

Pharmacologie générale

Paul M. Tulkens, Dr Méd., Lic. Sc. Méd., Agr. Ens. Sup.

Professeur ordinaire (émér) et Professeur invité à l'Université catholique de Louvain
Faculté de Pharmacie et de Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine et de Sciences Dentaires

Chargé de cours (émér) à l'Université de Mons

Avec la collaboration de

Michel Lesne, Pharm., Dr Sc. Pharm.

Professeur ordinaire (hon) à l'Université catholique de Louvain
Professeur associé (hon) aux universités Laval et de Montréal

Table des matières

Définitions et Ligne du temps.....	4
Origines et antécédents.....	4
Naissance et développement de la pharmacologie moderne.....	5
Chimie.....	5
Physiologie et physiopathologie.....	7
L'apport des biotechnologies.....	8
Principes généraux de l'action des médicaments.....	9
Cibles des médicaments et spécificité.....	9
Liaison.....	11
Identification d'un récepteur et de sous-récepteurs.....	12
Agonisme, agonisme inverse et antagonisme.....	15
Réversibilité.....	18
Aspects moléculaires.....	18
Récepteurs.....	19
Récepteurs liés à un canal ionique.....	19
Récepteurs couplés aux protéines G.....	20
Récepteurs à tyrosine kinase.....	22
Récepteurs nucléaires.....	23
Autres cibles.....	24
Canaux ioniques.....	24
Transporteurs.....	25
Enzymes.....	26
2d messagers.....	27
Autres cibles.....	28
Aspects cellulaires et fonctionnels.....	29
Modification de la composition ionique.....	29
Modulation de transporteurs et libération de médiateurs.....	30
Effets sur la croissance et la survie cellulaire.....	32
Principales méthodes d'étude.....	33
Etudes de laboratoire (pharmacotoxicologie préclinique).....	34
Etudes cliniques.....	35
Note sémantique.....	38
Pharmacocinétique.....	39
Absorption.....	40
Distribution.....	42
Métabolisme/ excrétion.....	45
Réactions de phase I.....	48
Réactions de phase II.....	48
Elimination (clairance).....	49
Suivi thérapeutique.....	50
Toxicologie.....	52
Du médicament au poison.....	52
Toxicité liée à l'activité pharmacologique.....	53
Toxicité liée à d'autres effets.....	53
Risques particuliers.....	54
Contrôle de la toxicité d'un médicament.....	55
Etudes précliniques d'inocuité.....	55
Etudes cliniques.....	57
Pharmacovigilance.....	57
Chimiothérapie.....	60
Sélectivité.....	60
Eradication.....	61
Résistance.....	63

Tableaux	65
Tableau 1: Exemples de récepteurs et de sous-classes récepteurs (ligands non-endogènes spécifiques).....	65
Tableau 2: Principales cibles des médicaments et exemples	67
Tableau 3: Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation.....	69
Tableau 4: Volume de distribution de médicaments (antibiotiques): impacts pharmacocinétique et thérapeutique	72
Tableau 5: Isoenzymes CYP: exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs typiques	73
Tableau 6: Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux	75
Figures	79
Figure 1: Place de la pharmacologie	79
Figure 2: Principes actifs naturels	80
Figure 3: Dérivés de substances naturelles	81
Figure 4: Développement chimique (à partir de l'histamine)	83
Figure 5: Impact des connaissances physiopathologiques	84
Figure 6: liaison d'un ligand à son récepteur	85
Figure 7: Agonisme, agonisme partiel, antagonisme et agonisme inverse	86
Figure 8: Types de récepteurs.....	87
Figure 9: Mode d'action des protéines G.....	88
Figure 10: Effecteurs des protéines G.....	89
Figure 11: Récepteurs à tyrosine kinase: topologie et mode d'action	90
Figure 12: Inhibiteurs d'enzymes (irréversible [pénicilline] / réversible [statine])....	91
Figure 13: Etapes de l'analyse pharmacologique: de l' <i>in vitro</i> à l'homme	93
Figure 14: Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament	94
Figure 15: Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments ...	95
Figure 16: Les deux phases du métabolisme des médicaments.....	96
Figure 17: Elimination d'un médicament. Influence du Volume de distribution et de la clairance	97
Figure 18: Elimination d'un médicament dans le cas d'un compartiment profond. Modèle et situation observée pour les aminoglycosides.	99
Figure 19: Mécanisme de la toxicité hépatique du paracétamol	100
Figure 20: Elimination de bactéries en fonction de la concentration d'un agent anti-infectieux. Importance de l'inoculum résiduel (A) et reprise de la croissance de bactéries moins sensibles (B).	102
Figure 21: Principaux mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques	103

Définitions et Ligne du temps

La pharmacologie (du grec φάρμακον, *pharmakon* [médicament] et -λογία, -*logia* [mots]) est la branche de la médecine et de la biologie qui se consacre à l'étude de l'action des médicaments, c.à.d. de l'effet de substances chimiques ou biologiques sur les fonctions des êtres vivants et ceci principalement dans un cadre thérapeutique. Un médicament est, en effet, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies (humaines ou animales) ou encore pouvant être administrée en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Cette définition montre bien la différence essentielle entre une activité menée dans le cadre d'une exploration des propriétés de l'être vivant telle que menée dans une Faculté des Sciences et celle que conduiront les membres d'une Faculté de médecine et/ou de pharmacie. Le but de la pharmacologie est en effet de soigner. Ceci explique l'importance, dans le cadre de la pharmacologie, non seulement des sciences de base (chimie, biologie, physiologie) mais aussi des sciences médicales (pathologie, clinique, toxicologie) et pharmaceutiques (préparation, dispensation). La pharmacologie doit en effet conduire à la pharmacothérapie, c.à.d. aux soins apportés aux patients par la prescription de médicaments (**Figure 1**). Appliquée aussi à l'homme normal, elle permet de modifier ses aptitudes. Il s'agit ici d'un usage non-thérapeutique qui pose des questions d'éthique et suscite bien des débats.

Fig. 1

Origines et antécédents

Dès l'aube de la civilisation, les hommes ont recherché des produits susceptibles de guérir des maladies, de les rendre moins sensibles aux agressions multiples de leur environnement, et, souvent, d'améliorer leur aptitude à l'action. Ces produits étaient tous, pour des raisons évidentes, trouvés dans la nature, et très

souvent d'origine végétale ou animale à partir desquels étaient obtenus des extraits, décoctions et autres préparations supposées contenir un ou plusieurs "principes actifs". Cette origine de la pharmacologie explique l'attrait encore souvent répandu pour les thérapies naturelles. Comme nous le verrons plus loin, les substances d'origine naturelle représentent toujours une source très importante de médicaments en raison de la grande diversité de leurs structures chimiques. Néanmoins, elles sont souvent inadaptées à un usage thérapeutique sans modifications importantes. En outre, elles représentent parfois les poisons les plus violents connus, montrant bien par là, l'erreur d'attribuer à une origine naturelle, un caractère d'innocuité par opposition aux substances d'origine synthétique.

Au cours des siècles, cette recherche de principes actifs dans la nature a permis de constituer une pharmacopée étendue et visant des pathologies très variées comme l'extrait de l'écorce de cinchona contre la malaria, du pavot contre la douleur et les diarrhées, de la digitale contre l'insuffisance cardiaque congestive, et bien d'autres. L'usage non thérapeutique était déjà bien connu, comme par exemple celui d'extrait de belladone pour obtenir une dilatation de la pupille donnant cet aspect si recherché au regard des dames dans les peintures de la fin du Moyen-Age. L'extrait de *Strychnos toxifera* utilisé par les Indiens d'Amazonie pour paralyser les animaux au cours de la chasse représente un exemple typique de poison violent d'origine naturelle.

Naissance et développement de la pharmacologie moderne

La pharmacologie moderne est née du développement scientifique de la chimie, de la biologie et de la physiopathologie.

Chimie

La chimie a permis d'attribuer les propriétés thérapeutiques observées avec des extraits naturels complexes à un ou quelques composés chimiques bien définis. Reprenant les exemples cités ci-dessus, ceci a permis l'isolement de la quinine

Fig. 2

(antimalarique), de la morphine (antidouleur et antidiarrhéique), de la digitoxine (cardiotonique), de l'atropine (action parasymphatolytique), et de la D-tubocurarine (myorelaxant). Les structures de ces "principes actifs", montrés à la **Figure 2**, illustrent la très grande variété chimique des substances naturelles (la synthèse totale de beaucoup de substances médicamenteuses reste souvent extrêmement compliquée et économiquement irréaliste; elles continuent donc d'être extraites de sources naturelles).

Dans une étape ultérieure, la chimie a permis de modifier les substances naturelles de façon à améliorer leurs propriétés. En effet, beaucoup de substances naturelles ne peuvent pas être utilisées comme médicament car elles sont soit instables ou ne sont pas suffisamment absorbées ou distribuées dans l'organisme, que pour en permettre un usage en médecine. Dans d'autres cas, la modification chimique permet d'étendre l'activité pharmacologique de base et de mieux l'adapter aux nécessités thérapeutiques (un exemple typique est celui des β -lactames (classe d'antibiotiques regroupant les pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monolactames) qui possèdent toutes un pharmacophore semblable (constitué en partie d'un cycle β -lactame, d'où leur nom) et où des modifications successives d'autres parties de la molécule ont permis à la fois d'étendre le spectre d'activité original et de conférer une activité vis-à-vis de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance vis-à-vis du produit naturel (illustré pour quelques molécules à la **Figure 3**). Cette approche, appelée, semi-synthèse, a constitué et constitue encore un des éléments les plus importants du progrès thérapeutique. Il est à la base de ce qui est appelé la **chimie médicinale** qui constitue souvent le cœur même la découverte de nouvelles entités médicamenteuses.

Fig. 3

En parallèle, la chimie a permis la synthèse de composés totalement nouveaux pour obtenir des produits à la fois très puissants et très spécifiques. Un exemple est celui de l'histamine (isolé au départ comme impureté chimique au cours de synthèses mais reconnu ensuite comme étant également un produit naturel) et

Fig. 4

dont les modifications chimiques successives ont permis d'obtenir deux grandes classes de médicaments (les antihistaminiques H1 [antiallergiques] et H2 [anti-sécrétoires gastriques]; voir **Figure 4**), ou encore celui des dérivés morphiniques utilisés en anesthésiologie (le fentanyl est une molécule entièrement synthétique environ 1000 fois plus active que la morphine et est, à ce titre, un produit majeur en anesthésiologie; sa structure reprend, sous une forme optimisée, celle de la morphine).

Physiologie et physiopathologie

Fig. 5

Le développement de ces sciences a été le deuxième pilier permettant la construction de la pharmacologie moderne. Il était en effet essentiel de comprendre le fonctionnement de l'être vivant normal, et les perturbations créées par la maladie, pour pouvoir évaluer de façon rationnelle l'action des principes actifs que la chimie permettait d'isoler et de modifier. Dans ce cadre, l'exemple du développement des antihypertenseurs est particulièrement éloquent (**Figure 5**). Ceux-ci sont de classes chimiques et de mode d'action extrêmement différents, mais chacun s'adresse à un élément de la constellation des éléments de contrôle de la tension sanguine, ce qui, *in fine*, permet d'obtenir l'abaissement souhaité. Aujourd'hui, tout progrès en pharmacologie s'appuie de façon essentielle sur une connaissance approfondie des réalités physiopathologiques sous-jacentes aux maladies visées. A défaut, une approche empirique est suivie, mais les échecs ou la faible efficacité des médicaments correspondants, est souvent le prix à payer. Ceci explique les difficultés à la mise au point de thérapeutiques efficaces contre des maladies telles que la démence d'Alzheimer (dont le mécanisme causal reste encore mal compris), ou encore les nombreux effets indésirables associés à certaines thérapeutiques comme celles dirigées contre l'obésité (pour lesquelles les médicaments proposés sont loin de rencontrer les mécanismes profonds de cette situation).

L'apport des biotechnologies

Au cours de ces dernières années, les biotechnologies ont constitué une source majeure à la fois de nouveaux agents thérapeutiques et d'une amélioration considérable de la physiopathologie de nombreuses maladies.

Avant l'irruption de ces techniques, de nombreux médicaments d'origine biologique étaient particulièrement difficiles à produire. Une exception a longtemps été l'insuline, mais il s'agit d'une protéine de petite taille et suffisamment stable. Néanmoins, les biotechnologies ont permis une amélioration que se décline aujourd'hui sous forme d'insuline humaine (par opposition à celle d'origine bovine ou porcine) et d'insulines modifiées (dont les propriétés permettent de répondre à des besoins plus spécifiques et de mieux rencontrer le but thérapeutique de maintien d'une glycémie stable). A présent, les biotechnologies ont permis la production industrielle de nombreuses autres protéines (hormones, enzymes, facteurs de croissance, cytokines, anticorps, ...) qui peuvent, chacune, être modifiées largement "à façon". Si les principes pharmacologiques à la base de la mise en œuvre des médicaments biotechnologiques demeurent classiques, leurs propriétés pharmacocinétiques et leur spécificité d'espèce (homme vs. animal) a impliqué de nombreux bouleversements dans les procédures d'étude et d'évaluation.

Au-delà de l'aspect « production », les biotechnologies ont également permis de faire progresser les connaissances de physiopathologie en permettant des manipulations directes du génome. Ceci a rendu possible non seulement l'étude directe de l'impact de gènes (et de leurs produits) sur une maladie (entre autres via des méthodes d'inactivation ou de transfection sélectives), mais surtout la mise au point de nombreux outils pharmacologiques essentiels (représentés, entre autres, par des cellules exprimant spécifiquement des protéines-cibles autorisant une étude rapide de nouvelles entités médicamenteuses [criblage à haut débit]).

Par contre, les essais thérapeutiques visant directement le génome (conception, ciblage et expression de gènes susceptibles de corriger une situation pathologique) demeurent encore très limités et devront sans doute, pour pouvoir se développer, se fonder sur le développement de nouveaux concepts.

Dans un cadre plus large, les biotechnologies permettent de donner à la pharmacologie des applications nouvelles dont les plus importantes sont la pharmacogénétique (ou étude de la façon le patrimoine génétique d'un individu influence la réponse au médicament) et la pharmacogénomique qui consiste à utiliser l'information génétique pour développer des thérapies individualisées.

Principes généraux de l'action des médicaments

Les principes de base de l'action des médicaments ont pu être développés entre autres grâce aux travaux de Paul Ehrlich dont l'apport essentiel a été de convaincre le mode scientifique de ce que l'action d'un médicament doit être explicable en termes de son interaction avec des constituants du corps, et que cette interaction peut s'étudier par les méthodes de la physique, de la chimie et de la biologie. Ceci a mené Ehrlich à la citation latine "*Corpora non agunt nisi fixata*" (les corps n'agissent pas s'ils ne sont pas liés), soit un concept majeur en pharmacologie, qui peut être élargi à de nombreuses autres situations (comme celle des hormones et de leur cibles biologiques, des complexes antigènes-anticorps ou des complexes enzymes-inhibiteurs).

Cibles des médicaments et spécificité

Le principe général est qu'une molécule médicamenteuse ne se distribue pas au hasard dans le corps mais se lie à sa (ou ses) cibles. Cette liaison rend compte de l'effet observé (même si de nombreuses étapes intermédiaires sont impliquées) et

sa spécificité lui permet d'obtenir l'effet désiré sans engendrer d'autres effets. Ces deux principes (cible définie et spécificité) restent à la base de la plupart des progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament. Une molécule qui reconnaît mal sa cible ne sera quasi-jamais un médicament efficace. Une molécule qui reconnaît les constituants du corps de façon non-spécifiques ou non-impliqués dans l'effet thérapeutique recherché aura toujours un nombre important d'effets indésirables et ne sera donc qu'un médicament d'usage difficile. Deux exemples suffiront à illustrer ce concept. La céphalosporine C (montrée à la Figure 3) est non seulement un antibiotique à spectre étroit mais aussi peu puissant car sa structure moléculaire ne lui confère pas une liaison forte à sa cible (bactérienne dans ce cas). Le travail des pharmaco-chimistes a consisté, en partie, à modifier la structure de base pour augmenter sa liaison. L'atropine (montrée à la Figure 2) reconnaît des constituants spécifiques du système nerveux autonome, mais à de très nombreux niveaux. Elle aura donc de multiples effets, dont de nombreux seront indésirables. Ici, le travail des pharmaco-chimistes a consisté à obtenir des dérivés se liant de façon plus spécifiques aux constituants impliqués dans l'effet recherché à l'exclusion des autres.

La plupart des cibles des médicaments sont des protéines, avec quelques exceptions notables qui sont le DNA (ou le RNA) dans le cas de produits antitumoraux, des ions (comme le Ca^{2+} dans le cas des biphosphonates). Les lipides sont parfois des cibles mais souvent peu spécifiques sauf lorsqu'on considère les différences d'espèces (par exemple, le phosphatidylglycérol très abondant dans les bactéries mais rare chez les organismes supérieurs).

Pour être une cible, une protéine doit, de préférence, avoir un rôle régulateur. Comme nous le verrons plus loin, les cibles protéiques les plus utiles sont les récepteurs (qui constituent les cibles les plus fréquentes et dont le rôle régulateur est la base de nombreuses activités physiologiques qui seront modulées par les médicaments), les canaux ioniques (qui permettent à des molécules polaires de franchir les barrières biologiques membranaires), les enzymes (catalyseurs de

réactions de transformations chimiques qui ne s'opéreraient pas spontanément dans les conditions de température et de pression compatibles avec la vie), et les transporteurs (qui agissent habituellement pour assurer le déplacement de molécules amphiphiles au travers de ces mêmes barrières). Les protéines structurales ou plasmiques sont rarement des cibles biologiques utiles car la liaison d'un principe actif à ce niveau s'accompagne d'une multitude d'effets qui nuisent la spécificité (une exception souvent citée est la tubuline à laquelle se lie la colchicine; utilisée dans le traitement de la crise aiguë de goutte, elle agit en bloquant la migration des polymorphonucléaires neutrophiles, mais elle exerce aussi des effets toxiques sur bien d'autres cellules, dont celles du tractus digestif)

Liaison

Dans un cadre physiologique, une cible est tout constituant capable de lier soit un constituant naturel de l'organisme (ligand endogène) soit un constituant extérieur (ligand exogène) et, de cette façon, engendrer une réponse biologique. Si le ligand endogène est un médicament, la réponse sera une réponse pharmacologique. Par exemple, les récepteurs aux stéroïdes lient les hormones dites stéroïdiennes (une famille d'hormones dont la structure générale est dérivée de celle du cholestérol) et cette liaison entraîne des effets importants comme l'augmentation de la glycémie et le contrôle de l'inflammation (glucocorticoïdes), de contrôle de la diurèse du sodium (minéralocorticoïdes), l'apparition des caractères sexuels secondaires (androgènes, œstrogènes), le maintien de la nidation (progestagènes) etc... Mais ces mêmes récepteurs peuvent lier des analogues des hormones stéroïdes, ce qui engendrera une réponse médicamenteuse (dont la nature variera selon le type de stimulation engendrée par le médicament). Les récepteurs adrénergiques lient l'adrénaline (et d'autres amines de structures semblables) et leurs effets vont du contrôle du rythme cardiaque et du maintien de la pression sanguine à l'augmentation de la glycémie. En parallèle, les analogues de

l'adrénaline pourront être utilisés comme médicament pour obtenir ou combattre certains effets de l'adrénaline et amines endogènes de nature semblable. On voit donc que, outre son ligand naturel, une cible peut aussi lier des substances ayant un certain degré de similitude chimique et biophysique (formes et propriétés générales liées aux fonctions chimiques de la molécule). C'est le cas pour la plupart des médicaments.

De façon générale, on peut estimer qu'un médicament est une molécule opportuniste qui trouve, dans l'organisme, une cible qui ne lui est pas nécessairement destinée mais qu'elle peut reconnaître et occuper.

Identification d'un récepteur et de sous-récepteurs

Plusieurs critères sont essentiels pour identifier un récepteur vis-à-vis de son ligand d'une part et d'un médicament d'autre part.

Dans l'approche conventionnelle (physiologie / pharmacologie), les critères essentiels sont ceux de saturabilité, de stéréosélectivité, de sensibilité au pH et autres variations de l'environnement physicochimique, de relation linéaire entre nombre de récepteurs et quantité de tissu.

La saturabilité est le plus souvent établie par des études de liaison conduites de façon à distinguer la liaison spécifique (impliquant le plus souvent un nombre de sites limités mais à haute affinité [le plus souvent de l'ordre de 10^{-8} M] et donc aisément saturable) d'une liaison non-spécifique (impliquant un nombre élevé de sites à faible affinité et donc sans saturation notable dans les conditions physiologiques). La liaison du ligand à son récepteur s'étudie le plus souvent en réalisant des études à l'équilibre et sont présentées sous forme d'isothermes de liaison du type de celui montré à la **Figure 6**.

Fig. 6

La stéréospécificité découle du fait que la reconnaissance entre récepteur et ligand est celle basée sur la conformité structurale avec interactions par des liaisons faibles de type London-Vanderwall et très exceptionnellement par des liaisons

chimiques fortes comme la covalence.. Comme les protéines sont elles-mêmes constituées de chaînes d'acides aminés) ayant une conformation stéréospécifiques, la liaison entre ligand et récepteur ne sera, le plus souvent, effective que vis-à-vis d'un stéréoisomère spécifique si le ligand est lui-même chiral (ce qui sera le cas le plus fréquent vu la complexité des molécules médicamenteuses). Ce point est important car de nombreux médicaments sont produits et administrés sous forme de mélange racémique dans lequel seule un des isomères peut être la forme active [ou les autres isomères n'ayant pas ou peu d'activité pharmacologique mais pouvant participer à l'activité toxique si cette dernière est indépendante de la liaison au récepteur responsable de l'activité pharmacologique).

La sensibilité aux conditions d'environnement physicochimique (pH, température, force ionique, ...) découle du fait que la liaison est fortement dépendante des propriétés d'ionisation à la fois du ligand et des acides aminés impliqués dans la reconnaissance entre ligand et récepteur.

Enfin, une relation linéaire entre liaison (à une concentration donnée de ligand) et la quantité de tissu cible est essentielle, car elle seule permet d'étudier cette liaison de façon rationnelle. Toute situation où cette relation n'est pas établie doit faire suspecter des facteurs intercurrents dont la nature doit être établie.

