495
19.5 Étude des agonistes inverses	496
CHAPITRE 20 • LES NOUVELLES VOIES DE DÉCOUVERTE DES MÉDICAMENTS	499
20.1 Avant l’ère postgénomique : de l’empirisme à l’approche rationnelle	499
20.2 La découverte des médicaments à l’ère postgénomique	501
L’identification de nouvelles cibles	501
La validation des nouvelles cibles	502
La découverte de nouvelles molécules	503
La diversité moléculaire et les chimiothèques	503
Le criblage à haut-débit robotisé	504
Un nouveau type d’approche rationnelle à l’ère postgénomique	505
20.3 Quelques perspectives et développements futurs	506
Les interactions protéine-protéine comme cibles de médicaments	506
La recherche <i>in silico</i> et le criblage virtuel	507

ANNEXES

ANNEXE 1 • EXERCICES	511
ANNEXE 2 • LES PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE ET DE MÉDECINE DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACOLOGIE	525
ANNEXE 3 • REPÈRES CHRONOLOGIQUES EN PHARMACOLOGIE	539
La préhistoire de la pharmacologie (chapitre 1)	539
L'histoire de la pharmacologie	539
ANNEXE 4 • L'ERGOT DE SEIGLE ET SAINT ANTOINE	545
ANNEXE 5 • CODE ANTIDOPAGE 2003 DU MOUVEMENT OLYMPIQUE, SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES	549
Classes de substances interdites	549
Stimulants (classe A)	549
Narcotiques (classe B)	550
Agents anabolisants (classe C)	550
Diurétiques (classe D)	550
Hormones peptidiques, substances mimétiques et analogues (classe E)	551
Agents ayant une action anti-œstrogène (classe F)	551
Agents masquants (classe G)	551
Classes de substances interdites dans certains sports	551
Alcool (classe A)	551
Cannabinoïdes (classe B)	551
Anesthésiques locaux (classe C)	552
Glucocorticostéroïdes (classe D)	552
Bêta-bloquants (classe E)	552
Méthodes interdites	552
Augmentation du transfert d'oxygène	552
Manipulation pharmacologique, chimique et physique	552
Dopage génétique	553
INDEX	555

SCIENCES SUP



Yves Landry • Jean-Pierre Gies

PHARMACOLOGIE

Des cibles vers l'indication thérapeutique

Ce livre de référence, magnifiquement illustré, renouvelle totalement l'approche pédagogique de la pharmacologie, science de synthèse qui cerne le médicament, ses cibles biologiques et ses indications thérapeutiques.

Le cours présente toutes les notions utiles pour comprendre le mécanisme d'action des médicaments. Il est illustré par de nombreux encarts qui promènent le lecteur dans la petite histoire du médicament et envisagent les perspectives d'avenir. Des exercices sont proposés en fin d'ouvrage tandis qu'un index très détaillé permet de retrouver très vite un médicament, à partir de sa dénomination commune internationale.

L'ouvrage s'adresse aux étudiants en pharmacie, en médecine et en sciences de la vie mais aussi à tous les professionnels de la Santé et du Médicament qui y trouveront les connaissances et les concepts les plus récents.

YVES LANDRY
et JEAN-PIERRE GIES
sont professeurs de
pharmacologie à la
Faculté de Pharmacie,
Université Louis Pasteur
– Strasbourg I.

MATHÉMATIQUES

PHYSIQUE

CHIMIE

SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

INFORMATIQUE

SCIENCES DE LA VIE

SCIENCES DE LA TERRE



9 782100 066513

ISBN 2 10 006651 X

www.dunod.com



DUNOD