L'approche pharmacologique a permis d'identifier des sous-récepteurs au départ d'un récepteur donné et de son ligand endogène. Le concept qui a émergé de ces études est le suivant : suivant les tissus (ou certaines localisations intra-tissulaires ou même intracellulaires), tous les récepteurs d'un même ligand endogène ne sont pas semblables. Ils peuvent être distingués par l'usage de ligands non-endogènes (souvent des médicaments) qui révèlent ainsi l'existence de ces différents récepteurs. Un exemple classique est celui des récepteurs à l'acétylcholine qui peuvent être différenciés en récepteurs nicotiniques et muscariniques (reconnaissance plus spécifique de la nicotine d'une part et de la muscarine d'autre part; ces récepteurs peuvent ensuite être distingués eux-mêmes

en sous-classe sur base de leur liaison préférentielle à d'autres ligands). Ce concept de sous-récepteur est à la base de la spécificité d'action de nombreux médicaments. Il explique aussi pourquoi les ligands endogènes sont souvent inutilisables en thérapeutiques car, outre le fait que la plupart d'entre-eux sont difficilement administrables par voie générale, leurs effets sont souvent multiples car ils activent, de façon indifférenciée des sous-récepteurs aux activités très différentes (ce phénomène ne se produit pas ou peu lors de la libération physiologique du ligand endogène car celle-ci a souvent lieu au site même du récepteur impliqué). Le

Tableau 1

Tableau 1 donne, à titre d'exemple, quelques grandes classes de récepteurs et de leurs sous-récepteurs tels que caractérisés par des ligands non-endogènes spécifiques. On voit aussi que, dans certains cas, la notion de sous-récepteur a permis de mieux comprendre les similitudes et les différences d'action entre ligands naturels fort semblables, comme dans le cas de l'adrénaline et de la noradrénaline.

La biologie moléculaire a permis de faire progresser de façon encore plus importante cette notion de sous-récepteur. Dans un premier temps, l'analyse directe du génome a permis d'identifier des séquences codant pour des protéines similaires à celles de récepteurs connus. Le clonage et l'expression des produits correspondants a permis ensuite d'en étudier les propriétés et de déterminer dans quelle mesure ils se différencient des récepteurs déjà connus.

Dans une deuxième étape, l'analyse génomique a permis aussi d'identifier des nouveaux récepteurs (en fonction de la topologie des produits et sur base de ce que l'on sait des familles de récepteurs connus [voir plus bas]) pour lequel le ligand endogène n'est pas connu. Un exemple récent est celui du récepteur CCR5, identifié d'abord comme récepteur "orphelin" (c.à.d. sans ligand connu) et pour lequel il a été possible de montrer que le ligand endogène est une cytokine (CCR5) mais qui lie aussi une protéine de surface du virus HIV. Ceci a mené à la synthèse de ligands artificiels qui empêchent la liaison du virus et donc l'infection de la cellule. On a, ici,

un exemple de double opportunisme, à savoir celui exercé tant par un agent pathogène (le virus HIV) que par des médicaments, vis-à-vis d'un même récepteur.

Agonisme, agonisme inverse et antagonisme

Une différence essentielle entre ligand naturel et médicament en ce qui concerne l'interaction avec un récepteur, est, que le premier engendre le plus souvent une action biologique (couplage positif) alors que le second peut exercer soit un effet semblable (agonisme), mais aussi un effet inverse (agonisme inverse, rare mais souvent spectaculaire) ou encore, par sa présence, empêcher l'action du ligand naturel (antagonisme; effet le plus souvent recherché). Ces notions sont à la base même de l'action des médicaments en tant que substance pouvant renforcer, avoir un effet inverse ou antagoniser un processus biologique physiologique.

Les raisons de ces différentes possibilités découlent d'un concept essentiel qui est celui de l'indépendance (le plus souvent physique) entre récepteur et effecteur mais de leur couplage au cours de la réponse biologique à l'action d'un ligand ou d'un médicament. Ce concept peut être défini fonctionnellement par l'équation (1)

$$\text{Réponse} = f_1 (\text{liaison}) \times f_2 (\text{action}) \quad (\text{Equation 1})$$

où f_1 est la fonction de liaison du ligand à son récepteur (saturable comme montré à la **Figure 7**) et f_2 la fonction de transduction. C'est à ce dernier niveau qu'un médicament peut exercer la variété des effets mentionnés par rapport au ligand endogène (ou ligand de référence). Trois situations peuvent en effet se présenter telles qu'illustrées à la **Figure 7**.

Fig. 7

a) si la valeur de f_2 est positive, le médicament exercera un effet agoniste dont l'intensité dépend du rapport de sa fonction de transduction par rapport à celle du ligand de référence. Un effet agoniste peut donc être égal, supérieur ou inférieur

à celui du ligand de référence. Pour un médicament, on recherchera souvent un effet agoniste supérieur (superagonisme) de façon à obtenir un effet supérieur pour des concentrations faibles (par exemple, la dexaméthasone vis-à-vis du récepteur aux glucocorticoïdes par rapport au cortisol [ligand naturel]; mais voir aussi plus loin, à propos de l'influence du paramètre f_1). Cependant, un effet agoniste plus faible que celui du ligand naturel (agoniste partiel) peut aussi être recherché car il permet, par rapport à celui-ci, d'obtenir un effet plus modéré (par exemple, certains antagonistes β -adrénergiques dits à activité sympathicomimétique intrinsèque sont, en fait, des agonistes partiels; ils permettent de se substituer à l'adrénaline et la noradrénaline et donc de diminuer ou annuler leurs effets hypertenseurs tout en maintenant un certain niveau de stimulation et d'éviter ainsi une chute de tension trop importante).

- b) si la valeur de f_2 est nulle, le médicament sera antagoniste (il se lie au récepteur, et donc empêche la liaison du ligand endogène, mais ne donne lieu à aucune activité biologique). Ce sera le cas d'un grand nombre de médicaments. La base moléculaire de l'antagonisme est le fait que la structure du médicament permet la liaison mais empêche les mouvements moléculaires responsables de la transduction (voir exemple pour les antihistaminiques H_1 plus loin). Dans la plupart des cas, il s'agira d'un antagonisme compétitif, c.à.d. que le ligand naturel et le médicament entrent en compétition l'un avec l'autre pour la liaison au récepteur. L'implication est que (i) l'affinité de l'antagoniste et sa concentration par rapport à l'affinité et la concentration du ligand naturel joueront un rôle essentiel pour l'obtention de l'effet médicamenteux; (ii) qu'il est possible de lever l'antagonisme par une augmentation de la concentration du ligand endogène ou par l'administration d'un agoniste exogène ayant plus d'affinité que l'antagoniste. Dans certains cas, l'antagonisme est non compétitif (l'antagoniste se liant à un site distinct de celui du ligand endogène (ou des agonistes). Dans ce cas, les compétitions décrites ci-dessus ne seront pas observées.

- c) si la valeur de f_2 est négative, le médicament sera un agoniste inverse. Cet effet, apparemment inattendu, peut également s'expliquer en termes moléculaires si la liaison au récepteur se fait d'une façon telle qu'elle provoque des mouvements moléculaires dans un sens opposé à celui observé avec le ligand naturel. Un exemple est celui du flumazénil qui agit à l'inverse d'une benzodiazépine, provoquant ainsi l'éveil d'un patient ayant consommé une benzodiazépine ou encore d'un patient en situation de coma hépatique (causé en partie par une accumulation d'acide gamma-aminobutyrique [les benzodiazépines induisent le sommeil en potentialisant l'action de ce neuromédiateur]).

La valeur du paramètre f_1 (liaison au récepteur) ne doit cependant pas être négligée. En effet, une liaison plus forte au récepteur que celle du ligand naturel renforcera d'autant l'action du médicament (qu'il soit agoniste, agoniste partiel, antagoniste ou agoniste inverse). Une affinité élevée sera le plus souvent recherchée pour au moins trois raisons non mutuellement exclusives:

- a) un médicament doit souvent avoir un effet important; une affinité plus élevée que celle du ligand naturel s'impose dès lors de façon évidente, surtout si un effet antagoniste est recherché;
- b) les quantités de médicament qui peuvent être administrées à un patient sont limitées (non seulement pour des raisons pratiques mais aussi parce que la toxicité non liée à l'action pharmacologique est elle-même souvent liée directement à la dose administrée);
- c) le médicament est le plus souvent administré par voie générale ce qui entraîne une forte dilution. Sa concentration au site d'action est donc faible par rapport à un ligand endogène susceptible d'être libéré localement (par exemple, dans le cas d'un neuromédiateur). Seule une affinité élevée permettra d'obtenir l'effet pharmacologique souhaité.

Réversibilité

La liaison d'un médicament à son récepteur est, la plupart du temps, réversible. Ceci implique que l'action d'un médicament s'estompera si l'administration en est interrompue. Cependant les vitesses d'association et de dissociation peuvent être très différentes,. Un médicament ayant une vitesse d'association élevée et une vitesse de dissociation lente aura des effets rapides et prolongés.

De nombreux médicaments peuvent, cependant avoir une action irréversible sur leur cible (situation fréquente lorsque celle-ci est une enzyme; voir plus loin). Dans ce cas, le retour à la situation normale impose un temps important qui est celui nécessaire à la resynthèse de la cible. Ceci peut-être utile : c'est le cas des inhibiteurs de la pompe à proton qui permettent une suppression de la sécrétion acide de près de 20 h par liaison irréversible à la protéine responsable de l'activité de sécrétion des protons, en comparaison avec l'activité, plus limitée dans le temps, des antagonistes H₂ qui sont des ligands réversibles du récepteur à l'histamine (récepteur dont l'activation par l'histamine est responsable de la sécrétion physiologique des protons). Une liaison irréversible peut aussi rendre le traitement plus complexe (cas des antagonistes de la vitamine K; l'action de ceux-ci persistera plusieurs jours après l'arrêt de leur administration car ils agissent en bloquant une étape essentielle dans la maturation des facteurs de coagulation; la synthèse de nouveaux facteurs est donc nécessaire pour rétablir la situation originelle, mais ceci peut demander plusieurs jours).

Aspects moléculaires

L'étude des aspects moléculaires des récepteurs des médicaments a permis de distinguer deux grands types de structures capables de les lier et d'expliquer leur mode d'action. Ceci a amené à les distinguer en deux groupes, à savoir celui des

"récepteurs proprement dits" et celui des "autres cibles". Cette distinction est essentielle même si elle est parfois difficile à saisir. Les premiers (qui seront appelés simplement récepteurs dans la suite de ce chapitre) sont des structures qui sont capables de lier des constituantes endogènes et qui ont des fonctions physiologique bien définies. Le plus souvent, ces fonctions s'exercent via une cascade de transmetteurs. Le premier site d'action (structure à laquelle se lie le ligand endogène) constitue un récepteur au sens propre du terme car il réagit à un stimulus pour stimuler lui-même une réponse. L'action du médicament consistera le plus souvent soit à renforcer (effet agoniste) soit à inhiber (effet antagoniste) l'effet de ces ligands endogènes. Le médicament pourra donc bénéficier, pour son action, de l'ensemble de la cascade physiologique. Dans le cas des "autres cibles", il n'y a pas nécessairement de ligand endogène à proprement parler et le médicament agit en se liant à la cible sur des sites qui peuvent être très éloignés et distincts de ceux de ligands endogènes. Le médicament agira donc indépendamment des cascades physiologiques existantes. Cette distinction est parfois artificielle, car certains médicaments comme les inhibiteurs d'enzymes agissent essentiellement en se liant au site normal de liaison du substrat (que l'on pourrait considérer comme un "récepteur", mais leur action est directe et n'implique pas la modulation d'une cascade en aval de leur point de liaison.

Fig. 8

Les récepteurs "classiques" des médicaments sont divisés en 4 grandes catégories illustrées à la **Figure 8** avec, en regard, leurs propriétés essentielles.

Récepteurs

Récepteurs liés à un canal ionique

Ces récepteurs, connus aussi sous le nom de récepteurs ionotropiques sont typiquement des protéines transmembranaires dont la fonction est d'ouvrir

rapidement un canal pour des ions au travers d'une membrane péricellulaire. Très présents parmi les récepteurs liant les neurotransmetteurs, ils permettent une transmission rapide (souvent quasi-instantanée) du message apporté par la liaison à leur ligand. Des exemples classiques incluent les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine ou les récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique dont l'action est d'ouvrir les canaux correspondants. De nombreuses substances toxiques agissent en activant ces canaux ou en favorisant leur ouverture (benzodiazépines, p.ex., vis-à-vis des récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique). Pour ces récepteurs, le couplage entre la liaison du ligand et l'activité biologique consiste en l'ouverture d'un canal qui permet l'intrusion d'un ion dans un compartiment dont il est normalement absent ou à faible concentration mais l'augmentation de concentration permet l'activation de processus biochimiques ou physiologiques.

Récepteurs couplés aux protéines G

Famille très nombreuse, les récepteurs couplés aux protéines G représentent un des archétypes de récepteurs les plus connus : le premier, le récepteur β -adrénergique a été cloné dès 1986 et la plupart d'entre eux le sont aujourd'hui. Leur structure générale est celle d'une seule chaîne polypeptidique comprenant en 7 segments α -hélicoïdaux transmembranaires liés par des segments se situant alternativement dans la zone extra- et intracellulaire. L'extrémité N-terminale est extracellulaire et l'extrémité C-terminale intracellulaire. On les range en 3 grandes sous-familles, à savoir (i) ceux de type rhodopsine (le plus grand groupe) dont la partie extracellulaire est courte et pour lesquels le ligand (de faible taille) se lie souvent au niveau des hélices transmembranaires; (ii) les récepteurs de la famille du récepteur au glucagon, dont la partie extracellulaire est plus grande et pour lesquels le ligand (de plus grande taille) se lie à ce domaine extracellulaire; (iii) les récepteurs

aits métabotropiques dont la partie extracellulaire est très grande et contient une zone de fixation du ligand (souvent de petite taille).

La transduction du signal, après liaison du ligand, se fait à l'intervention d'un ensemble de protéines fixant le GTP (d'où leur nom de protéines G) illustré à la

Fig. 9

Figure 9. Il s'agit d'un système le plus souvent tripartite. Sous sa forme trimérique, l'ensemble est inactif et l'unité alpha lie à une molécule de GDP. L'unité dite α peut se dissocier de l'ensemble pour se lier au récepteur activé par le ligand et échanger le GDP qui lui est fixé par un GTP. Sous cette forme, cette unité alpha peut activer des cibles qui sont le plus souvent d'autres protéines membranaires. De même, les deux autres unités (β et γ), séparées de l'unité α , peuvent activer d'autres cibles. Le GTP liée à l'unité α est cependant rapidement hydrolysé en GDP, ce qui provoque l'arrêt de l'activation de la cible et la réassociation de cette unité avec les unités β et γ . Ceci donne au système une possibilité d'arrêt spontané, mais un nouveau cycle d'activation des cibles peut être obtenu immédiatement si le ligand demeure fixé sur le récepteur.

La description donnée ici n'est cependant que partielle car, à côté de protéines G activatrices, il existe des protéines G inhibitrices de leur cible. Ceci confère une grande variété de possibilités d'action, car une même cible peut, par exemple, être activée par la liaison du ligand à un récepteur agissant via des protéines G activatrices et être inactivée par la liaison d'un autre ligand agissant via un récepteur auquel s'associent des protéines G inhibitrices.

La nature des effecteurs des protéines G est également très variable, ce qui explique le grand nombre d'effets différents qui peut être obtenu par la stimulation des récepteurs auxquels elles sont associées. Les grands types d'effecteurs des protéines G sont présentés à la **Figure 10** et comprennent:

Fig. 10

- a) l'adénylate cyclase qui catalyse la formation d'AMP cyclique (AMPc; dans certains cas, il s'agit du GMPc), un nucléotide capable d'activer lui-même

plusieurs enzymes appelées protéine kinases car elles catalysent la phosphorylation d'autres protéines. Cette phosphorylation entraîne une activation ou une inhibition (selon la cible) de l'activité biologique (catalyse enzymatique, transport, ...) correspondante.

- b) la phospholipase C qui agit sur le phosphatidylinositol-triphosphate, un phospholipide de la membrane, et qui libère du diacylglycérol (un lipide qui restera associé à la membrane) et de l'inositol-3-phosphate, une molécule polaire qui diffusera dans la cellule. Le diacylglycérol peut activer une protéine kinase (protéine kinase C) qui elle-même peut phosphoryler (et donc activer ou inhiber) de nombreuses autres protéines. L'inositol-3-phosphate permet d'augmenter la concentration de Ca^{2+} cytosolique (en permettant sa libération à partir de compartiments intracellulaires ou son entrée à partir du milieu extracellulaire). Le Ca^{2+} permet l'activation de nombreux processus biochimiques et biophysiques (activation d'enzymes, sécrétion, hyperpolarisation membranaire, etc...).
- c) la phospholipase A, qui libèrera l'acide arachidonique, un précurseur des eicosanoïdes qui ont, eux même, un très grand nombre d'activités biologiques
- d) des canaux ioniques permettant le mouvement d'ions importants (potassium, calcium) qui affecteront la polarisation de la membrane, provoqueront la libération de transmetteurs, et auront bien d'autres effets suivant la cellule cible.

Récepteurs à tyrosine kinase

Cette famille de récepteurs est de découverte plus récente mais a ouvert des perspectives nouvelles fondamentales en pharmacologie. Les ligands naturels les plus fréquents sont des hormones (par ex., l'insuline) ainsi que des facteurs de croissance et de nombreuses cytokines. Ces récepteurs (illustrés à la **Figure 11**) sont habituellement formés d'une chaîne polypeptidique ne présentant qu'un seul domaine transmembranaire, mais ils s'associent le plus souvent en dimères lors de

Fig. 11

la liaison de leur ligand. Cette dimérisation entraîne une modification des propriétés de la partie cytoplasmique qui devient capable de phosphoryler une de ses propres tyrosines (d'où le nom donné à ces récepteurs). Cette phosphorylation lui permet de lier une ou plusieurs autres protéines cytosoliques qui se trouvent ainsi activées. La cascade qui peut ainsi s'établir, aboutit le plus souvent à une stimulation ou une inhibition de la transcription de gènes, mais d'autres effets sont également observés.

Globalement, cependant, l'action principale de ces récepteurs est le contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire, ce qui explique leur découverte à l'occasion de l'étude des facteurs de croissance. Une application thérapeutique importante a été l'obtention d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de ces récepteurs, ce qui a permis le développement d'une toute nouvelle approche dans le traitement des cancers.

Récepteurs nucléaires

Il s'agit d'une toute autre famille de récepteurs. Alors que les trois familles décrites jusqu'ici sont toutes des protéines transmembranaires, les récepteurs nucléaires sont des protéines cytosoliques capables de migrer vers le noyau et d'y exercer leur activité. Cette différence est essentielle, car elle correspond à des ligands de propriétés biophysiques très différentes. Alors que les ligands des autres familles de récepteurs peuvent être polaires ou de grande taille et ne doivent pas pénétrer dans la cellule, les ligands des récepteurs nucléaires doivent être capables de diffuser ou d'être transportés dans la cellule pour agir. Les ligands les plus connus des récepteurs nucléaires sont des molécules lipophiles de petite taille dont les représentants les plus importants sont les hormones stéroïdes (et la vitamine D qui en est très proche), les hormones thyroïdiennes, l'acide rétinoïque et certains médicaments antidiabétiques. Les ligands endogènes incluent des acides gras.

De façon schématique, les récepteurs nucléaires comportent un domaine de liaison du ligand (variable d'un récepteur à l'autre), un domaine conservé permettant la liaison au DNA et un domaine de contrôle de la transcription génique (ce domaine présente une forte ressemblance avec ce qui s'observe dans certains facteurs de transcription). Après liaison du ligand, le récepteur se dimérise et les domaines de liaison du DNA permettent sa fixation à des zones spécifiques du DNA (appelées "éléments de réponse à l'hormone") situées en amont de gènes dont l'activité sera régulée par le domaine de contrôle de la transcription. Ceci peut mener à l'activation ou à la suppression de la transcription des gènes cibles, de telle sorte que le récepteur peut induire des modifications très importantes de la cellule et des effets physiologiques aussi variés que la croissance et la multiplication cellulaire, la différenciation cellulaire ou l'activation/inhibition de voies métaboliques complètes.

Autres cibles

De nombreuses autres cibles de médicament ont été décrites. Les plus importantes sont les canaux ioniques, les transporteurs et les enzymes, mais d'autres cibles existent dont les 2^d messagers eux-mêmes, des éléments structuraux de la cellule, les acides nucléiques, ou même parfois le produit causant lui-même la maladie (produit pathologique dont l'accumulation anormale induit la pathologie).

Canaux ioniques

Ces cibles doivent être distinguées des récepteurs dits "à canal ionique" dans la mesure où leurs fonctions physiologiques ne sont pas dépendantes de la liaison d'un ligand endogène (comme un neurotransmetteur par exemple) mais relèvent d'un autre mécanisme. Les plus importants dans un cadre pharmacologique sont les canaux voltage-dépendant dont l'ouverture est provoquée par une dépolarisation de la membrane. Les médicaments agissant sur ces canaux s'y lient directement, soit

sur des zones impliquées dans la migration de l'ion (en empêchant son passage) soit sur d'autres zones mais d'une façon telle que la fonction de transport de la protéine s'en trouve modifiée. Deux exemples typiques sont les antagonistes des canaux Ca^{2+} des cellules musculaires lisses des vaisseaux (utilisés dans le contrôle de l'hypertension) et les anesthésiques locaux (qui agissent en bloquant un canal Na^+). Un autre exemple est celui des benzodiazépines (à action hypnotique et sédatrice) qui facilitent l'ouverture des canaux Cl^- dont le stimulant physiologique est l'acide γ -aminobutyrique (un neurotransmetteur inhibiteur agissant précisément par l'ouverture de ces canaux).

Transporteurs

La membrane cellulaire protège la cellule d'une part, contre la dilution de ses constituants et, d'autre part, contre l'invasion par des molécules étrangères. Pour cette raison, elle est très peu perméable sauf à certains composés lipophiles qui, souvent, sont toxiques précisément parce que la membrane ne peut pas s'opposer à leur passage ou voit sa structure en bicouche perturbée de façon majeure. Au cours des années, on s'est rendu compte que de nombreuses substances que l'on pensait diffuser simplement au travers de la membrane étaient, en réalité, l'objet d'un mécanisme de transport. Les protéines en cause ont souvent pour fonction physiologique d'en réguler l'import et l'export. Aujourd'hui, un très grand nombre de transporteurs ont été mis en évidence au niveau de la plupart des barrières biologiques telle la barrière intestinale ou la barrière hémato-encéphalique, et au niveau de la plupart des cellules.

La reconnaissance du rôle des transporteurs d'import a permis le développement d'une nouvelle pharmacologie visant à inhiber leurs activités (cas de l'ézétimide qui empêche la résorption du cholestérol au niveau intestinal). Les transporteurs d'exports constituent aussi une cible pharmacologique importante. En

effet, de nombreux médicaments sont l'objet d'efflux via des transporteurs d'export. Ceux-ci reconnaissent généralement des substances amphiphiles, ce qui est le cas de nombreux médicaments souvent conçus ou modifiés de cette façon à partir de composés naturels pour faciliter leur diffusion dans les divers compartiments de l'organisme. La résistance des bactéries, champignons et cellules cancéreuses vis-à-vis des médicaments utilisés en chimiothérapie peut souvent résulter d'un mécanisme d'efflux. Ces cibles nouvelles restent difficiles à aborder en raison du peu de données concernant la spécificité de reconnaissance, d'une part et leur rôle dans le transport de composés physiologiquement importants, d'autre part.

Enzymes

Les enzymes ont depuis longtemps constitué une cible privilégiée pour un grand nombre de médicaments. Leur rôle en tant que catalyseur de réactions biologiques en fait des éléments essentiels dans le maintien de la vie sous tous ses aspects. Leur abord en tant que cible de médicament est en lien direct avec les nombreux travaux de biochimie ayant permis de comprendre à la fois les éléments essentiels de reconnaissance du substrat (destiné à être transformé en produit) et les conditions permettant d'obtenir une inhibition qui soit à la fois contrôlable et, suivant les besoins, réversible ou irréversible.

La base essentielle de l'approche pharmacologique consiste à préparer une substance qui soit à la fois un analogue du substrat (de telle sorte qu'il soit reconnu par l'enzyme et s'y fixe) mais qui ne puisse pas subir la réaction normale menant à la formation du produit et la régénération de l'enzyme. Deux exemples typiques sont donnés à la **Figure 12**. Dans tous les cas, l'inhibiteur doit avoir une affinité importante pour l'enzyme de façon à entrer en compétition de façon efficace vis-à-vis du substrat (dont la concentration locale, à l'inverse de ce qui se voit avec des ligands endogènes de récepteurs, peut souvent être élevée. Une inhibition irréversible

Fig. 12

(correspondant à la formation d'un complexe covalent entre enzyme et inhibiteur) sera utile en chimiothérapie (comme le montre l'exemple de la pénicilline) ou si cette inhibition n'entraîne pas d'effet directement dangereux pour le patient. Inversement, une inhibition réversible peut être préférée lorsque la voie métabolique visée doit être conservée en partie et/ou à terme (afin d'éviter l'absence de métabolisme d'un substrat endogène potentiellement toxique ou parce que le produit doit rester disponible).

2d messagers

L'action physiologique des ligands des récepteurs met en jeu une série de transmetteurs qui peuvent être appelés collectivement "2d messagers". Ce terme a été introduit lors de la découverte de l'AMPc, mais recouvre aujourd'hui des constituants très variés (comme l'inositol-3-phosphate), des protéines phosphorylées, des lipides ou même des gaz comme le NO (la découverte du NO en tant que 2d messenger a été très difficile car la plupart des méthodes biochimiques utilisées dans la caractérisation de l'action des médicaments ou des ligands de récepteurs connus ne permettaient pas l'analyse des gaz; cette découverte est, en partie, le résultat de l'étude du mode d'action de la nitroglycérine qui agit comme vasodilatateur, par sa transformation en NO; le NO produit de façon endogène à partir de l'arginine constitue, en fait le 2^d messenger physiologique agissant en aval de substances vasodilatatrices endogènes comme l'acétylcholine ou la bradykinine). Certains médicaments agissent en inhibant la dégradation de ces 2^d messagers et dès lors leur action. Deux exemples typiques sont, d'une part, le sildénafil dont l'action vasodilatatrice sur les vaisseaux des corps caverneux est due à son effet inhibiteur de la phosphodiesterase dégradant le GMPc (et dès lors renforce son effet vasodilatateur sur ces vaisseaux), ou encore les sels de lithium qui agissent dans le traitement de la manie par inhibition de la formation d'inositol-3-phosphate (quoique

ces deux médicaments agissent par inhibition enzymatique, leurs effets sont directement liés à leur action sur le 2d messager, ce qui les distingue des autres inhibiteurs d'enzymes).

Autres cibles

De nombreuses autres cibles ont été identifiées, chaque fois en fonction d'un mode d'action propre au médicament considéré. Dans ce cadre, nous pouvons citer

- les acides nucléiques, qui sont les cibles de nombreux agents anticancéreux qui agissent soit par effet direct (cas des agents alkylants, comme le chlorambucil qui conduisent à la formation de liens covalents entre chaînes de DNA, ou des anthracyclines qui se fixent entre les chaînes de DNA) ou indirectement (cas de nombreux antiviraux et immunosuppresseurs qui agissent en se substituant aux nucléotides normaux au cours de la synthèse des précurseurs des acides nucléiques dont la structure empêche ensuite la formation de cette chaîne).
- les cytokines et autres constituants ayant une action de stimulation ou d'inhibition de fonctions physiologiques. Ces cytokines peuvent être soit neutralisées dans le courant circulatoire et être ainsi empêchées d'exercer leur action (cas de l'étanercept, une forme soluble du récepteur au TNF- α qui liera cette cytokine avant qu'elle ne puisse atteindre son récepteur) ou, indirectement, par liaison à leur récepteur empêchant par là, la liaison de cette cytokine (cas de nombreux anticorps dirigés, par exemple, contre les récepteurs de facteurs de croissance et utilisés dans le traitement des cancers, ou contre le récepteur au TNF- α).
- un substrat (normal ou pathologique) dont l'accumulation excessive entraîne des effets pathologiques. Deux exemples typiques sont, d'une part, la thérapie de remplacement pour les patients atteints de maladie de surcharge lysosomiale (le but est ici de remplacer une enzyme déficiente pour permettre la dégradation de constituants endogènes normalement dégradés par cette enzyme) ou une

enzyme capable de dégrader l'acide urique accumulé de façon anormale au décours d'un traitement anticancéreux (suite à la destruction rapide des cellules malignes).

Aspects cellulaires et fonctionnels

Le lien entre la liaison d'un médicament à sa cible et les effets physiopathologiques qui en sont attendus (par exemple, l'éradication d'une bactérie, le contrôle de la glycémie, la correction d'un délire, pour prendre des exemples de complexité croissante) implique la mise en œuvre d'événements aux niveaux cellulaire et fonctionnel. Il est donc important de présenter brièvement la nature de ceux-ci et la façon dont ils interviennent pour obtenir l'effet souhaité. L'ignorance de ces facteurs est souvent la cause de l'échec de médicaments dont l'action semblait simple et évidente sur base de la seule analyse moléculaire.

La plupart des effets cellulaires des médicaments résultent de modifications de la concentration d'ions dans la cellule, de la modulation de transporteurs, de la libération de médiateurs, de la modulation du métabolisme général, ou enfin d'effets sur la croissance et la survie cellulaire. Sans viser à être exhaustifs, il est possible d'examiner ces différents aspects en soulignant leur importance respective.

Modification de la composition ionique

Les ions dont la modification de concentrations est le plus souvent impliqués dans l'action des médicaments sont le calcium, le sodium et le potassium. Le calcium a été particulièrement étudié car (i) sa concentration intra-cytosolique est maintenue à un niveau très bas mais il existe des compartiments (mitochondries, réticulum endoplasmique) où sa concentration est nettement plus élevée; (ii) la régulation de sa concentration dépend de nombreux mécanismes, mais peut être modulée par des médicaments agissant soit directement sur les canaux calciques,

soit indirectement par une modification de la concentration d'inositol-3-phosphate (2^d messenger de nombreux récepteurs liés aux protéines G); (iii) cette augmentation entraîne de très nombreux effets dont plusieurs sont liés à la présence d'une protéine particulière appelée calmoduline. Cette protéine régule l'activité de nombreuses enzymes en fonction de la quantité de Ca^{2+} qui s'y lie (via un changement de conformation lorsque ses 4 sites de liaison sont occupés) et joue ainsi le rôle d'intermédiaire entre le Ca^{2+} et ces protéines (expliquant l'effet pléiotropique associé aux modifications de concentration de cet ion).

La modulation de la concentration en Na^+ induit, le plus souvent, des modifications profondes du fonctionnement des cellules excitables. Pour cette raison, les médicaments agissant à ce niveau sont souvent rangés dans la catégorie de ceux modifiant l'activité du système nerveux (anesthésiques locaux par exemple) et se trouvent proches d'un grand nombre de toxines (comme le venin de scorpion). La modulation de la concentration en ion potassium, s'accompagne aussi d'une perturbation du fonctionnement des cellules excitables. Les effets les plus spectaculaires se produisent au niveau du muscle cardiaque (plusieurs médicaments ont comme effet indésirable majeur de bloquer les canaux potassiques myocardique intervenant dans la repolarisation de la cellule, causant ainsi des contractions très rapides et sévères du ventricule entraînant la mort du patient [syndrome de "Torsades de pointes"]).

Modulation de transporteurs et libération de médiateurs

Cet aspect est particulièrement important en neuropharmacologie où un grand nombre de médicaments agissent en stimulant la libération de médiateurs (exocytose) ou leur recapture (via des transporteurs spécifiques) au niveau de la fente synaptique (espace séparant deux neurones où se fait la transmission de l'information via des molécules telles que l'acétylcholine, la noradrénaline, la

sérotonine et autres neurotransmetteurs). L'exocytose, souvent provoquée par une modulation de la concentration en Ca^{2+} va permettre la libération rapide et *in situ* de ces neurotransmetteurs dont la concentration peut être augmentée de façon importante et quasi instantanée, ce qui permet l'activation du neurone en aval. Inversement, la recapture de ces mêmes neurotransmetteurs assurera la diminution rapide de leur concentration. De nombreux médicaments agissent sur cette recapture en bloquant le ou les transporteurs correspondants (cas de nombreux antidépresseurs qui inhibent la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine).

La modulation des transporteurs joue également un rôle important en ce qui concerne les médicaments agissant sur des épithéliums où se produisent d'importants échanges d'ions. Ceci est particulièrement évident au niveau des tubules rénaux où se produisent des mouvements très intenses d'ions. La résorption des ces ions (Na^+ et K^+) permet le mouvement de l'eau et explique pourquoi le rein filtre près de 100 L de sang chaque jour, mais que le volume urinaire moyen ne dépasse pas 1,5 à 3 L. L'action des diurétiques les plus utilisés s'explique par leurs effets d'inhibition de la résorption de ces ions.

Modulation du métabolisme général

Le métabolisme général de la cellule dépend de façon critique de l'action d'enzymes assurant la catalyse des réactions chimiques qui permettent sa survie et sa croissance. Un très grand nombre de ces enzymes voit leur activité régulée par des molécules dont la concentration et la nature sont elles-mêmes modulées par l'action d'hormones et autres ligands de récepteurs. Un médicament agissant à ce niveau aura donc une influence majeure sur l'ensemble des réactions métaboliques contrôlées par le couple ligand-récepteur correspondant. Cette action peut être très large si le mécanisme en aval du récepteur implique de nombreux effecteurs. Un exemple est celui des analogues ou des antagonistes des hormones stéroïdes dont les effets sont multiples en fonction des différentes voies métaboliques qui sont

modulées par la stimulation de la transcription des gènes codant pour les différentes enzymes en cause.

Effets sur la croissance et la survie cellulaire

Un organisme supérieur passe successivement par une période de croissance (depuis la conception jusqu'à atteindre la taille adulte) suivie de celle du maintien de son intégrité (remplacement des cellules à élimination spontanée, comme les cellules intestinales ou celles de l'épiderme; réparation après blessure ou autre atteinte physique; renouvellement régulier de l'ensemble des tissus). Tout au long de ces processus, un équilibre étroit doit être maintenu entre les processus de multiplication cellulaire et ceux qui assurent le renouvellement des cellules.

La multiplication cellulaire est elle-même dépendante du cycle cellulaire qui fait parcourir à la cellule des étapes successives de synthèse et de duplication de son matériel génétique (DNA) suivies de la division effective d'une cellule en cellules filles. Le processus est régulé par un ensemble de facteurs agissant comme stimulateurs et inhibiteurs de ces étapes. Les facteurs de croissance, agissant via des récepteurs à protéine kinase, ont pour effet général de moduler la production de ces facteurs. Les médicaments agissant sur ces récepteurs (ou empêchant la liaison du ligand naturel, ou encore agissant en aval du récepteur) permettront un contrôle de ce processus. Il s'agira souvent d'agents anticancéreux qui seront surtout utiles dans les situations où le processus prolifératif non contrôlé résulte d'une dérégulation des systèmes de contrôle de l'action des facteurs de croissance. Parallèlement, tout médicament qui interfère avec une des étapes de la multiplication cellulaire est également susceptible d'avoir un intérêt dans le traitement du cancer. Ceci peut être vu de façon très large, car la cellule cancéreuse doit, pour maintenir sa croissance, créer un environnement qui lui assure un apport d'énergie et de nutriments suffisants. Certains médicaments développés pour le traitement du cancer agissent

en modifiant cet environnement, par exemple en empêchant la croissance des vaisseaux néoformés indispensables à la nutrition des cellules cancéreuses.

Des progrès décisifs dans la connaissance des processus de mort cellulaire ont été obtenus par la découverte du phénomène d'apoptose. Il s'agit de la mort programmée de la cellule, phénomène essentiel au cours de l'embryogenèse (où il assure l'élimination de certains tissus qui ne seront plus présents à la naissance ou au cours de la vie adulte) et l'homéostasie tissulaire en général. Il résulte de l'activation d'une cascade de protéases (caspases) dont l'action finale est la coupure des chaînes de DNA entraînant la mort cellulaire. L'apoptose est déclenchée par des facteurs extrinsèques et intrinsèques susceptibles, chacun, de stimuler la cascade d'événements menant à l'activation des caspases. On considère que la cellule est sans arrêt sous l'influence de facteurs stimulant ou inhibant diverses étapes clés de ce processus. De nombreux médicaments exercent leur action toxique en stimulant le processus d'apoptose (c'est le cas de plusieurs agents anticancéreux, même si leur action primaire s'exerce sur des cibles définies comme le DNA par exemple). Inversement, des agents médicamenteux inhibant le processus d'apoptose pourraient favoriser les activités de réparation des tissus.

Principales méthodes d'étude

L'étude des propriétés pharmacologiques d'un médicament implique de nombreuses étapes de complexité croissante (en termes de facteurs en cause) depuis l'analyse moléculaire in vitro jusqu'à l'évaluation chez l'homme dans des études cliniques de grande taille et couvrant des aspects sociétaux. La **Figure 13** illustre ces étapes. On peut les grouper en 3 types principaux suivant les acteurs et les lieux principaux où elles ont lieu.

Fig. 13

Etudes de laboratoire (pharmacotoxicologie préclinique)

Ces études sont principalement basées sur les essais mettant en œuvre un matériel biologique (ce qui les distingue des études principalement chimiques ou physiques liées aux processus d'optimisation de structures-guides ou de mise en forme pharmaceutiques qui se déroulent souvent en parallèle aux études pharmacotoxicologiques de laboratoire).

Dans sa forme la plus épurée, le matériel biologique consistera en récepteurs immobilisés ou autres cibles isolées (comme par exemple une préparation enzymatique). Mais on aura souvent recours à des systèmes plus complexes obtenus grâce aux biotechnologies, comme par exemple des cellules transfectées (pour exprimer de façon préférentielle un récepteur ou, de manière plus générale, une cible précise qu'il serait difficile à étudier sur tissu ou organe complet) mais qui n'est fonctionnelle que dans une cellule vivante. Dans le domaine de la chimiothérapie, il s'agira, par exemple, de bactéries, de champignons, de cellules cancéreuses en culture. L'avantage de ces systèmes est de disposer d'un matériel hautement reproductible, permettant d'établir un lien étroit entre propriétés chimiques et biologiques (études de relation structure-activité) et bien standardisé.

L'inconvénient est que ces mêmes systèmes ignorent l'impact des relations entre cellules différentes, ne peuvent pas interroger des fonctions complexes (comme le rythme cardiaque, par ex.) et ne tiennent pas compte de devenir du médicament dans l'organisme. Une variante permettant d'interroger certaines fonctions est constituée par les études sur organes isolés. Très utiles pour l'étude de certains médicaments, ces études demeurent néanmoins insuffisantes pour assurer le passage aux études cliniques humaines, sauf situations très particulières.

Un niveau supérieur d'intégration sera atteint par la réalisation d'études animales. Celle-ci ont l'avantage de permettre des explorations complexes, de

suivre l'impact du médicament sur la plupart des paramètres biologiques essentiels, et de permettre une bonne appréciation du devenir du médicament. Elles sont donc indispensables. Dans le cadre du développement d'un médicament à usage humain, les limitations les plus évidentes sont néanmoins (i) la difficulté de disposer de modèles animaux pertinents des pathologies visées, (ii) les différences biologiques entre animaux et homme (ceci est une limitation majeure en ce qui concerne les cytokines et autres médicaments de nature biologique, car il existe souvent de grandes spécificités d'espèce à cet égard (même entre primates et homme). Les animaux transgéniques (dans lesquels un ou plusieurs gènes humains sont exprimés) apportent une réponse partielle à ces difficultés, mais les phénotypes obtenus ne sont pas toujours en accord avec la situation chez l'homme.

Etudes cliniques

Malgré la pertinence des modèles *in vitro* et animaux, la seule preuve réelle de l'action d'un médicament en tant que substance pouvant prévenir ou guérir une maladie est constituée par les résultats obtenus dans des études cliniques. En effet, il est fréquent qu'un médicament actif dans des modèles simples se révèle incapable de rencontrer les besoins thérapeutiques d'une situation pathologique complexe, que ce soit par insuffisance d'activité, par un niveau inacceptable d'effets indésirables ou parce que la situation réelle est trop éloignée de ce que les modèles peuvent reconstituer. Sans entrer dans de longues descriptions, les études cliniques humaines doivent viser (i) à déterminer de façon précise et exhaustive les conditions de sécurité du médicament; (ii) à permettre de définir de la façon la plus complète possible ses indications (c.à.d. les pathologies pour lesquelles il pourra être prescrit utilement) ; (iii) la population de patients pour lesquels le rapport bénéfice/risque est favorable; (iv) le cadre économique dans lequel le médicament sera considéré comme acceptable pour le traitement d'une maladie. Ceci explique la succession

des études (i) d'abord de la phase I qui vise essentiellement à déterminer le premier profil de sécurité et, dans une certaine mesure, à définir les possibilités réelles d'activité chez l'homme, (ii) ensuite de phase II où seront étudiés des patients idéaux (c.à.d. n'ayant souvent que la pathologie visée et permettant une évaluation précise du bénéfice thérapeutique, (iii) puis, de phase III où il s'agira d'étudier des populations réelles et de définir les indications du médicament, (iv) et enfin aux études pharmaco-économiques qui examineront l'apport du médicament dans le cadre des conditions économiques et sociales de la population cible.

L'évaluation du succès ou de l'échec thérapeutique repose essentiellement sur des éléments cliniques (amélioration de la pathologie telles que ressentis par le patient et analysés par le clinicien, diminution de mortalité attribuable à la maladie, bénéfice économique). Ceci peut paraître surprenant dans l'évaluation d'un produit sélectionné sur base de son activité pharmacologique. Mais il n'y a intérêt à modifier un paramètre biologique tel qu'étudié en pharmacologie que si cette modification est accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration nette de l'état clinique. Par exemple, on peut discuter de l'intérêt d'une médication qui diminue la valeur de la pression sanguine chez des patients mais qui ne s'accompagne pas d'une diminution des risques d'accidents cardiovasculaires (effet sur la morbidité) et, au delà, d'une amélioration de leur survie (effet sur la mortalité). Pour la plupart des pathologies, cependant, le lien entre variation d'un paramètre biologique et efficacité clinique est bien établi (par ex., diminution du nombre de particules virales chez un patient atteint d'une infection par le virus VIH et diminution du risque de développer le syndrome d'immunodéficience entraînant la mort du patient). Néanmoins, cet aspect doit être pris en compte dès le départ pour éviter les échecs. En outre, il existe un certain nombre de situations où le mécanisme d'action chez l'homme n'est pas celui défini par les études pharmacologiques. Ces cas sont de plus en plus rares, mais il est fréquent qu'une action pharmacologique bien démontrable in vitro ou chez l'animal n'ait pas une importance suffisante chez l'homme ou ne s'exprime

pas d'une façon telle que sa modulation par le médicament modifie réellement le cours de la maladie.

Pour être valables, les études cliniques doivent idéalement rencontrer au moins les critères méthodologiques suivants:

- (i) disposer d'un nombre suffisant d'observations (donc de patients) pour que les résultats (par rapport à un placebo ou à un médicament de référence, suivant la phase d'étude et la pathologie visée) soient statistiquement significatifs. Il convient en effet d'éviter tant les erreurs par surestimation (conclure que $A > B$) que celles par sous-estimation [conclure que $A=B$], alors que ce n'est pas vrai ;
- (ii) être prospectives (les objectifs sont définis à l'avance et ne sont pas modifiés en cours d'étude; certaines corrections "*post-hoc*" restent possibles mais diminuent souvent la valeur de l'étude),
- (iii) être randomisées et à double insu (l'attribution du nouveau traitement par rapport au placebo ou au traitement de référence est fait au hasard, une fois le patient déclaré éligible pour le traitement, ni le patient ni l'évaluateur ne connaît la nature du traitement).

Le rapport risque/bénéfice sera évalué en collationnant l'ensemble des effets indésirables attribuables au médicament et en les analysant en fonction de l'intérêt thérapeutique de ce médicament. Cet exercice est souvent subjectif car il est fortement influencé par la nature de la pathologie et par l'existence d'alternatives thérapeutiques existantes et fiables. Le bénéfice doit, aujourd'hui, être estimé non seulement en fonction d'un résultat moyen (affecté de sa variation sous forme d'écart standard ou autre paramètre statistique adéquat) mais aussi en fonction du nombre de patients à traiter pour obtenir un résultat thérapeutique significatif (NNT ou "*Number Needed to Treat*"). Ce critère est particulièrement important pour les pathologies où la réponse individuelle peut être variable (antidouleurs, par ex.).

Note sémantique

Les termes de *pharmacologie clinique*, de *pharmacocinétique clinique* et de *pharmacie clinique* ne doivent pas être confondus avec celui utilisé ici d'*études cliniques*.

- La *pharmacologie clinique* examine les éléments de réponse pharmacologique au médicament tels qu'ils s'observent chez l'homme.
- La *pharmacocinétique clinique* examine le devenir du médicament chez l'homme (par ex., l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et le taux sérique du médicament chez l'homme.
- L'*étude clinique* examinera dans quelle mesure le médicament permet de guérir la maladie.

En prenant l'exemple d'un antidiabétique oral agissant par stimulation de la sécrétion d'insuline (sulfonylurée), la *pharmacologie clinique* examinera la variation des taux sériques d'insuline suite à l'exposition au médicament, tandis que la *pharmacocinétique clinique* sera principalement intéressée par établir le devenir de cette sulfonylurée dans l'organisme. Les *études cliniques* auront pour but de voir si les symptômes à court terme (hyperglycémies) et à long terme (altérations vasculaires, par ex.) sont améliorés par le médicament.

La *pharmacie clinique*, quant à elle, est une activité exercée par le pharmacien qui vise à donner, dans le cas de notre exemple, le meilleur traitement possible à un patient diabétique sur base de l'ensemble des médicaments disponibles et adaptés à ce patient.

Pharmacocinétique

L'action d'un médicament n'est possible que s'il atteint sa cible dans un temps suffisamment court, en quantités adéquates en fonction de la saturation du récepteur souhaitée, et y persiste un temps suffisamment long pour engendrer des effets thérapeutiques significatifs. En outre, le médicament ne doit pas être métabolisé d'une façon telle qu'il perde son activité trop rapidement (certains médicaments, non administrables en tant que tels, doivent l'être sous forme de précurseur qui devra être activé), mais ne peut pas non plus persister trop longtemps dans l'organisme. On perçoit immédiatement qu'un grand nombre de principes actifs prometteurs d'un point de vue pharmacodynamique, ne pourront jamais devenir des médicaments (au sens de produit permettant de guérir ou de prévenir une maladie chez l'homme ou l'animal) car ils n'ont pas les propriétés indispensables pour rendre compte des exigences citées ci-dessus. L'ensemble de ces propriétés fait l'objet d'une discipline spécifique : la pharmacocinétique.

La pharmacocinétique s'intéressera principalement aux propriétés d'**absorption**, de **distribution**, de **métabolisme** et d'élimination du médicament dans l'organisme dans lequel le médicament sera administré. L'étude de ces paramètres doit concourir à l'optimisation du schéma posologique du médicament chez le malade

Il est essentiel de comprendre que l'action réelle d'un médicament dans l'organisme ne pourra résulter que de la combinaison de ses propriétés pharmacocinétiques et de ses propriétés pharmacodynamiques, comme illustré de façon schématique à la **Figure 14**. Si les propriétés pharmacocinétiques se révèlent inadéquates, le médicament pourra être sans effet utile (exposition insuffisante) ou, au contraire, potentiellement toxique (exposition trop élevée), indépendamment des propriétés pharmacodynamiques.

Fig. 14

Le devenir d'un médicament dans l'organisme a fait l'objet de nombreuses modélisations mathématiques rebutant beaucoup de non-spécialistes, notamment dans l'interprétation des analyses mathématiques des études correspondantes. Pour cette raison, nous nous limiterons aux situations les plus simples tout en montrant l'importance de ces modélisations dans le cadre d'études plus approfondies. Pour rendre la lecture aisée et permettre l'abord d'études originales, le **Tableau 3** reprend les paramètres essentiels à considérer et leurs symboles les plus utilisés.

Absorption

Il existe de nombreuses voies d'administration des médicaments.

La forme par injection directe dans la circulation (administration intraveineuse) est, bien évidemment, celle qui assure une pénétration maximale dans le corps et, si l'activité est liée à la concentration sanguine du principe actif et qu'il n'y a pas de barrière de diffusion importante entre le compartiment sanguin et la cible du médicament, un effet optimal en fonction de la dose administrée (les administrations dans d'autres sites représentent des variantes destinées à pallier l'existence d'une barrière de diffusion importante [par ex., administration intrathécale pour des médicaments qui ne franchissent pas la barrière hémato-méningée]). Ce mode d'administration sera utilisé préférentiellement dans toute situation médicale exigeant un effet optimal. Mais elle présente de nombreux inconvénients, dont les plus importants sont les risques liés à l'injection (surtout si le traitement doit se prolonger plusieurs jours) et la nécessité de recourir à un personnel spécialisé.

La plupart des médicaments seront donc administrés par d'autres voies, la voie orale étant la plus utilisée. Une question importante est celle de l'absorption du principe actif au niveau du tractus digestif et de sa distribution à partir de ce tractus

vers le sang et la cible du médicament. De nombreux facteurs affectent le niveau d'absorption : les plus importants sont :

- a) la motilité gastrointestinale (expliquant pourquoi de nombreux traitements doivent être initiés par voie intraveineuse en cas de paralysie du système digestif [fréquent en situation pathologique grave ou en postopératoire]).
- b) la formulation du médicament, impliquant souvent des techniques de plus en plus sophistiquées. Certains médicaments devront être administrés sous forme de précurseur [pro-drogue] pour pallier une absorption insuffisante ou une toxicité locale du principe actif proprement dit.
- c) l'existence au niveau des cellules intestinales, d'un système de transport pouvant faciliter ou s'opposer à la résorption du médicament.
- d) le fait que les vaisseaux splanchniques convergent vers le foie (système porte), ce qui permet une métabolisation du principe actif avant qu'il ne rejoigne la circulation générale (effet de premier passage hépatique). Certains médicaments peuvent également subir un phénomène d'excrétion partielle ou complète à partir du foie vers le système digestif (via les canaux et vaisseaux biliaires; cycle entéro-hépatique) ou une dégradation directe dans le tractus digestif (cas de l'érythromycine dans l'estomac en raison de l'acidité qui y règne).

Pour toutes ces raisons, la voie orale peut donner lieu à une absorption incomplète et il sera donc essentiel de déterminer la **biodisponibilité** de chaque médicament, qui peut se définir comme la proportion de médicament qui rejoint la circulation générale après administration orale d'une dose donnée et la vitesse à laquelle ce médicament y pénètre. Une biodisponibilité médiocre sera toujours un signal important pour l'amélioration de la forme galénique sous laquelle le principe actif est préparé et/ou pour une optimisation de sa structure chimique.

En comparant taux d'absorption et vitesse d'absorption, on définit les critères de « bioéquivalence », paramètre essentiel pour comparer différentes sources

commerciales d'un même principe actif, car toute différence sera nécessairement associée à une différence dans l'effet thérapeutique (la limite acceptable de variabilité, est le plus souvent fixée à $\pm 20\%$ par rapport au produit de référence, car elle correspond à ce qu'il est possible de distinguer avec une sûreté suffisante dans le cadre d'études cliniques d'efficacité [des limites inférieures peuvent être fixées pour des produits à indice thérapeutique faible]).

D'autres voies que la voie orale sont également utilisées et illustrées à la

Fig. 15

Figure 15. Le principe général est d'adapter la voie d'administration du médicament, soit à des conditions particulières liées au médicament (administration sous-cutanée, par ex. [cas de l'insuline qui ne peut pas être administrée par voie orale car, en tant que protéine, elle serait dégradée dans le tractus digestif, mais pour laquelle une administration intraveineuse journalière serait très difficile), soit au patient (par ex., administration rectale pour pallier les refus par voie orale chez les enfants), ou pour éviter des effets généraux dans le cas de médicaments devant agir localement mais pour lesquels il existe des cibles situées hors de l'organe visé (par ex., administration par inhalation des médicaments du traitement de l'asthme [β_2 -mimétiques, corticoïdes, anticholinergiques]).

Distribution

Comme pour toute substance chimique, un médicament ayant pénétré dans l'organisme va y subir un phénomène de distribution et de métabolisation.

La distribution est fonction de la capacité du médicament à franchir les barrières qui séparent les différents compartiments de l'organisme et à s'y accumuler ou à en être exclu. Ceci implique le passage de barrières membranaires qui peuvent être franchies par diffusion passive ou par l'action de transporteurs. Le facteur principal qui gouverne la diffusion passive est, par ordre d'importance, la solubilité dans les lipides et la taille moléculaire. Etant donné que de nombreux médicaments

sont des acides ou des bases faibles, leur ionisation et donc le pH environnant, jouera un rôle essentiel car la forme non-ionisée diffusera nettement plus vite que la forme ionisée. Il s'ensuit que les bases faibles auront tendance à s'accumuler dans les compartiments acides tandis que les acides faibles le seront dans les compartiments basiques. Mais, par ailleurs, les médicaments lipophiles auront tendance à s'accumuler dans les tissus riches en lipides, tandis que les médicaments hydrophiles resteront principalement dans les compartiments aqueux. Les médicaments amphiphiles pourront aussi avoir tendance à s'accumuler dans les membranes cellulaires. Enfin, la taille moléculaire peut s'opposer au mouvement des médicaments au travers des membranes et, par-là, restreindre leur possibilité d'accumulation dans certains compartiments. La limite de taille est souvent celle correspondant à un poids moléculaire de 300 à 500, mais avec de nombreuses exceptions). Enfin, l'action des transporteurs peut fortement modifier la distribution spontanée d'un médicament et ceci tant dans le sens d'une accumulation que d'une exclusion suivant l'orientation du transporteur. D'une façon générale, la distribution d'un médicament devra faire l'objet de mesures expérimentales au-delà de ce qui peut être prédit sur bases de ses propriétés physicochimiques.

Un paramètre pharmacocinétique important à considérer est le « **volume de distribution** ». Trois situations peuvent schématiquement se présenter.

- a) si le principe actif demeure dans un compartiment de faible volume (par ex., le plasma et/ou les fluides interstitiels, cas fréquent pour les médicaments hydrophiles), le volume de distribution sera faible par rapport au volume total du corps ($< 20 - 30 \%$ ou $0.2 - 0.3 \text{ L/kg}$).
- b) si le médicament se distribue de façon uniforme (situation rare), son volume de distribution sera égal au volume du corps (100% ou 1 L/kg).
- c) si le médicament se lie fortement à un constituant du corps ou s'accumule dans un compartiment de volume limité (cas fréquent de médicaments lipophiles qui s'accumulent dans le tissu grasseux), sa concentration rapportée au volume total

du corps apparaîtra comme $> 100\%$ ($> 1\text{ L/kg}$). Dans ce cas, le volume de distribution calculé excède le volume réel de l'organisme ou, si exprimé par kg de poids corporel, une valeur apparemment erronée car correspondant à un volume supérieur au volume physique.

On voit donc que le volume de distribution doit être compris comme un volume virtuel. Il est en fait défini comme le volume de plasma nécessaire pour contenir le contenu total du corps en médicament à une concentration égale à celle observée dans le plasma. Ce volume peut s'exprimer comme indiqué plus haut en pourcentage ou en L/kg, soit encore en L par individu (en supposant un adulte moyen de 70 kg). Un médicament dont la distribution est restreinte au plasma, aura un volume de distribution d'environ 3-5 L pour un adulte soit environ 0.4 à 0.7 L/Kg.

Tableau 4

Le **Tableau 4** donne quelques exemples de médicaments à volume de distribution très différent et les implications correspondantes.

Il est important de noter que les médicaments à volume de distribution faible ont, pour une même dose, des concentrations plasmatiques maximales beaucoup plus élevées que des médicaments à volume de distribution élevé. Inversement, un médicament à volume de distribution élevé aura toujours, pour une même dose, une concentration plasmatique très basse. La concentration plasmatique d'un médicament doit toujours être interprétée en fonction de son volume de distribution.

Un aspect particulier de la distribution des médicaments est leur capacité à se lier aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine, mais des liaisons à des protéines spécifiques sont décrites). Cette liaison va diminuer leur capacité à se distribuer dans d'autres compartiments que le plasma et ralentir leur élimination. On considère que seule la forme libre est active de telle sorte qu'on recherchera parfois à mesurer cette forme plutôt que la concentration totale. Ceci est particulièrement important (i) si le pourcentage de liaison n'est pas constant dans la zone de concentrations normales du médicament (augmentations disproportionnées de la concentration de la forme libre par rapport à celle de la forme totale); (ii) chez des

patients dont le taux de protéines plasmatiques est abaissé, augmentant d'autant la concentration de la forme libre sans changement apparent de la concentration totale. Mais il faut noter que les échanges entre forme libre et liée sont rapides. En outre, certaines situations existent où la liaison du médicament à la cible est tellement plus élevée que celle vis-à-vis des protéines, qu'un déplacement instantané est obtenu. Dans ce cas, la forme totale est plus prédictive de l'activité biologique.

Métabolisme/ excrétion

Si l'absorption est un élément essentiel pour l'activité du médicament, son élimination est tout aussi importante afin d'éviter son accumulation et le maintien d'une activité pharmacologique au delà de ce qui est souhaitable. Un défaut d'élimination peut également être la source d'effets secondaires toxiques.

Certains médicaments peuvent être éliminés de façon inchangée par les voies d'excrétion naturelles que sont (i) la filtration rénale et l'élimination urinaire (situation rencontrée dans le cas de médicaments hydrophiles); (ii) l'élimination par les selles après transport hépatobiliaire ou, plus rarement, transport du sang vers la lumière intestinale; (iii) la respiration, dans le cas de composés volatils (situation peu fréquente). Très souvent, cependant, le médicament ne sera pas excrété tel quel mais après transformations chimiques plus ou moins complexes. Ce sera particulièrement le cas pour les substances lipophiles qui auront de la difficulté à emprunter une des voies principales mentionnées ci-dessus.

Les organismes supérieurs ont développé un système complexe pour modifier, par voie de métabolisation, les divers composés chimiques potentiellement toxiques appelés collectivement **xénobiotiques**. Ceci permet de détoxifier un grand nombre de produits, mais l'inverse est aussi possible (des produits peu toxiques peuvent, après métabolisation, devenir très toxiques [cas, par ex., du tétrachlorure de carbone, quasiment inerte en tant que tel mais très toxique après métabolisation

hépatique]). Ces voies sont, en partie, des adaptations de voies métaboliques destinées à permettre la dégradation et l'élimination de substances endogènes peu hydrosolubles (par ex., les hormones stéroïdes ou la bilirubine). Les médicaments sont le plus souvent pris en charge par ces voies métaboliques de façon opportuniste.

L'organisation générale de ce métabolisme repose sur des éléments qui le distinguent de la plupart des autres métabolismes cellulaires, et qui sont

- a) la capacité à prendre en charge des produits apparemment très différents. Les substrats sont en effet davantage définis en terme de lien chimique à modifier que de produit précis, ce qui permet à la même voie métabolique de prendre en charge des produits très différents (y compris des molécules de synthèse non présentes dans la nature) sauf en ce qui concerne une ou quelques fonctions et/ou structures chimiques précises (par ex., une fonction amine primaire, un cycle aromatique, etc...).
- b) un caractère inductible. L'activité métabolique peut s'adapter à la présence de quantités variables du produit à métaboliser, celui-ci étant souvent un inducteur de l'expression génique des protéines en cause. Comme le substrat n'est pas défini de façon spécifique, l'induction par un composé peut provoquer une augmentation du métabolisme d'un autre si celui-ci partage avec le premier des éléments structuraux communs, en relation avec la voie métabolique en cause. Ceci explique la variabilité du métabolisme des médicaments en fonction de l'environnement du patient (par ex., la fumée de cigarette induit le métabolisme des xanthines; la rifampicine induit non seulement son propre métabolisme mais aussi celui d'autres médicaments dont l'action sera réduite d'autant).
- c) la possibilité d'inhibition croisée. Plusieurs composés de structure globale très différente mais qui partagent un même motif chimique (par ex., un phényl ou une amine primaire, ...) peuvent emprunter, en partie, la même voie métabolique, ce qui peut entraîner des phénomènes de compétition. Ce phénomène est essentiel

pour comprendre le mécanisme des interférences médicamenteuses qui fait que l'administration d'un médicament peut diminuer fortement le métabolisme d'un autre (ayant une structure, une indication ou un usage parfois très différent), et engendrer ainsi des effets toxiques liés aux concentrations anormalement élevées ou persistantes de ce médicament (par ex., les antifongiques azolés [de type kétoconazole ou fluconazole] inhibent le métabolisme d'un grand nombre d'autres médicaments, comme par exemple les benzodiazépines, ce qui implique une gestion soigneuse du risque chez ces patients).

- d) une grande variabilité génétique. Les systèmes métaboliques en cause peuvent présenter des activités très différentes en fonction de différences même mineures au niveau des gènes codant pour les protéines correspondantes. Ceci a comme conséquence qu'il existe de grandes différences de métabolisme non seulement entre espèces animales (ce qui rend les études animales parfois peu prédictives de la situation chez l'homme) mais également entre races humaines et, parfois même, entre individus de même race. On parlera de "métaboliseurs rapides" et "métaboliseurs lents", avec, en corollaire, le fait que les premiers seront peu sensibles et les seconds très sensibles à l'action d'un même médicament. On comprendra aussi que certains médicaments puissent être sélectivement toxiques pour certains patients (où le médicament sera métabolisé en un produit toxique) et pas pour d'autres.

Les voies métaboliques des médicaments (et des xénobiotiques en général) peuvent être distinguées en deux grandes phases, à savoir les réactions de fonctionnalisation (phase I) et de conjugaison (phase II) illustrées d'une façon générale à la **Figure 16**.

Fig. 16

Réactions de phase I

Ces réactions ont essentiellement pour but d'assurer une fonctionnalisation des molécules hydrophobes ou peu réactives afin de leur permettre d'entrer ensuite dans des réactions métaboliques ultérieures. Les principales réactions de phase I sont assurées par les cytochrome P450 qui sont des hémoprotéines, comprenant un grand nombre de familles distinctes (appelées par leur acronyme CYP suivi d'un code de chiffres et lettres) . Ces enzymes ont des spécificités distinctes de substrat mais qui se recouvrent aussi largement. La **Tableau 5** donne une vue schématique des ces spécificités qui sont importantes à envisager en fonction des possibilités d'induction et d'inhibition entre médicaments, évoquées plus haut.

Réactions de phase II

Ces réactions ont pour effet de lier la molécule de xénobiotique fonctionnalisée par les réactions de phase I à une molécule polaire, afin de donner à l'ensemble une hydrosolubilité suffisante pour permettre leur excrétion. Les composés les plus usuellement rencontrés dans ce processus de conjugaison sont l'acide glucuronique, le sulfate, le glutathion et les groupes acétyl ou méthyl (à titre historique, la découverte de l'acétyl-coenzyme A qui intervient comme donneur d'acétyl dans un très grand nombre de réactions du métabolisme intermédiaire normal de la cellule, a été faite à l'occasion de l'étude du métabolisme des sulfamides; ceci illustre que le métabolisme des médicaments est bien opportuniste).

Les réactions de phase I et de phase II se déroulent principalement dans le foie (ce qui explique les difficultés majeures du traitement médicamenteux des insuffisants hépatiques), mais peuvent aussi se produire dans d'autres organes comme l'intestin (où, en concours avec les transporteurs d'efflux, elles pourront jouer un rôle important dans la modulation de la biodisponibilité orale des médicaments) ou le rein (où elles pourront contribuer à l'élimination mais aussi à la toxicité de

certains médicaments [comme dans le cas de la phénacétine qui subit, au niveau de la papille rénale, une métabolisation en produit toxique pour le rein, ce qui a conduit au retrait de ce médicament et à son remplacement par le paracétamol, un dérivé non toxique aux doses thérapeutiques).

Les xénobiotiques (y compris les médicaments) ayant subi une réaction de phase II sont ensuite éliminés soit via la bile (d'où ils peuvent rejoindre l'intestin et être éliminés par les selles ou être repris par la circulation splanchnique) soit directement par le rein après filtration glomérulaire.

Elimination (clairance)

L'élimination du médicament se mesure par la sa clairance. Celle-ci se définit comme le volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps. Si, *stricto sensu*, la clairance d'un médicament peut être le résultat de n'importe quelle voie d'élimination, les éliminations hépatique et rénale sont, habituellement, les deux principales à prendre en compte dans l'étude des médicaments.

De nombreux médicaments sont éliminés (sous forme inchangée ou après métabolisation) en suivant une cinétique d'ordre 1 (exponentielle), c.à.d. en présentant un changement de concentration sérique abaissant celle-ci de la moitié de sa valeur pour une même valeur de temps appelée la demi-vie. Cette demi-vie est directement proportionnelle au volume de distribution et inversement proportionnelle à la clairance (**Figure 17**). On perçoit que toute situation de déficit de la voie d'élimination principale entrainera une augmentation des taux sériques et, surtout, leur maintenance à un niveau plus élevé pendant un temps prolongé. Un certain nombre de médicaments, cependant, présentent une cinétique d'élimination plus complexe qui découle du fait qu'une partie du médicament s'est distribuée dans un ou plusieurs des compartiments profonds. Ceci est illustré à la

Fig. 17

Fig. 18

Figure 18 dans le cas le plus fréquent qui est celui d'une distribution à deux compartiments appelés compartiment central (correspondant souvent au plasma) d'une part et un compartiment périphérique (correspondant souvent à un ou plusieurs organes où le médicament s'accumule). L'étude de ce profil d'élimination permet d'établir l'importance de ce compartiment périphérique et d'établir un lien entre accumulation et effet thérapeutique ou toxique (illustré, dans la figure, par le cas des aminoglycosides qui s'accumulent dans le rein, ce qui explique leur toxicité rénale).

Suivi thérapeutique

Tenant compte de la variabilité de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination d'un médicament et, aussi, de l'influence que la maladie peut entraîner sur ces paramètres chez un malade, il est parfois nécessaire de mesurer les taux plasmatiques du médicament lors d'un usage répété pour en assurer la meilleure efficacité tout en limitant sa toxicité ou, à tout le moins, ses effets secondaires. C'est le domaine du suivi thérapeutique (*Therapeutic Drug Monitoring*) visant à mieux individualiser la posologie du médicament chez un malade en tenant compte non seulement de ses paramètres biométriques mais aussi de son environnement pathologique.

La surveillance thérapeutique a deux buts principaux qui sont (i) de s'assurer en début de traitement que les taux plasmatiques sont adéquats (et détecter des sous-dosages, des surdosages, ou de grosses perturbations de distribution du médicament qui mèneraient à une perte d'efficacité; (ii) de veiller en cours de traitement et, en particulier pour les traitements chroniques, à éviter une accumulation du produit pouvant mener à une toxicité. Lors d'un traitement chronique, la concentration plasmatique du médicament stabilisée ($C_{p_{ss}}$) sera en effet proportionnelle à la dose (D) corrigée par le facteur d'absorption [f] en cas d'administration autre qu'intraveineuse) et inversement proportionnelle à la clairance

(Cl) multipliée par l'intervalle de temps entre deux administrations (τ), comme l'indique l'équation 2.

$$C_{p_{ss}} = f \times D / Cl \times \tau \quad (\text{Equation 2})$$

Le conseil du pharmacothérapeute consistera donc, en cas de taux sérique inapproprié, soit (i) à diminuer la dose unitaire sans changer le temps séparant deux doses, soit (ii) à modifier l'intervalle de temps entre 2 doses pour une dose inchangée, soit encore (iii) à modifier chacun des 2 paramètres pour rester dans un schéma posologique acceptable (1 x / j, 2 x / j, 3 x / j, 4 x / j, ...)

Toxicologie

La toxicologie est l'étude des altérations morphologiques et fonctionnelles induites chez l'animal ou l'homme par son exposition à une substance exogène (chimique ou biologique) directement ou après sa métabolisation. Le lien avec la pharmacologie se situe à plusieurs niveaux qui sont (i) que toute substance pharmacologique est également un toxique potentiel puisqu'elle modifie le fonctionnement de l'être vivant; (ii) que les principes généraux d'études sont souvent semblables, à savoir la définition d'une ou plusieurs cibles et l'étude de la liaison de la substance à cette ou ces cibles (toxicodynamie) d'une part et l'étude du devenir de la substance dans l'organisme (toxicocinétique) d'autre part; (iii) que, comme en pharmacologie, on procèdera par l'étude de situations de complexité croissante allant de l'in vitro (cellules en culture, organes isolés) aux modèles animaux (toxicologie expérimentale) et enfin à l'homme (toxicologie clinique). Enfin, la toxicologie est indissociable de la pharmacologie dans l'étude d'un médicament pour lequel le véritable intérêt est un rapport bénéfice/risque favorable, c.à.d. une situation où les avantages conférés par l'action pharmacologique l'emportent largement sur les inconvénients liés à l'activité toxique.

Du médicament au poison

"Tout médicament est poison, seule la dose est importante" est un adage bien connu et dont la réalité peut être démontrée pour un grand nombre de médicaments. Il est cependant important de distinguer d'emblée deux types de toxicité médicamenteuse, à savoir celle liée à l'action pharmacologique et celle liée à d'autres effets.

Toxicité liée à l'activité pharmacologique

La toxicité liée à l'action pharmacologique doit se comprendre comme soit (i) une exagération d'effets pharmacologiques souhaités (par ex. une hypovolémie consécutive à l'action trop brutale d'un diurétique de l'anse), soit (ii) comme un effet qui est lié de façon intrinsèque à l'action pharmacologique mais qui n'est pas souhaité en tant que tel (par ex., l'hypokaliémie dans le cas d'usage de ce même diurétique de l'anse). Le premier type d'effet peut être contrôlé par une adaptation de la dose. Le deuxième ne peut qu'être compensé par des mesures visant à le mitiger (dans l'exemple donné, par l'administration concomitante de sels de potassium ou d'un autre diurétique de la classe des diurétiques dits "d'épargne potassique"). Ce type de toxicité doit être pris en compte tout au long du développement et de l'usage clinique du médicament et fait partie intégrante de la pharmacothérapie. Il est en effet très difficile, dans tous ces cas, de séparer activité et toxicité et il faudra parfois rechercher un médicament ayant un autre mode d'action primaire. Il faut noter que certains effets toxiques liés à l'action pharmacologique peuvent parfois être recherchés (de façon licite ou non) par les patients et/ou les prescripteurs.

Toxicité liée à d'autres effets

La toxicité liée à d'autres effets est également dépendante de la dose du médicament. Toutes les règles discutées à propos de l'action d'un médicament peuvent s'appliquer ici aussi. En règle générale, ces effets doivent être faibles ou, si possible nuls, aux doses thérapeutiques. Ceci permet de calculer un indice thérapeutique qui peut s'exprimer, de façon simple, par le rapport entre la dose à laquelle l'effet toxique devient cliniquement significatif et celle permettant une activité suffisante du médicament. Généralement, un indice au moins supérieur à 3 est nécessaire, mais ce chiffre doit être examiné au cas par cas, et tenir compte de

l'importance de l'effet toxique et de la nécessité de traiter la pathologie visée par le médicament (vs d'autres médicaments ou d'autres méthodes thérapeutiques). On perçoit immédiatement qu'un indice thérapeutique élevé sera exigé d'un médicament traitant une pathologie mineure et/ou pour laquelle existent de nombreuses alternatives thérapeutiques (cas d'un antibiotique destiné à traiter des infections mineures des voies respiratoires supérieures), alors qu'un médicament essentiel au maintien de la vie du patient et qui est unique dans sa classe thérapeutique pourra être accepté même avec un indice thérapeutique faible (cas d'un grand nombre d'anticancéreux).

Les autorités d'enregistrement seront d'autant plus sévères que l'indication du médicament, en termes de traitement d'une maladie importante, est faible, même face à des effets toxiques apparemment faibles (mais, ce qui est un facteur aggravant, potentiellement liés à l'action pharmacologique; par ex., retrait du rimonaban, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes proposé pour le contrôle de l'obésité mais n'ayant qu'une efficacité modérée tout en étant susceptible d'induire des effets dépressifs majeurs [peut-être en raison d'une action sur ces récepteurs dont les fonctions ne sont que partiellement et imparfaitement connues]).

Risques particuliers

Si toute réaction toxique peut être grave, quatre d'entre elles doivent faire l'objet d'une attention particulière : l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, la mutagenèse/carcinogenèse et la tératogenèse. L'hépatotoxicité résulte du fait que le foie est le lieu du métabolisme de nombreux médicaments, ce qui peut conduire à des toxicités inattendues. Son importance reflète le rôle essentiel de cet organe dans le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur, d'une part, et l'élimination des toxiques endogènes et exogènes, d'autre part. Ainsi, la toxicité hépatique du paracétamol, un analgésique d'utilisation très fréquente, montré à la **Figure 19**,

Fig. 19

illustre aussi l'effet de la dose). La toxicité rénale résulte du fait que le rein concentre un grand nombre de médicaments (à l'occasion de la concentration de l'urine primitive c.à.d. du filtrat glomérulaire [environ 100 litres par jour] et son importance en thérapeutique découle de ce que le rein est l'organe d'élimination d'un grand nombre de médicaments qui verront leurs concentrations plasmatiques augmentées et leur élimination retardée en cas d'insuffisance rénale. La mutagenèse/ carcinogénèse résulte d'une action directe (ou via la production d'un métabolite réactif) au niveau du DNA. Ces effets sont redoutables et, pour cette raison, cet aspect de la toxicité des médicaments fait l'objet d'études précliniques soigneuses. En effet, les effets sur l'homme peuvent n'apparaître qu'après de nombreuses années, ce qui créerait un risque inacceptable au niveau de la population en cas de commercialisation d'un médicament potentiellement mutagène ou cancérigène. Depuis les accidents liés à la thalidomide (SOFTENON®) dans les années 1960, la tératogénèse fait également l'objet d'études précliniques poussées. Tout médicament potentiellement tératogène ne sera accepté que s'il traite une pathologie grave d'une part et si des précautions importantes contre le risque de naissance d'un enfant mal formé sont prises.

Contrôle de la toxicité d'un médicament

Etudes précliniques d'innocuité

La toxicité d'un médicament doit être étudiée de façon approfondie et suivant des critères définis aujourd'hui par les autorités d'enregistrement. Ceci se fait par le biais d'un ensemble de méthodes allant de l'*in vitro* à l'*in vivo* et en utilisant divers modèles susceptibles de révéler non seulement des toxicités prévisibles (sur base de l'expérience de produits semblables) mais aussi des toxicités inattendues et nouvelles. Le but est d'éliminer le plus rapidement possible un produit dont on peut craindre le développement d'une toxicité clinique inacceptable.

Ces études ont aussi pour but d'obtenir des produits plus sélectifs et de nombreux médicaments ont été développés sur cette base. En effet, les relations structure-activité sous-jacentes aux toxicités non-liées à l'action pharmacologique, sont, en principe, différentes de celles de l'action recherchée pour le médicament. Cette dissociation des effets pharmacodynamiques et toxiques, est souvent l'objectif premier des processus d'optimisation de nouvelles molécules entrepris par l'industrie pharmaceutique au départ d'un principe actif ayant montré une activité utile mais associée à un profil toxicologique peu acceptable.

Les principales difficultés rencontrées par la recherche toxicologique appliquée au médicament dans le cadre d'effets non liés à l'action pharmacologique sont

- a) le fait que même lorsque les cibles pharmacodynamiques et toxiques sont distinctes, elles peuvent présenter des similitudes de structure et/ou de fonction (par ex., les aminoglycosides qui sont des molécules polycationiques se lient d'une part au RNA ribosomal bactérien [cible pharmacologique] et d'autre part à la mégaline et aux phospholipides acides des cellules tubulaires proximales du rein [cible toxicologique] car les deux présentent un caractère anionique). Dans ce cas, activité et toxicité seront peu dissociables et des mesures telles que le contrôle des posologies et des durées de traitement propres à diminuer la toxicité doivent être prises, mais souvent au détriment de l'activité pharmacologique.
- b) la difficulté à extrapoler à l'homme les résultats de modèles *in vitro* ou animaux, surtout lorsqu'il s'agit de toxicités chroniques ou dont les effets mesurables ne se produisent que dans des situations pathologiques (situation fréquente car, par définition, le médicament n'est, la plupart du temps, utilisé que chez des sujets malades). Ceci peut être corrigé par l'utilisation de modèles sophistiqués, y compris les animaux transgéniques, mais souvent de façon partielle uniquement.
- c) le fait que plusieurs toxicités graves mais rares induites par des médicaments sont dites idiosyncrasiques, c.à.d. qu'elles apparaissent sans relation directe et

simple avec une dose ou une exposition précise (toxicité hépatique, par. ex.).

Ceci rend les modèles expérimentaux souvent impuissants à détecter, et à fortiori à prédire, l'effet toxique qui n'apparaîtra que lors de l'usage du médicament dans une fraction, parfois très limitée, de la population cible.

Etudes cliniques

Pour les raisons citées ci-dessus, les études toxicologiques expérimentales doivent être suivies d'études cliniques progressives (de phase I, II et III).

L'interprétation de celles-ci restera cependant limitée par le nombre de patients examinés. D'une façon schématique, un effet grave mais rare ne peut être détecté que s'il se présente au moins 3 à 5 fois dans la population cible. Si donc son incidence est inférieure à 0.1 %, on voit immédiatement que les études cliniques de phase III destinées à l'enregistrement (qui, pour des raisons de recrutement et de coût peuvent difficilement rassembler plus de 3,000 patients) peuvent ne pas les détecter. En outre, ces études cliniques destinées à l'enregistrement, sont le plus souvent réalisées dans des populations sélectionnées, ce qui peut exclure des patients présentant précisément un risque accru de développer une réaction toxique. Pour cette raison, les études toxicologiques cliniques doivent se poursuivre par des études de pharmacovigilance qui peuvent se rapporter à une population plus importante et plus diversifiée.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance consiste à suivre, tout au long de la commercialisation d'un médicament, les effets indésirables qu'il peut induire. Ceci peut se faire principalement par le biais soit

- a) d'un rapport spontané de la part des professionnels de la santé, y compris le producteur du médicament (obligation légale dans leur cas) et, plus récemment

mais de façon variable suivant les pays, par les patients eux-mêmes. Ces données sont rassemblées au niveau de chaque pays (Agences nationales du médicament), puis ensuite au niveau de l'Union Européenne d'une part (Agence européenne du médicament à Londres; voir <http://www.ema.europa.eu>) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (*WHO Programme for International Drug Monitoring*, localisé à Uppsala, Suède; voir <http://www.who-umc.org>).

- b) de la constitution de registres liés à l'usage du médicament et destinés à recueillir l'ensemble des effets indésirables observés en rapport avec le nombre de prescriptions et/ou le volume des ventes). Ces registres sont, le plus souvent, tenus au niveau des agences nationales (entre autres, la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique ; voir <http://www.fda.gov>)
- c) d'études rétrospectives ou prospectives de patients considérés comme à risque potentiellement plus élevés que la moyenne de la population (études de cohortes) et entreprises soit par les autorités de santé publique soit aussi par des chercheurs indépendants.

Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients. En bref, le rapport spontané de cas vécus, a l'avantage de ne demander qu'un faible investissement et d'obtenir des informations couvrant, en principe, tous les effets indésirables potentiels mêmes inconnus au moment de l'enregistrement. Les inconvénients sont la difficulté de valider l'information (menant soit à ignorer des signaux importants soit, inversement, à lancer des alertes injustifiées) et l'impossibilité d'établir une incidence réelle (dû aux phénomènes d'hypo- et d'hyper-rapportages liés intrinsèquement à ce mode de collecte d'informations). Les études de registre permettent de calculer correctement l'incidence d'un effet indésirable au niveau d'une population donnée mais ne peuvent raisonnablement couvrir que quelques médicaments ou certaines pathologies précises. Les études prospectives de cohortes faites en comparaison avec un groupe témoin, permettent de calculer

avec précision le facteur de risque relatif (*odd ratio*), mais elles demandent un investissement important et ne peuvent concerner que des effets relativement fréquents dans la population cible tenant compte du nombre limité de patients pouvant raisonnablement être inclus dans l'étude.

Chimiothérapie

La chimiothérapie doit être traitée en partie de façon spécifique par rapport aux autres médicaments car elle s'adresse non pas aux constituants propres du patient (comme c'est le cas pour la plupart des autres médicaments) mais soit (i) aux constituants d'autres êtres vivants qui, pour une raison le plus souvent liée à un niveau de défense innée et acquise insuffisant l'envahissent (virus, bactéries, protozoaires, champignons, helminthes, ...), (ii) aux constituants de cellules du patient dont le comportement est devenu anormal (cellules cancéreuses).

Il serait erroné de croire que ces médicaments n'obéissent pas aux règles générales de reconnaissance de cibles, de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, et de toxicologie évoquées jusqu'ici. Bien au contraire, ces notions sont essentielles et, pour cette raison, il est important que ces médicaments fassent l'objet d'une analyse détaillée à ce point de vue. Mais il convient d'y ajouter des éléments rarement pris en compte dans le cas des autres médicaments. Ces éléments sont (i) la nécessité accrue de sélectivité, (ii) la mise en place d'une stratégie visant à l'éradication, et (iii) la prise en compte de la possibilité de résistance.

Sélectivité

De par leur nature même, les médicaments chimiothérapeutiques doivent être toxiques pour les organismes exogènes (chimiothérapie anti-infectieuse) ou les cellules anormales de l'hôte (chimiothérapie anticancéreuse). Ceci implique que la nature moléculaire de la cible soit suffisamment différente de celles des constituants de l'hôte. Cette sélectivité est plus difficile à assurer qu'il n'y paraît. En effet, pour être toxique, un médicament doit viser un processus essentiel à la vie. Or, les constituants (acides nucléiques, protéines, hydrates de carbone) et les processus biochimiques (nécessité de recourir à la catalyse pour la plupart des réactions)

permettant la vie telle que nous la connaissons sur la Terre sont de nature très semblable chez tous les êtres vivants. En outre, certains organismes infectieux soit utilisent les processus biochimiques de l'hôte pour leur propre survie et multiplication (virus) soit sont, de fait, fort proches, d'un point de vue évolutif, des organismes supérieurs (champignons, protozoaires, helminthes). Cette situation est encore plus difficile dans le cas du cancer puisqu'il s'agit des propres cellules de l'hôte.

Les cibles utiles seront donc rarement des constituants ou processus centraux à la vie en général, mais plutôt des processus propres aux organismes considérés ou des constituants montrant une différence suffisante. Le **Tableau 6** donne un aperçu de ce qui peut constituer des cibles sélectives ou non dans le cas des anti-infectieux. On voit que la situation est relativement favorable pour les antibactériens, mais nettement moins pour les virus et les champignons, pour les raisons discutées ci-dessus.

Tableau 6**Eradication**

Les agents infectieux et les cellules cancéreuses sont doués d'une activité proliférative intense (une bactérie peut se multiplier toutes les 20 minutes; une cellule infectée par un virus peut libérer des milliers de particules virales). L'hôte est normalement doué de mécanismes de défense (innés ou acquis) qui permettent de mettre en échec les organismes infectieux et/ou les cellules cancéreuses, mais ceux-ci peuvent devenir insuffisants en cas d'invasion importante. Le but de la chimiothérapie sera donc de réduire au maximum le nombre d'agents infectieux ou de cellules cancéreuses, tenant compte des propriétés de l'agent thérapeutique et de la situation de l'hôte. Dans ce cadre, il est important de comprendre que l'action pharmacologique d'un agent anti-infectieux ou anticancéreux consiste à éliminer une certaine proportion des organismes ou cellules présentes initialement (à l'exception de certains produits très toxiques, une élimination totale est très difficile). Il est donc

essentiel de rechercher pour chaque agent les conditions d'effet maximal. Ceci est une distinction fondamentale dans la démarche d'usage du médicament chimiothérapeutique par rapport à de nombreux autres médicaments pour lesquels un effet partiel peut être suffisant (par ex. un antihypertenseur). Si ceci n'est pas réalisé, le risque est important de voir subsister une fraction significative des agents infectieux ou des cellules cancéreuses présents initialement. Ceux-ci pourront, en proliférant, recréer la situation pathologique initiale dans un délai plus ou moins rapproché surtout si les défenses de l'hôte sont déficientes (ce qui explique les grandes difficultés de traitement des infections chez les patients cancéreux ayant reçu des traitements ayant mené à une perte des polymorphonucléaires neutrophiles qui jouent un rôle essentiel dans la défense contre les bactéries). Ces éléments sont illustrés de façon schématique à la **Figure 20** (cette figure montre aussi les risques créés par l'existence de sous-populations d'organismes moins sensibles et, sans que le phénomène soit bien expliqué, d'une fraction d'organismes dits "tolérants" que l'agent utilisé ne détruit pas quelle que soit sa concentration [dans des limites compatible avec son usage comme médicament]).

Fig. 20

Une situation particulière se retrouve dans le domaine des antinfectieux en ce qui concerne les médicaments qui ne tuent pas l'organisme infectieux mais empêchent simplement son développement. Ceci est le cas de la plupart des antiviraux, de nombreux antifongiques, et de certains antibiotiques. Le corolaire est qu'une éradication ne peut être obtenue que par l'action des défenses naturelles de l'hôte. Celle-ci sera toujours dépendante de l'état immunitaire et de la sensibilité de l'organisme infectieux à ce type de défense. Ceci explique que certains antibiotiques bactériostatiques puissent être rapidement efficaces en cas d'infection mineure chez un malade à statut immunitaire normal et infecté par un organisme peu virulent. Inversement, un traitement dirigé contre le virus VIH doit être maintenant à vie, car il n'éradique pas le virus (effet virostatique uniquement) tandis que le système immunitaire est globalement peu efficace contre ce type d'agent.

Résistance

Les agents chimiothérapeutiques ont pour cible fonctionnelle un autre organisme vivant via leur action sur un plusieurs processus essentiels à leur survie. Or le patrimoine génétique de tout être vivant peut être l'objet de mutations permettant de modifier certains des processus menant à la vie. Ceci explique leur extraordinaire adaptabilité à des environnements très différents et leur évolution depuis l'apparition des premières formes de vie jusqu'aujourd'hui, suivant le processus de mutation suivi de sélection des organismes plus adaptés au nouvel environnement. Un agent chimiothérapeutique n'est, *in fine*, rien d'autre pour l'organisme infectieux ou la cellule cancéreuse, qu'un changement d'environnement. Dès lors, toute mutation (ou adaptation d'un processus préexistant) permettant d'échapper à l'action délétère de l'agent chimiothérapeutique vis-à-vis du processus cible permettra à l'organisme de survivre et de présenter un phénotype de résistance. De très nombreux mécanismes de résistance ont été décrits tant au niveau des organismes infectieux que des cellules cancéreuses et sont illustrés, pour les bactéries, à la **Figure 21** (mais la plupart de ces mécanismes s'appliquent aussi, *mutatis mutandis*, aux autres organismes infectieux et aux cellules cancéreuses). Aujourd'hui, il est fréquent que des organismes infectieux abritent de multiples mécanismes de résistance vis-à-vis d'agents très divers (multi-résistance).

Fig. 21

Les implications de cette situation sont que (i) l'usage journalier des médicaments chimiothérapeutiques doit absolument prendre en compte l'épidémiologie de la résistance dans les zones (pays, région) et conditions (patients ambulants, hospitalisés, en soins intensifs ...) d'usage envisagées. Ceci explique la nécessité d'études épidémiologiques régulières et la remise en question tout aussi régulière du bien-fondé des recommandations thérapeutiques en fonction de l'évolution des résistances (ceci peut être nécessaire non seulement au niveau d'une

population mais aussi du patient individuel, justifiant, dans le cas des agents anti-infectieux, la mise en place de méthodes de mesure de la sensibilité); (ii) que tout agent chimiothérapeutique fait courir le risque d'émergence de résistance, et qu'il faut donc mettre en place des politiques médicamenteuses veillant à la minimiser. Celles-ci consistent, d'une part à limiter leur usage aux indications où elles sont vraiment indispensables (car il existe une corrélation claire entre niveau d'usage (quantité prescrite) et résistance (proportion d'organismes échappant à l'action du médicament) au niveau d'une population et d'autre part à assurer d'emblée un traitement efficace afin de diminuer le risque de sélection de sous-population moins sensibles. Les difficultés sont liées à l'insuffisance des moyens diagnostiques et au fait que, comme tout médicament, les agents chimiothérapeutiques ont une toxicité qui peut limiter les posologies administrées. Ceci pourrait, à terme, remettre en cause le principe même de la chimiothérapie anti-infectieuse et représente une des principales limites à la chimiothérapie anticancéreuse.

Tableaux

Tableau 1: Exemples de récepteurs et de sous-classes récepteurs

Type	ligand endogène	agoniste exogène différentiant ^a	sous-récepteur(s) (couplage principal) ^b	antagoniste typique (effet médicamenteux principal)
Cholinergique	acétylcholine	nicotine ^c	récepteurs (α_{1-7} ; β_{1-4}) (canaux ioniques)	tubocurarine ^c (myorelaxant)
		muscarine ^c	récepteurs M1-M5 (protéines G)	thiotropium (bronchodilatateur)
Adrénergique	noradrénaline > adrénaline	metaraminol	α -adrénorécepteurs (α_{1-2}) (protéines G)	prazosine (hypotenseur)
	adrénaline > noradrénaline	isoprénaline	β -adrénorécepteurs (β_{1-3}) (protéines G)	propranolol (hypotenseur)
Sérotoninergique	sérotonine (5-hydroxytryptamine)	buspirone	récepteur 5HT _{1A} (↓ AMPc)	ergotamine ^{c,d} (anti-migraine)
		sumatriptan	récepteur 5HT _{1D} (↓ AMPc)	ergotamine ^{c,d} (antimigraine)
		2-méthyl-5-hydroxytryptamine	récepteur 5HT ₃ (canal ionique)	ondansétron (anti-nauséux)
Histaminergique	histamine	betahistine	récepteur H1 (↗ IP3)	cétirizine (anti-allergique)
		impromidine	récepteur H2 (↗ AMPc)	ranitidine (anti-ulcéreux)

- ^a ligand non-endogène ayant contribué à la découverte de sous-récepteurs
- ^b sous-récepteurs principaux mis en évidence par les techniques modernes de biologie moléculaire
- ^c produit naturel
- ^d antagoniste et agoniste partiel des récepteurs 5HT1 (produit naturel, l'ergotamine montre peu de spécificité).

Tableau 2: Principales cibles des médicaments et exemples de médicaments correspondants

Type de cible		exemple de médicament		
		nom et type d'action	effet pharmacologique primaire principal ^a	principale(s) pathologie(s) traitée(s) ^b
Récepteur	ionotropique	sétrons (antagonisme)	antagonisme des récepteurs 5HT ₃ du centre de l'émèse (zone gachette des chemorécepteurs)	prévention des vomissements associés à certains traitements anticancéreux
	lié aux protéines G	salbutamol (agonisme)	stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques bronchiques (bronchodilatation)	crise d'asthme
	tyrosine kinase	insuline (agonisme)	stimulation des effets insuliniques (contrôle de la glycémie et effets trophiques)	diabète (type I; type II en cas de réponse insuffisante aux antidiabétiques oraux)
	nucléaire	dexaméthasone (agonisme)	agonisme des effets glucocorticoïdes	maladies inflammatoires
Canaux ioniques		dihydropyridines (antagonisme)	blocages des canaux Ca ²⁺ (inhibition de la contraction des muscles lisses des vaisseaux)	hypertension
Transporteurs		ézétimibe (inhibiteur)	inhibition du transport du cholestérol alimentaire dans la cellule intestinale	thérapie adjuvante aux statines pour la prévention (primaire et secondaire) des accidents cardio-vasculaires liés à l'athéromatose
Enzymes		statines (inhibiteur)	inhibition de la synthèse du cholestérol	prévention (primaire et secondaire) des accidents cardio-vasculaires liés à l'athéromatose

Protéines de structure	colchicine (ligand)	liaison à la tubuline entraînant une inhibition de la migration cellulaire des polymorphonucléaires	crise de goutte aiguë
Cytokines	etanercept (ligand)	liaison du TNF- α circulant	polyarthrite rhumatoïde, psoriasis
Acides nucléiques	chlorambucil (réaction chimiques)	formation de liens covalents entre chaînes de DNA	anticancéreux
Substrats	β -glucocérébrosidase recombinante (enzyme)	hydrolyse des glucérébrosides non dégradés	maladie de Gaucher (déficiency en glucocérébrosidase)

^a dans les conditions d'usage clinique

^b sur base des études cliniques et des indications enregistrées (exemples non exhaustifs).

Tableau 3: Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation

Paramètre	Signification biologique	Symbole	Unités	Utilisation et conditions
Dose unitaire	Quantité correspondant à une administration ^a	D	mg ^a	fréquente pour des médicaments à indice thérapeutique élevé et administrés à des adultes
			mg/kg ^b	importante pour les médicaments administrés aux enfants et médicaments à indice thérapeutique faible
			mg/m ² ^c	médicaments anticancéreux
Biodisponibilité	Fraction du médicament absorbée et vitesse d'absorption	F	%	mesure le plus souvent la fraction de médicament atteignant la circulation générale après prise orale, mais peut s'appliquer à d'autres systèmes
Volume de distribution	Volume virtuel apparent dans lequel se distribue le médicament	V _d	L/kg ou L	mesure de la distribution d'un médicament dans le corps, mais doit s'interpréter comme un volume virtuel ^d
Concentration pic	Déterminera souvent le niveau maximal d'activité et/ou de toxicité potentiel du médicament	C _{max}	mg/L (plasma)	détermination d'un seuil d'activité ou de toxicité (suivi thérapeutique).
			mg/kg (tissu)	activité et toxicité de médicaments à tropisme et/ou action tissulaire

Concentration vallée	Déterminera le niveau de résidu et de maintenance d'une activité; peut aussi être un indicateur de toxicité	C_{\min}	mg/L	mesure de la rétention d'un médicament (en rapport avec l'activité et/ou la toxicité)
			mg/kg	mesure de la rétention tissulaire (souvent en rapport avec la toxicité)
Aire sous la courbe ^e	Exposition au médicament au cours du temps (24 h ou plus)	AUC	(mg/L) x h	mesure de l'exposition globale à un médicament (activité et toxicité) dans une période de temps donnée
Clairance	Elimination du médicament par les voies naturelles ou autre(s) ^f	Cl	L/h ^g	mesure de l'élimination du médicament (tel quel ou après métabolisation)
Demi-vie	Temps nécessaire pour que la concentration du médicament se réduise de moitié	$t_{1/2}$	min, h ou jours	très utilisé (car intuitif) pour donner une idée de la vitesse d'élimination d'un médicament, mais n'est pas un paramètre primaire et est souvent une approximation ^h
Liaison aux protéines	Fraction du médicament présent dans le sang mais lié aux protéines sériques	f_b	% ou fraction	mesure de la fraction active d'un médicament (des échanges rapides sont possibles, et la fraction libre sous-estimera l'activité ou la toxicité si le médicament a une affinité élevée pour sa cible et/ou pour les tissus).

^a la plupart des médicaments s'administrent de façon répétée.

^b dose par unité de poids corporel; pour certains médicaments hydrophiles, on se basera sur le poids maigre (poids total diminué de la masse grasseuse; le poids maigre peut se calculer suivant diverses formules;

voir http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/surface_corporelle_ccreatinine_eau_poids.html#Calcul%20du%20poids%20maigre).

- ^c en raison de leur toxicité élevée et tenant compte de ce que l'élimination rénale d'un médicament est souvent proportionnelle à la surface corporelle (celle-ci se calcule sur base de la taille et du poids [plusieurs formules disponibles; voir <http://pierre.fargeot.pagesperso-orange.fr/SURFCORP2.htm>];
- ^d calculé en divisant la quantité de médicament présente dans l'organisme par sa concentration plasmatique. Une valeur < 1 L/kg indique que le médicament ne se distribue que peu ou pas hors du volume plasmatique et des liquides interstitiels; une valeur > 1 L/kg (apparemment impossible du point de vue physique) indique que le médicament s'accumule dans des compartiments tissulaires.
- ^e calculée par intégration de la fonction de variation de la concentration plasmatique (mg/L) en fonction du temps (h).
- ^f principalement voies rénale et hépatique (d'autres voies sont possibles); les voies non naturelles sont celles mises en œuvre chez des patients comme par exemple la dialyse (et ses variantes).
- ^g volume corporel épuré entièrement du médicament par heure. Un médicament excrété par voie rénale sans modification métabolique et sans liaison aux protéines ni réabsorption présente une clairance équivalente à celle de la créatinine (4.8 à 9 L/h: cette valeur élevée [115 à 216 L par 24 h] correspond au volume de sang épuré par les reins pendant le temps correspondant).
- ^h la demi-vie est dérivée de la constante d'élimination (paramètre primaire; elle-même directement proportionnelle à la clairance et inversement proportionnelle au volume de distribution). Dans le cas d'un modèle simple (1 compartiment), on peut montrer que $t_{1/2} = 0.693 \times V_d / Cl$. La situation est plus complexe, et la notion de demi-vie incorrecte si prise globalement, dans le cas de modèles à compartiments multiples..

Tableau 4: Volume de distribution de médicaments (antibiotiques): impacts pharmacocinétique et thérapeutique

Molécule (exemple)	Volume de distribution	Impact pharmacocinétique	Impact thérapeutique
oxacilline	0.1 L/kg	- C_{max} élevé - élimination rapide	- présence et activité quasi exclusivement dans le sang et les milieux extracellulaires - administration répétée (2-4 x jour)
ciprofloxacine	2 L/kg	- C_{max} faible (tenant compte de la dose)	- diffusion cellulaire assurant une activité dans la plupart des compartiments de l'organisme - dose élevée souvent nécessaire
azithromycine	~ 30 L:kg ^a	- C_{max} très faible - élimination très lente (plusieurs jours; compartiments tissulaires)	- action extracellulaire faible mais activité intracellulaire importante ^b - administration pouvant être limitée à 1 à 5 jours

^a soit 2100 litres pour un patient de 70 kg

^b activité bactériostatique uniquement.

Tableau 5: Isoenzymes CYP: exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs typiques

	Substrats typiques	Inhibiteurs médicamenteux typiques	Inducteurs médicamenteux typiques
CYP1A2	Caféine ^a , théophylline	- cimétidine, fluvoxamine	- barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine - fumée de cigarette ^b
CYP2C9	phénytoïne, S-warfarine	- miconazole, voriconazole	- barbituriques, phénytoïne, rifampicine, ritonavir ^c
CYP3A4	très nombreux (macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du virus HIV, benzodiazépines, dihydropyridines, atorvastatine, dihydroergotamine, sildénafil, théophylline, etc...)	- clarithromycine, érythromycine, inhibiteurs de la protéase du virus HIV, antifongiques azoles - jus de pamplemousse ou de pomelo ^a	- barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine - millepertuis ^a

Note: cette liste est volontairement limitée à quelques exemples typiques. Il existe de nombreux autres isoenzymes CYP qui doivent être pris en compte individuellement pour chaque médicament.

^a illustre le fait que des substances naturelles peuvent être substrats (caféine), inhibiteurs (constituants du jus de pamplemousse ou de pomélo), ou inducteurs (millepertuis).

- ^b illustre le fait que des substances de l'environnement peuvent interférer avec le métabolisme des médicaments.
- ^c illustre le fait qu'un même médicament peut être inducteur d'une isoenzyme CYP (ici, induction du CYP 2C9, provoquant une accélération du métabolisme de la phénytoïne ou de la S-warfarine) et, inhibiteur d'un autre (le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du virus HIV et, à comme tous les médicaments de cette classe, est un inhibiteur du CYP 3A4 et ralentira le métabolisme d'un grand nombre d'autres médicaments [en ce compris son propre métabolisme]).

Tableau 6: Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux

Classe	sous-classe	organisme		
		bactéries	champignons	virus
classe I: glucose et autres sources de carbone	catabolisme du glucose		peu de cibles utiles ^a	
classe II: production d'énergie et de constituants de faible poids moléculaire autre que le glucose	vitamines	- antagonistes de l'acide folique ^b		
	stéroïdes		- azolés ^c	
	production d'ATP	- diarylquinolines ^d		
classe III: formation et maturation de macromolécules	protéines	- nombreux antibiotiques ^e		- inhibiteurs de la protéase du virus HIV ^f
	acides nucléiques	- fluoroquinolones ^g	- fluorouracile ^h	- nombreux antiviraux ^h - inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus HIV ⁱ - inhibiteurs de l'intégrase du virus HIV ^j
	peptidoglycan et autres	- β -lactames ^k - glycopeptides ^k	- echinocandines ^l	

membrane péricellulaire	- lipoglycopeptides ^m	- amphotéricine/nystatine ⁿ	- inhibiteurs de fusion du virus HIV ^o
----------------------------	----------------------------------	--	--

^a en raison (i) des faibles différences entre enzymes bactériens, fongiques et humains pour les voies métaboliques correspondantes et (ii) de la possibilité pour les bactéries, et dans une certaine mesure, pour les le champignons de pouvoir subsister sur bien d'autres sources de carbone que le glucose et de passer aisément d'une source à une autre.

^b première classe de molécules à action antibactérienne suffisamment sélective pour permettre un usage clinique important (représentée initialement par les sulfamides, qui sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique; la sélectivité tient au fait que l'acide folique est une vitamine pour l'homme, qui la trouve dans son alimentation, alors qu'elle doit être synthétisée par les bactéries). D'autres molécules empêchent l'utilisation de l'acide folique et sont sélectives en raison de différences entre enzymes bactériens et eucaryotes (des dérivés plus spécifiques des enzymes humains agissent comme anticancéreux).

^b aussi interférer avec la synthèse du DNA humain, ce qui explique en partie leur toxicité vis-à-vis des cellules à renouvellement rapide.

^c inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol, un stérol indispensable à la formation de la membrane des champignons et absent des cellules eucaryotes (qui utilisent le cholestérol); l'inhibition affectant une enzyme de type CYP, ces produits sont également des inhibiteurs importants du métabolisme de nombreux médicaments (voir Tableau 5).

^d nouveaux agents antituberculeux agissant par inhibition sélective de l'ATP synthase bactérienne (par opposition à l'ATP synthase eucaryote).

- ^e agissant par inhibition de la synthèse (la plupart seront bactériostatiques [macrolides, tétracyclines, lincosamides, ...] ou en provoquant des erreurs de lecture et la formation de protéines anormales (action bactéricide [aminoglycosides]).
- ^f sont sélectifs car inhibant l'enzyme viral qui scinde sélectivement le lien Phe-Pro (étape essentielle dans la formation des protéines virales à partir de leur précurseur); il n'y pas d'équivalent de cette enzyme chez l'homme.
- ^g agissent en empêchant de surenroulement et le déroulement de la chaîne de DNA (les enzymes en cause [gyrase/topoisomérase] sont suffisamment différents entre bactéries et homme que pour permettre une sélectivité permettant un usage clinique;. Toutefois, des fluoroquinolones modifiées sont susceptibles d'agir sur des enzymes d'humains et d'avoir une activité anticancéreuse).
- ^h analogues de nucléosides [certaines molécules sont des phosphonates] agissant, après phosphorylation intracellulaire, par leur incorporation dans la chaîne de DNA en croissance (leur structure empêche la formation des liens entre nucléotides, bloquant la croissance de la chaîne). Ces produits sont uniquement fongi- ou viro-statiques.
- ⁱ agissent sélectivement sur une enzyme propre aux rétrovirus et permettant la synthèse de DNA à partir de RNA.
- ^j agissent en empêchant l'intégration du DNA d'origine virale (obtenu à partir du RNA viral sous l'effet de la transcriptase inverse) dans le DNA humain (nécessaire à la reproduction du virus).
- ^k agissent très sélectivement sur la synthèse du peptidoglycan bactérien en mimant (β -lactames) ou en liant (glycopeptides) le dipeptide D-Ala-D-Ala qui intervient dans la synthèse de ce peptidoglycan. La sélectivité est due au fait que les eucaryotes utilisent exclusivement le stéréoisomère L de l'alanine pour leur métabolisme d'une part et ne forment pas de peptidoglycan d'autre part.

- ^l inhibiteurs non compétitifs de la 1, 3 β -D-glucane synthétase, système enzymatique indispensable à la synthèse de la paroi des champignons mais absent des cellules de mammifères.
- ^m molécules assurant une dépolarisation/déstabilisation préférentielle de la membrane bactérienne des bactéries Gram (+) en raison de leur grande richesse en phosphatidylglycerol (rare dans les cellules eucaryotes); d'autres molécules (p. ex. la colistine) ciblent spécifiquement le lipopolysaccharide bactérien présent à la surface de la membrane externe des bactéries Gram (-).
- ⁿ formation de complexes avec l'ergostérol (la différence de structure avec le cholestérol étant faible, ces produits sont associés à une toxicité élevée).
- ^o peptide interférant spécifiquement avec le processus de rapprochement des membranes du virus et de la cellule à laquelle il s'est lié et bloquant l'entrée du matériel génétique dans le cytosol; d'autres molécules interfèrent spécifiquement avec le processus de liaison du virus à la cellule-cible (antagonistes des récepteurs impliqués dans la reconnaissance du virus par les cellules eucaryotes).

Figures

Figure 1: Place de la pharmacologie

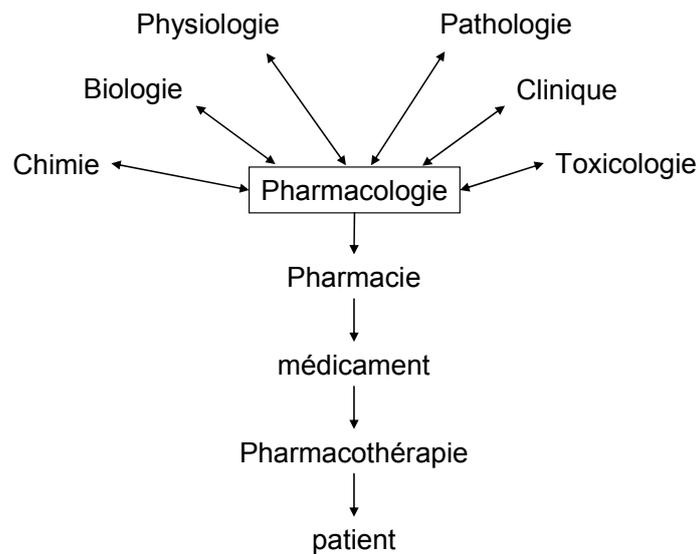


Figure 1: Place de la pharmacologie en thérapeutique et relation avec les sciences biologiques et médicales.

Figure 1: Place de la pharmacologie en thérapeutique et relation avec les sciences biologiques et médicales. On voit que la pharmacologie se situe en aval des sciences chimiques et de plusieurs sciences du vivant (en relation avec la thérapeutique) et en amont de la pharmacie (préparation et délivrance du médicament) et de la pharmacothérapie (mise en œuvre d'un traitement médicamenteux dans le but de soigner ou prévenir une maladie). La pharmacologie ne se conçoit qu'orientée vers le patient, même si une grande partie de la science pharmacologique ressort de disciplines non-cliniques.

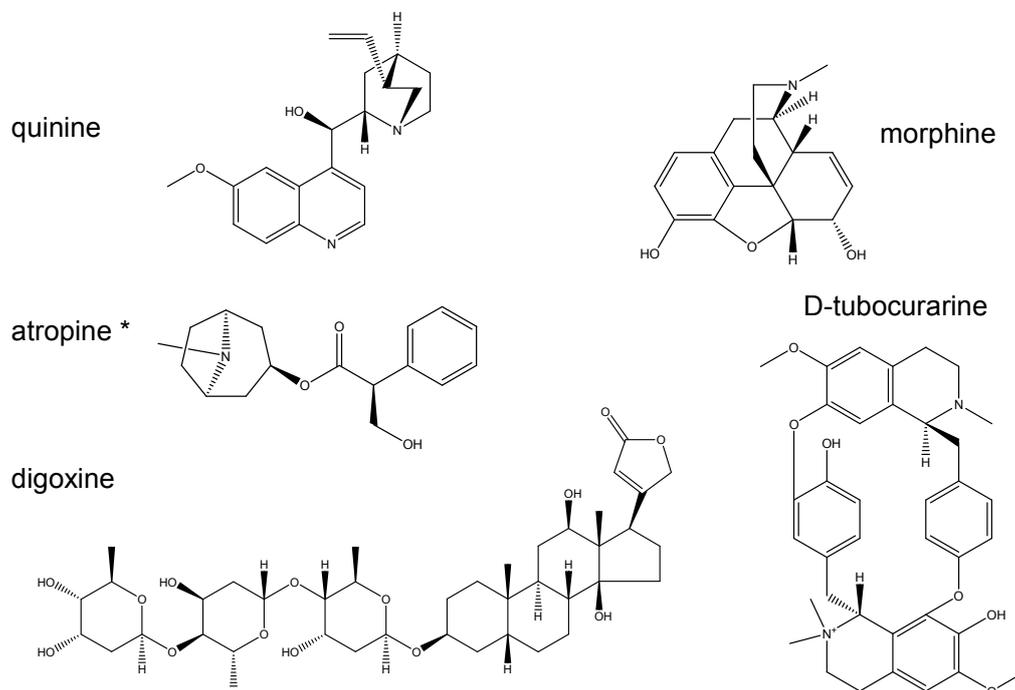
Figure 2: Principes actifs naturels**Figure 2:** Structures chimiques de principes actifs d'origine naturelle et doués d'activité(s) pharmacologique(s) majeure(s).

Figure 2: Structures chimiques de principes actifs d'origine naturelle, doués d'activité(s) pharmacologique(s) majeure(s). Cette figure montre la variété et la grande complexité chimiques des substances naturelles (qu'il est le plus souvent très difficile mais pas nécessairement impossible de synthétiser au laboratoire). Les substances naturelles douées d'activité pharmacologiques doivent souvent être modifiées pour devenir des médicaments utilisables en clinique (semi-synthèse) mais constituent souvent le point de départ pour l'identification d'un pharmacophore (structure responsable de l'activité pharmacologique) qui sera obtenu ensuite par synthèse chimique, si les conditions techniques et économiques sont acceptables. Parmi les molécules montrées ci-dessus, la quinine a donné naissance à la chloroquine et autres antimalariques, la morphine à un très grand nombre d'analgésiques et d'anti-diarrhéiques; l'atropine à de nombreux anticholinergiques utilisés dans la bronchite chronique ou d'autres applications (la formule montrée ici est celle de l'énantiomère le plus actif [L-hyoscyamine], l'atropine officinale étant un mélange racémique); la D-tubocurarine aux curarisants utilisés en anesthésiologie.

Figure 3: Dérivés de substances naturelles

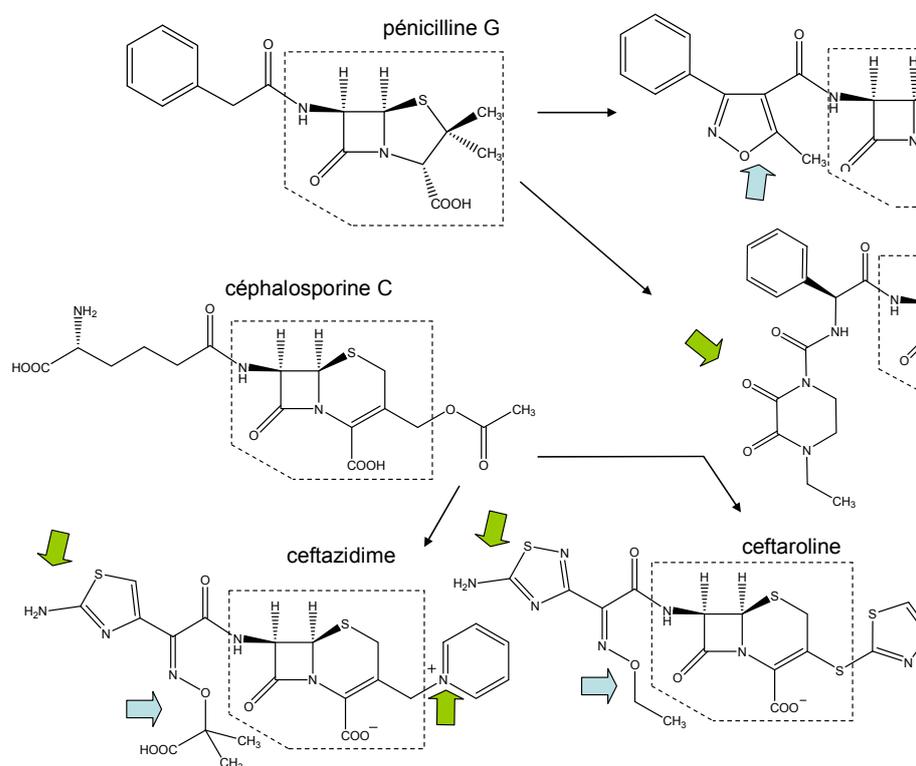
Figure 3: Dérivés de substances naturelles: l'exemple des β -lactames

Figure 3 : Dérivés de substances naturelles : l'exemple de la famille des antibiotiques du groupe des β -lactames (vue partielle). Au départ de la structure de deux produits naturels (pénicilline G, céphalosporine C), la semi-synthèse a permis d'obtenir des dérivés à spectre élargi et/ou actifs contre des bactéries résistantes à ces produits naturels : l'oxacilline est active contre les staphylocoques producteurs de β -lactamases et la piperacilline contre les bactéries Gram (-) ; la ceftazidime est active contre les bactéries Gram (-) et la ceftaroline contre les staphylocoques résistants à l'oxacilline (staphylocoques dits « résistants à la méthicilline » (MRSA), un analogue à l'oxacilline ayant permis la découverte de ces bactéries mais peu employé aujourd'hui). Toutes conservent néanmoins un pharmacophore commun (entouré en traits discontinus) et qui comporte un cycle β -lactame (d'où le nom de la classe) fusionné avec un cycle à 5 ou 6 pièces substitué par une fonction carboxylique (éléments essentiels à l'activité antibactérienne; voir Figure12). Les flèches de couleur indiquent (de façon simplifiée) les modifications obtenues par hémisynthèse et permettant une adaptation du spectre (vert : activité élargie aux bactéries à Gram (-))

difficiles (*Pseudomonas* e.a.); bleu: résistance vis-à-vis des β -lactamases de *S. aureus* (principalement); rouge: activité vis-à-vis des MRSA.

Note: la famille des β -lactames comporte un nombre très élevé d'autres antibiotiques à spectre(s) et activité(s) différentes mais qui partagent tous le même mode d'action (voir Figure 12).

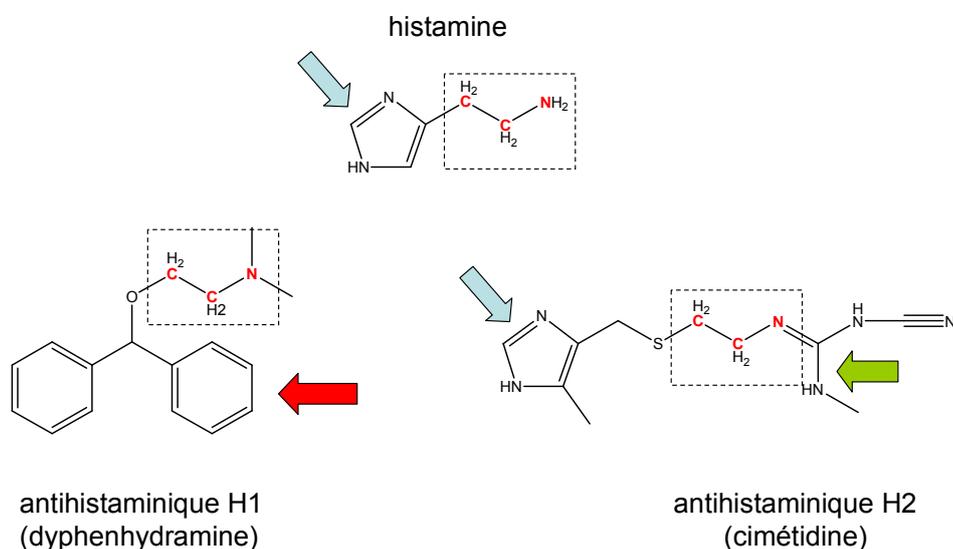
Figure 4: Développement chimique (à partir de l'histamine)

Figure 4: De l'histamine vers deux grandes classes de médicaments, les antihistaminiques H₁ (antiallergiques) et H₂ (antisécrétoires gastriques). Exemple d'application de la chimie médicinale au départ d'une molécule de synthèse (histamine) qui s'est révélée, par la suite, être également une substance naturelle.

Figure 4: De l'histamine vers deux grandes classes de médicaments, les antihistaminiques H₁ (antiallergiques) et H₂ (antisécrétoires gastriques). Exemple d'application de la chimie médicinale au départ d'une molécule de synthèse (histamine) qui s'est révélée, par la suite, être également une substance naturelle. La reconnaissance de l'histamine par les récepteurs H₁ et H₂ dépend de la présence d'un motif C-C-N (marqué en rouge et entouré d'un cadre en trait discontinu) et d'un noyau imidazole (flèche bleue). Les antihistaminiques H₁ miment le motif C-C-N de l'histamine (ce qui permet la liaison au récepteur) mais doivent leurs effets antagonistes au remplacement de l'imidazole par un volumineux motif hydrophobe (flèche rouge) qui empêche les mouvements moléculaires responsables de la transmission du signal. Cette structure générale est commune à tous les médicaments de cette classe. Les antihistaminiques H₂ conservent le noyau imidazole (cimétidine) ou un noyau globalement apparenté (autres antagonistes H₂) mais sont rendus à la fois plus spécifiques du récepteur H₂ et antagonistes de ce récepteur par le remplacement de l'amine terminal de l'histamine (-NH₂) par un groupe guanidyl (N-C-N). Ce développement chimique a été à la base de la découverte de l'existence des deux types de récepteurs à l'histamine dont les structures moléculaires et les gènes correspondants n'ont été connus qu'ultérieurement.

Figure 5: Impact des connaissances physiopathologiques

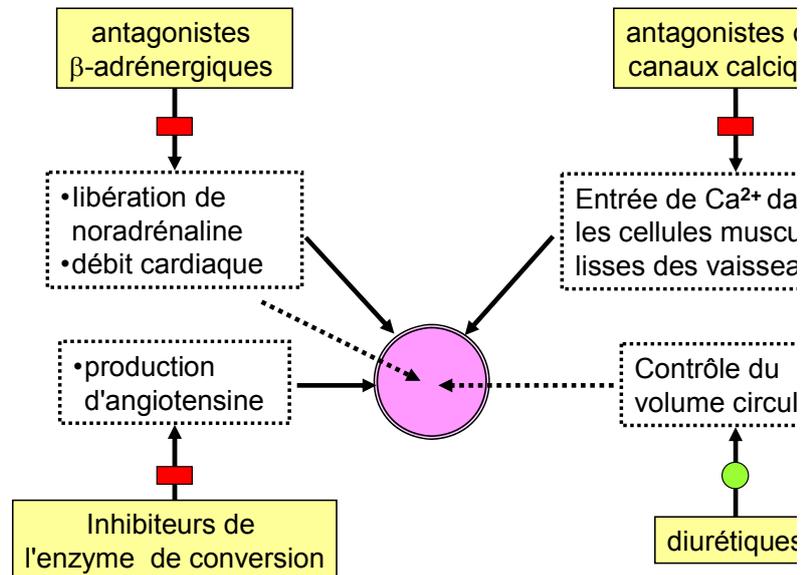


Figure 5: Impact des connaissances physiopathologiques dans le développement des médicaments anti-hypertenseurs.

Figure 5: Impact des connaissances physiopathologiques dans le développement de classes de médicaments: exemple des antihypertenseurs. La tension sanguine est contrôlée par de nombreux mécanismes dont 5 sont illustrés ici (pavés de fond blanc entourés d'un trait discontinu); 3 de ces mécanismes exercent leur effet vis-à-vis de la paroi vasculaire [contraction; flèches en trait plein] et 2 vis-à-vis du contenu des vaisseaux (flèches en traits discontinus). Quatre grandes classes de médicaments sont présentées agissant sur ces mécanismes (pavés de fond jaune entourés d'un trait fin continu). De nature chimique et de mécanisme d'action pharmacologique très différents, tous ces produits permettent néanmoins d'obtenir un même effet thérapeutique primaire (diminution de la tension sanguine) soit par inhibition (rectangles rouges) soit par stimulation (cercle vert) d'un mécanisme physiologique. Note: chaque mécanisme n'est illustré que par une classe de médicament et les mécanismes indiqués ne sont pas les seuls à prendre en compte dans le maintien de la tensions sanguine.

Figure 6: liaison d'un ligand à son récepteur

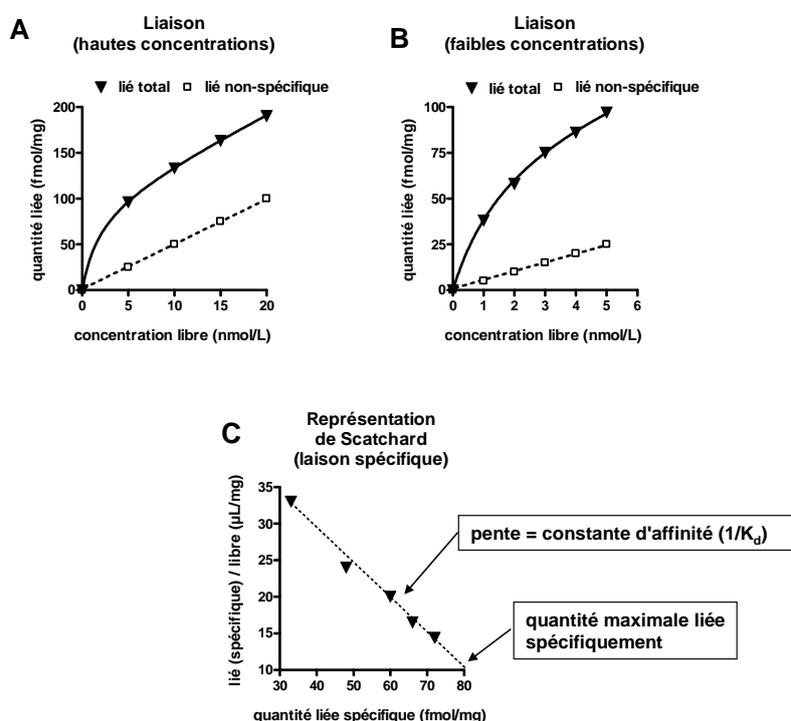


Figure 6: Etude de la liaison d'un ligand à son récepteur.

Figure 6: Etude de la liaison d'un ligand à son récepteur.

A: liaison totale mesurée à hautes concentrations; on voit que la liaison non-spécifique (non-saturable) est importante;

B: liaison totale mesurée à faibles concentrations: cette méthode permet de mettre en évidence le caractère saturable de la liaison spécifique;

C: analyse des paramètres de liaison après transformation des données du panneau B suivant la représentation de Scatchard (après soustraction de la liaison non-spécifique); cette méthode permet un calcul aisé de la constante de liaison (valeur de la pente) et de la quantité maximale liée spécifiquement (intersection de la droite de régression avec l'abscisse). Le modèle utilisé est celui d'une interaction monovalente simple et réversible entre un ligand et son récepteur spécifique (faible nombre; haute affinité) d'une part et des sites de liaison non-spécifiques (nombreux; très faible affinité) d'autre part. Des modèles plus complexes sont nécessaires dans le cas de ligands et de récepteurs multivalents ou des récepteurs à affinité variable en fonction de la concentration du ligand (effets coopératifs positifs ou négatifs).

Figure 7: Agonisme, agonisme partiel, antagonisme et agonisme inverse

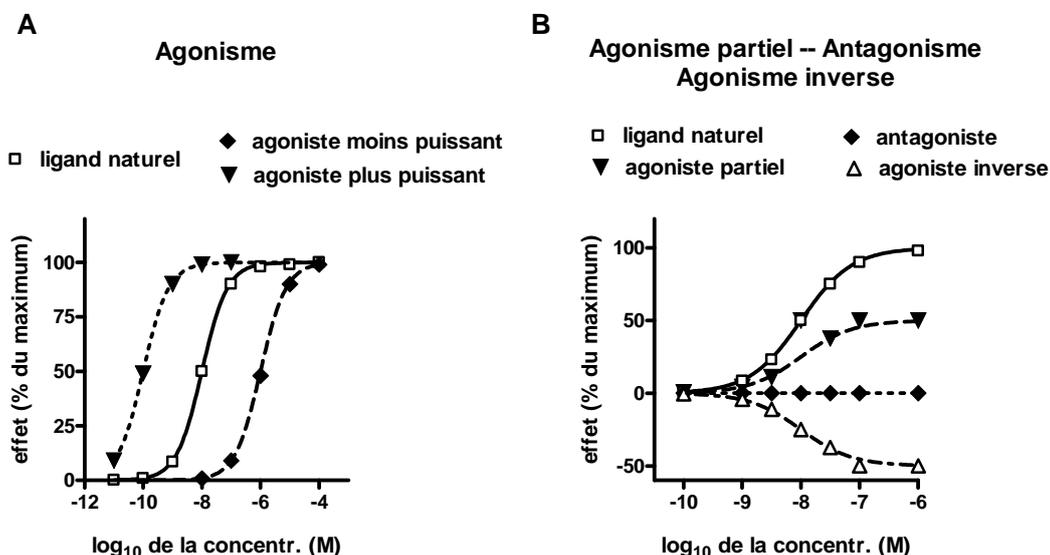


Figure 7: Agonisme, agonisme partiel, antagonisme et agonisme inverse.

Figure 7: Agonisme, agonisme partiel, antagonisme et agonisme inverse. Ces situations peuvent se comprendre en considérant les fonctions de liaison (facteur f_1) et de transduction (facteur f_2) de l'équation (1). A: comparaison entre le ligand naturel (ou de référence) et deux agonistes complets respectivement plus et moins puissants. Les deux agonistes permettent d'obtenir un effet maximum mais à des concentrations respectivement inférieures et supérieures. Ils diffèrent du ligand naturel par leur fonction de liaison (facteur f_1 ; pour être utile, un médicament à action agoniste doit, le plus souvent, être plus puissant que le ligand naturel). B. comparaison entre le ligand naturel (ou ligand de référence) et un agoniste partiel (n'obtenant qu'une partie de l'effet maximum), un antagoniste (n'obtenant aucun effet quoiqu'occupant le récepteur) et un agoniste inverse (produisant un effet inverse de celui du ligand naturel (ou de référence)). Dans cet exemple, les fonctions de liaison (facteur f_1) sont identiques et mais les fonctions de transduction (facteur f_2) sont inférieure, nulle ou inverse (respectivement) de celle du ligand naturel ou de référence. Un agoniste partiel est utile pour diminuer une d'activité biologique tout en la maintenant à un niveau acceptable. Un antagoniste supprimera toute activité biologique (et devra, pour être utile, avoir le plus souvent une affinité plus élevée que celle du ligand naturel). Un agoniste inverse peut être utile pour combattre l'effet d'un agoniste ou celui du à une concentration trop élevée du ligand naturel

Figure 8: Types de récepteurs

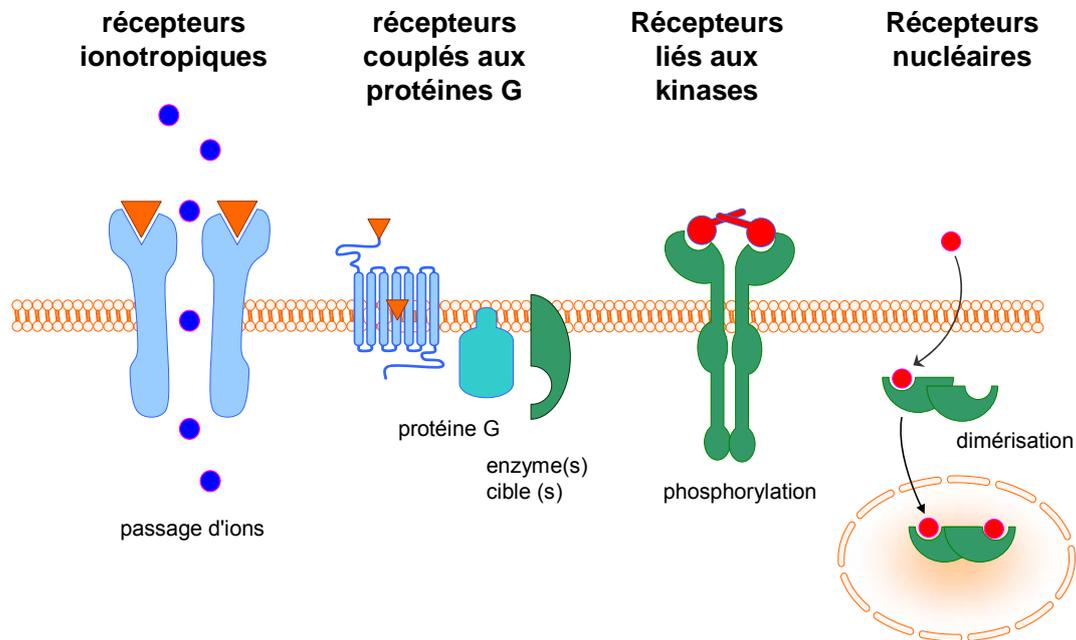


Figure 8: Types de récepteurs

Figure 8: Types de récepteurs. Le ligand est représenté par les icones rouges. Après liaison du ligand, les récepteurs ionotropiques assurent l'ouverture d'un canal ionique, les récepteurs liés aux protéines G permettent la modulation de l'activité d'enzymes cibles, les récepteurs liés aux kinases subissent un phénomène de phosphorylation de leur segment intra-cytoplasmique qui en modifie les propriétés. Dans ces trois cas, le ligand ne pénètre pas dans la cellule et l'information est transmise vers le milieu intracellulaire par le récepteur. Dans le cas des récepteurs nucléaires, le ligand pénètre dans la cellule (par diffusion ou via un transporteur) et se lie au récepteur dans le cytoplasme, permettant la migration de ce dernier vers le noyau. La liaison du ligand provoque le plus souvent la dimérisation des récepteurs liés aux protéines kinases et des récepteurs nucléaires.

Figure 9: Mode d'action des protéines G

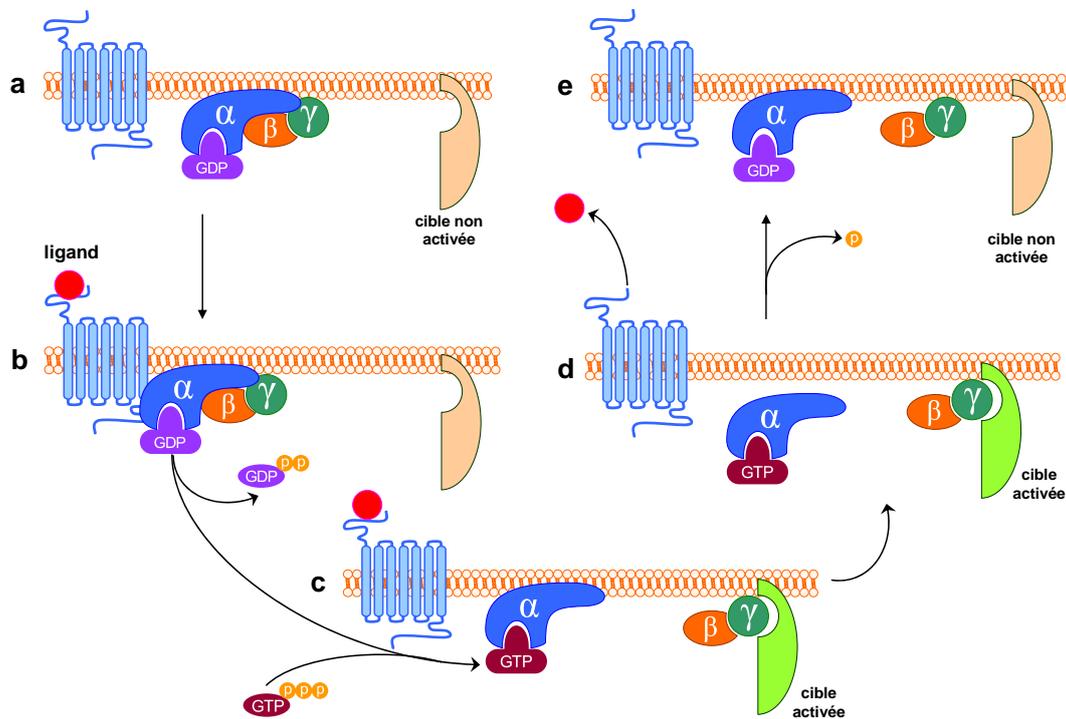


Figure 9: Mode d'action des protéines G

Figure 9: Mode d'action des protéines G. a: en l'absence de ligand, les protéines G (situées à la face cytoplasmique [interne] de la membrane péricellulaire) existent sous forme de complexe inactif et lient le GDP; b: après liaison du ligand au récepteur, celui-ci attire le complexe des protéines G; c: ceci permet le déplacement du GDP par une molécule de GTP, ce qui entraîne la dissociation du complexe en sous unité α et un complexe β - γ qui migre, rejoint la protéine cible et l'active; d: le départ du ligand (par baisse de sa concentration ou par sa dégradation) entraîne l'hydrolyse du GTP (conversion en GDP) lié à la sous-unité α ; e: ceci qui entraîne la réassociation de la sous-unité α avec le complexe β - γ et, dès lors, la dissociation de ce complexe β - γ de la cible et l'inactivation de celle-ci (retour à la situation a). On voit que ce système permet une transmission très rapide d'information du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire, et une possibilité d'arrêt rapide dès que le stimulant primaire (liaison du ligand) est supprimé.

Notes: (i) le schéma proposé montre le rôle du complexe β - γ ; mais la sous-unité α peut aussi avoir un rôle dans l'activation de cibles; (ii) certaines cibles peuvent être inactivées (régulation négative).

Figure 10: Effecteurs des protéines G

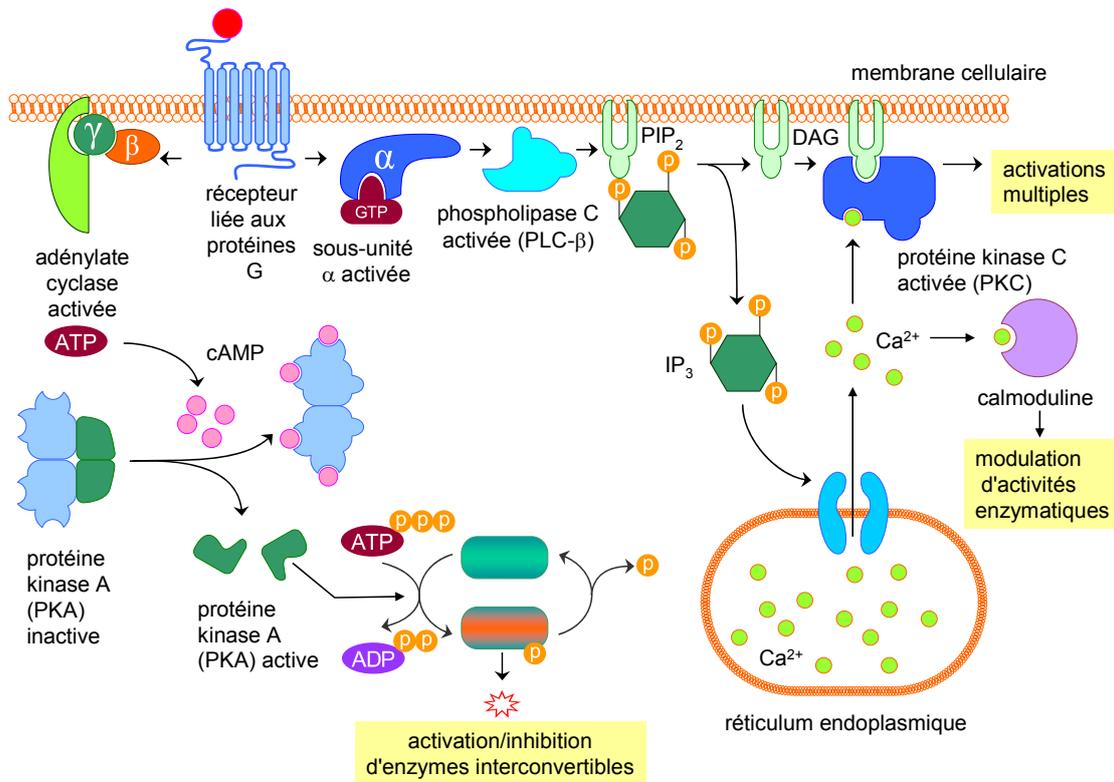


Figure 10: Effecteurs des protéines G

Figure 10: Effecteurs des protéines G. La figure illustre deux grandes voies modulées par l'adénylate cyclase (gauche) et la phospholipase C (centre et droite). L'activation de l'adénylate cyclase (à l'intervention des complexes β - γ dans l'exemple donné) permet la formation d'AMP cyclique (cAMP) qui active la protéine kinase A (en se liant aux sous-unités régulatrices et libérant les unités catalytiques). Celle-ci peut phosphoryler des enzymes (ce qui les active ou les inhibe, suivant l'enzyme considéré) et permet ainsi l'ouverture ou la fermeture de voies enzymatiques. La phospholipase C (activée par la sous-unité α dans l'exemple donné) libère l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃) à partir des phosphoinositides. Celui-ci provoque une libération de Ca²⁺ principalement à partir du réticulum endoplasmique, ce qui active la calmoduline (laquelle régule plusieurs activités enzymatiques) et la protéine kinase C, laquelle module également plusieurs activités enzymatiques. La protéine kinase C est également activée par le diacylglycérol (DAG) libéré par l'action de la phospholipase C. Tous ces effets sont très rapides, ont un caractère amplificateur (donnant une réponse de plusieurs ordres de grandeur supérieurs aux variations de concentrations du ligand du récepteur en cause) et sont rapidement réversibles. Outre des activités enzymatiques, les protéines phosphorylées par les protéines kinase peuvent aussi moduler la transcription de gènes (effets souvent plus lents et moins rapidement réversibles).

Figure 11: Récepteurs à tyrosine kinase: topologie et mode d'action

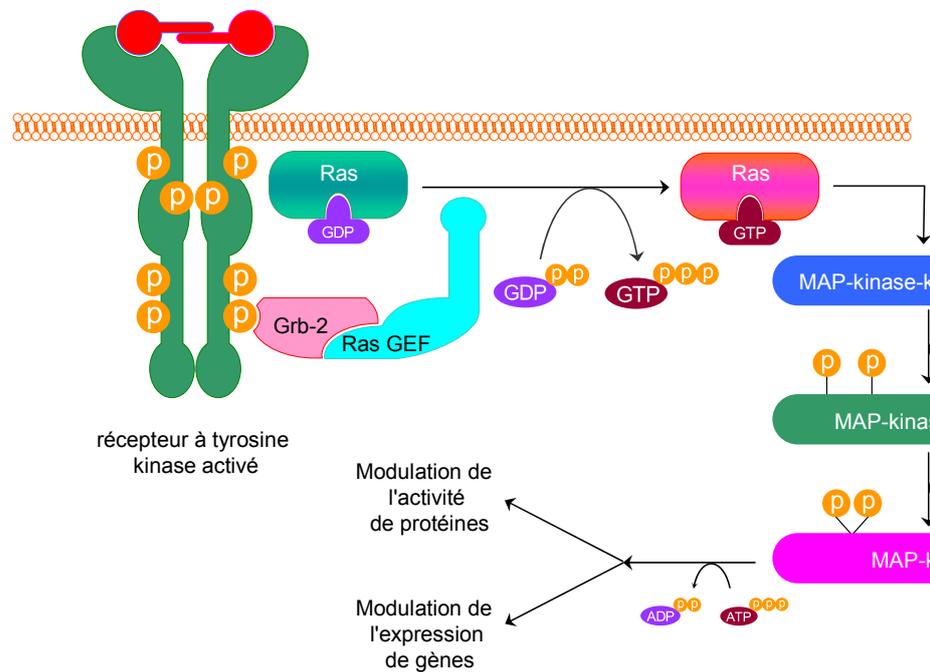
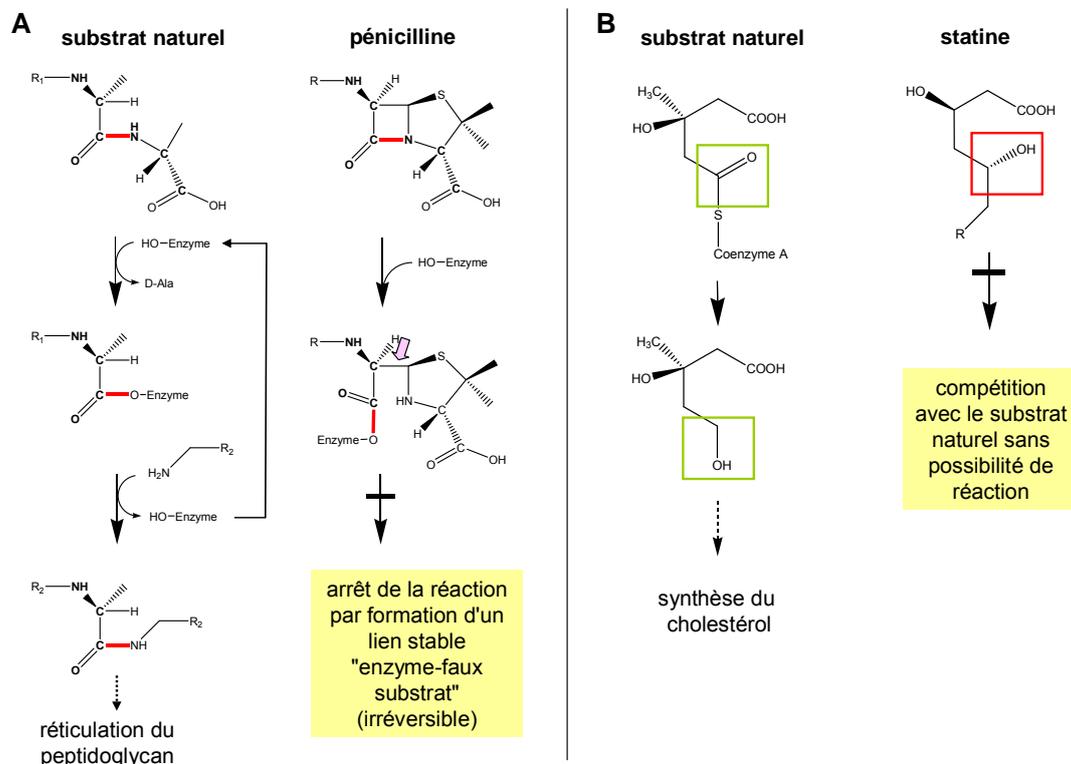


Figure 11: Récepteurs à tyrosine kinase: topologie et mode d'action (exem

Figure 11: Récepteurs à tyrosine kinase: topologie et mode d'action. Ces récepteurs sont des protéines transmembranaires qui se dimérisent (le plus souvent) lors de la liaison du ligand. Cette liaison entraîne la phosphorylation de résidus tyrosyl de la partie cytoplasmique du récepteur (par effet autocatalytique d'une activité de type tyrosine kinase, d'où le nom de ces récepteurs). Cette modification permet la liaison de protéines intermédiaires dites adaptatrices (Grb-2 sur le schéma [une protéine importante dans ce groupe est la protéine SH2) qui, dans l'exemple donné, sont capables ensuite d'activer la protéine Ras (un proto-concogène). Celle-ci phosphoryle et active une série de protéines (MAP [mitogen activated protein] kinases) qui, elles-mêmes iront activer des facteurs de transcription (modulant l'activité des gènes correspondants) ou d'autres protéines.

Note: plusieurs autres voies existent et les cascades de phosphorylations peuvent interagir avec des intermédiaires des voies d'activation des protéines G.

Figure 12: Inhibiteurs d'enzymes (irréversible [pénicilline] / réversible [statine])**Figure 12: Inhibiteurs d'enzymes (irréversible [pénicilline] / réversible [statine])****Figure 12: Médicaments agissant comme inhibiteurs d'enzyme.**

A: mode d'action de la pénicilline (et de toutes les β -lactames à action antibiotique). Le substrat naturel est le dipeptide D-Ala-D-Ala (attaché à une branche du peptidoglycan [R_1]) dont le lien peptidique (indiqué en gras et rouge) doit être scindé pour libérer le D-Ala terminal et permettre au 2^d D-Ala d'établir un lien amide avec l'amine latérale d'une lysine appartenant à une autre branche du peptidoglycan [R_2] afin d'obtenir la réticulation du peptidoglycan (constituant de la paroi bactérienne). Cette scission est assurée par une enzyme à sérine active (HO-Enzyme) qui scinde le lien peptidique en établissant un lien avec le 2^d D-Ala, lien qui est ensuite scindé pour permettre la liaison à l'amine latérale de la lysine (R_2) et la régénération de l'enzyme. La pénicilline mime ce lien D-Ala-D-Ala (observez la séquence NH-C-CO-NH-C-COOH commune aux deux structures). Le lien peptidique à scinder est rendu instable et donc réactionnel en raison du cycle à 4 pièces (β -lactame) dont il fait partie. Ceci favorise la première étape de la réaction (liaison covalente à l'enzyme). Mais la scission du lien peptidique ne permet pas la libération de l'enzyme car la molécule de pénicilline n'est pas scindée (voir le lien C-C situé au-dessus du lien peptidique [flèche rose]). Ceci empêche la libération de ce qui représenterait le D-Ala terminal et entraîne l'inhibition irréversible de l'enzyme. L'incapacité à construire le peptidoglycan entraîne, de façon secondaire, la mort de la bactérie.

B: mode d'action des statines. Le substrat naturel est le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A pour lequel le lien avec le coenzyme A doit être scindé et la fonction carboxylique correspondante réduite pour donner naissance à l'acide mévalonique (précurseur du cholestérol). Les statines sont des molécules qui,

toutes, miment le motif 3-hydroxy-glutaryl du substrat naturel (permettant la reconnaissance par l'enzyme) mais qui ne peuvent être ni scindées de ce qui mime le coenzyme A (R) ni réduite (car la fonction CO correspondante est déjà sous forme réduite (C-OH)). Cette inhibition est compétitive et réversible car elle n'entraîne pas la formation d'un lien stable entre faux substrat et enzyme. La pénicilline G et la mévasatine (dont sont dérivés toutes les β -lactames d'une part et les statines d'autre part) sont des produits naturels isolés respectivement de *Penicillium notatum* par A. Fleming pour la pénicilline et de *Penicillium citrinum* par E. Endo et M. Kuroda,).

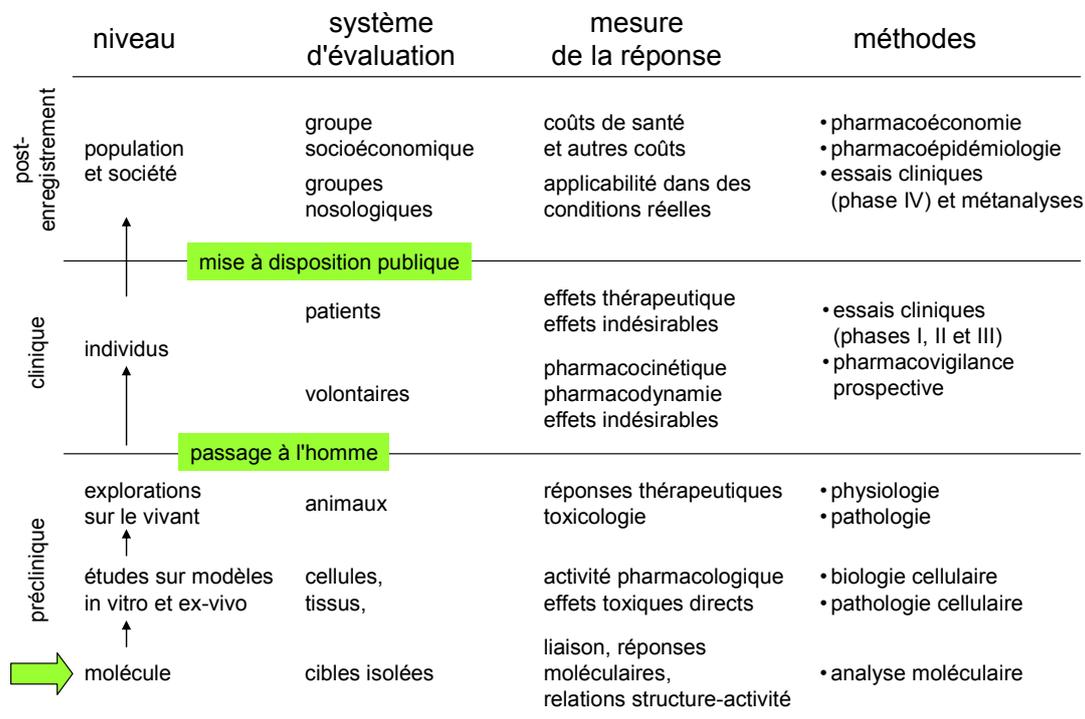
Figure 13: Etapes de l'analyse pharmacologique: de l'*in vitro* à l'hommeFigure 13: Etapes de l'analyse pharmacologique: de l'*in vitro* à l'homme

Figure 13: Etapes de l'analyse pharmacologique. Le départ est constitué par la mise à disposition des chercheurs d'une ou de plusieurs molécules (naturelles ou issues de la synthèse ou l'hémisynthèse chimique [phase de découverte]). L'analyse pharmacologique procède ensuite de façon ascendante de façon à assurer progressivement l'ensemble des connaissances utiles du candidat-médicament. Deux étapes déterminantes sont soulignées par les pavés verts, à savoir (i) le premier passage à l'homme et (ii) la mise à disposition du public (ou autorisation de mise sur le marché). Ces deux étapes, sujettes à des conditions légales strictes, permettent le passage du statut de substance chimique (ou biologique) à celui de médicament.

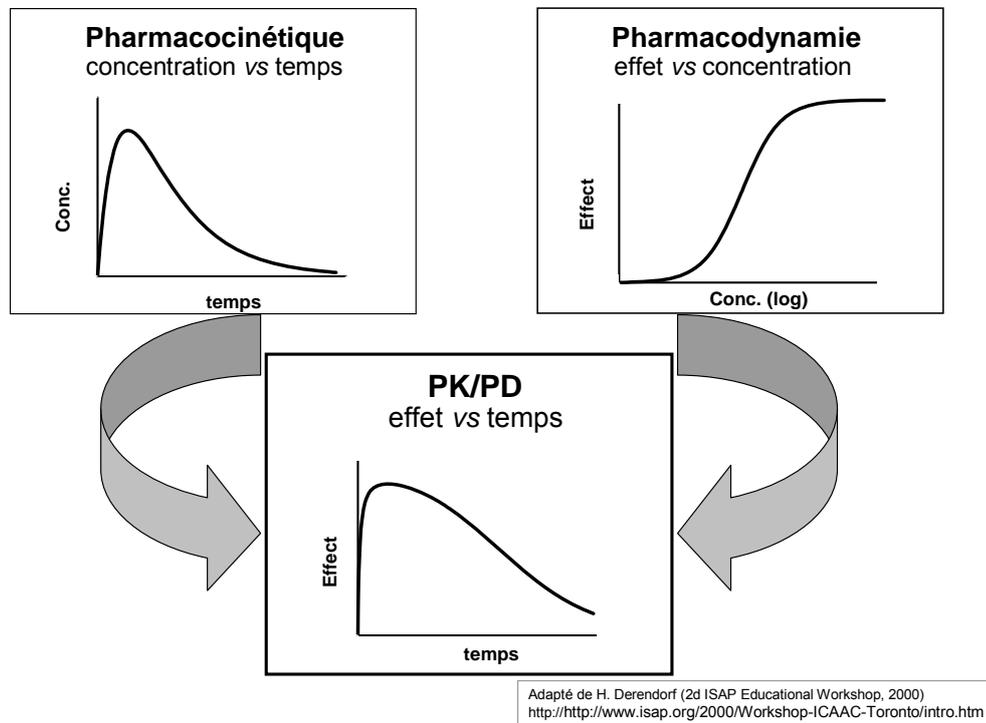
Figure 14: Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament**Figure 14:** Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament

Figure 14: Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament. Cette figure illustre la façon dont les propriétés pharmacocinétiques déterminent l'efficacité d'un médicament. Administré à l'homme, sa concentration présente une variation au cours du temps typiquement représentée par une concentration pic, une vitesse d'élimination et une concentration "vallée" (graphique de gauche). Son activité est liée à sa concentration suivant la loi d'action des masses (et suit une relation sigmoïdale en fonction de la concentration; graphique de droite). L'activité dépendra de la combinaison de ces deux relations, et déterminera ce que le thérapeute attendra (activité au cours du temps, c.à.d. la combinaison pharmacocinétique /pharmacodynamie [PK/PD]).

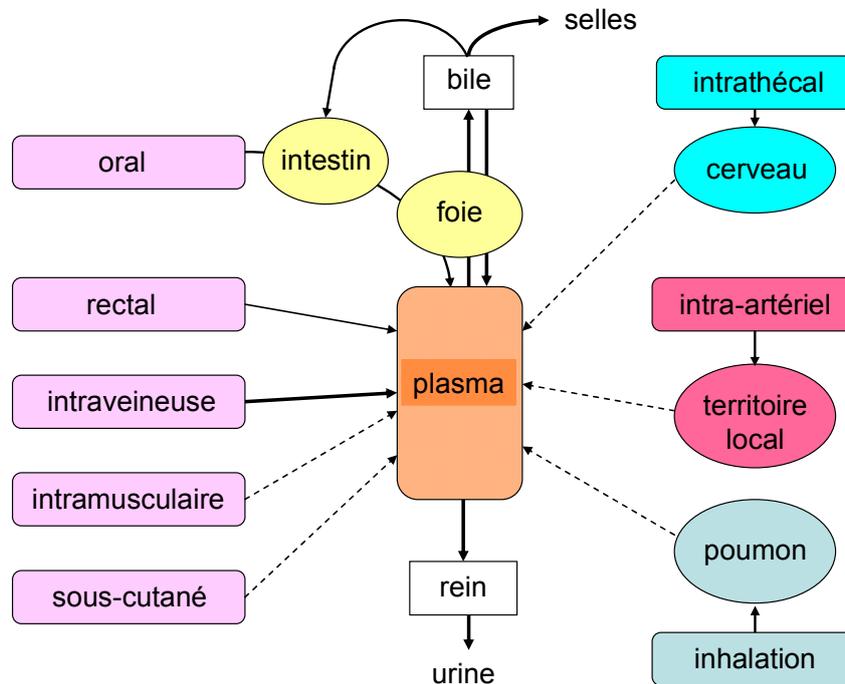
Figure 15: Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments**Figure 15:** Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments

Figure 15: Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments.

Gauche: voies d'administration les plus fréquentes; la voie orale est souvent préférée mais impose le passage par l'estomac puis l'intestin (barrière potentielle de résorption) et le foie (possibilité de métabolisme [effet de premier passage]); la voie rectale permet d'éviter le foie car les veines correspondantes se dirigent vers la circulation générale; la voie intraveineuse assure une biodisponibilité parfaite mais peut poser problème pour des administrations répétées et/ou hors du milieu hospitalier; les voies intramusculaire et sous-cutanée sont bien adaptées aux produits ne pouvant pas suivre la voie orale et devant être administrés de façon chronique et/ou hors du milieu hospitalier mais la résorption est difficile à contrôler.

Droite: voies spécialisées permettant d'obtenir une concentration locale élevée avec une faible diffusion vers le plasma (utile pour maximiser les effets locaux et minimiser les effets généraux).

Centre: voies d'élimination principales; haut: voie hépatique avec élimination vers le système digestif (mais possibilité de résorption et de cycle entéro-hépatique); bas: élimination rénale (cette élimination n'est souvent possible qu'après métabolisation par le foie afin d'augmenter l'hydrosolubilité du médicament).

Figure 16: Les deux phases du métabolisme des médicaments (exemples)

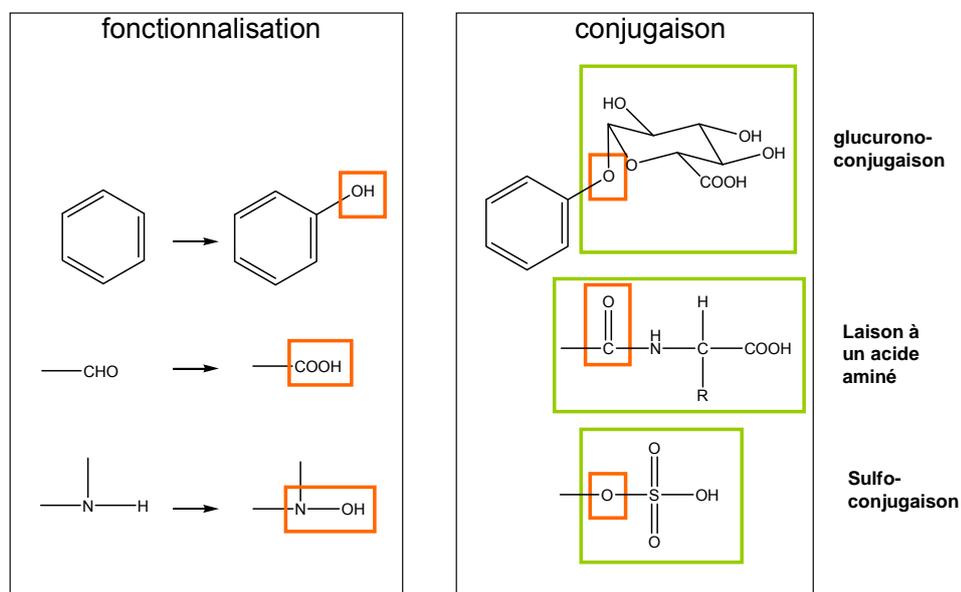


Figure 16: Les deux phases du métabolisme des médicaments

Figure 16: Les deux phases du métabolisme des médicaments (exemples). La première phase (gauche) consiste en des réactions de fonctionnalisation permettant de faire apparaître sur la molécule des fonctions qui permettront ensuite d'obtenir des dérivés éliminables. Beaucoup de molécules médicamenteuses sont intrinsèquement peut susceptibles de dégradation (un élément souvent important dans leur sélection) et relativement hydrophobes (ce qui permet une bonne diffusion dans les tissus). Ces molécules peuvent cependant être modifiées par les systèmes de détoxication du foie et d'autres tissus (fonctionnalisation). Cette étape est illustrée par l'hydroxylation d'un noyau aromatique, l'oxydation d'un alcool ou celle d'une amine secondaire. La fonction ainsi créée permet ensuite la liaison avec une molécule polaire (acide glucuronique, acide aminé, sulfate), ce qui augmente la solubilité de la molécule et permet son élimination rénale.

Note: de nombreuses autres réactions sont possibles, mais toutes permettent une augmentation de l'élimination de la substance par les voies naturelles. Ce métabolisme affecte de nombreuses substances étrangères à l'organisme (d'où le nom de métabolisme des xénobiotiques). Il affecte aussi des constituants endogènes et on peut penser que les composés exogènes (y compris les médicaments) sont des substrats opportunistes de ce qui constitue un mécanisme général d'élimination de substances potentiellement toxiques.

Figure 17: Profil de concentration sérique d'un médicament: influence du volume de distribution et de la demi-vie

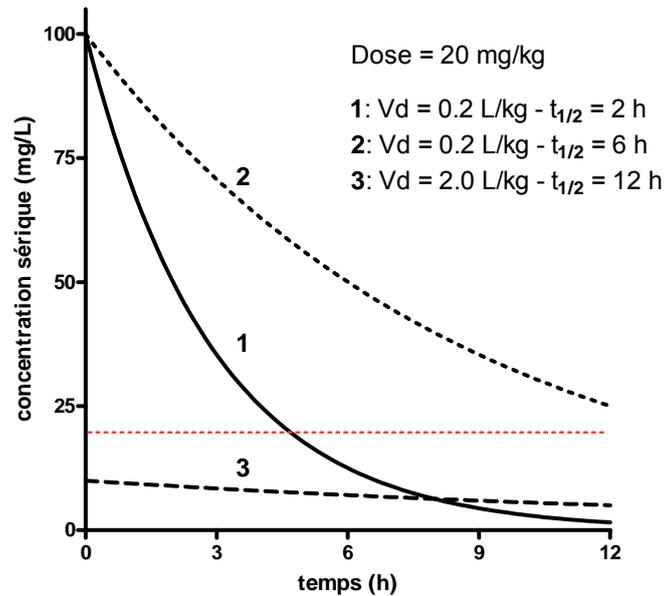


Figure 17: Profil de concentration sérique d'un médicament: influence du volume de distribution et de la demi-vie

Figure 17: Profil de concentration sérique d'un médicament: influence du volume de distribution et de la demi-vie. Le modèle présenté est celui d'une même dose mais envisage (i) un médicament à courte demi-vie et faible volume de distribution (1), (ii) le même médicament mais à durée de vie prolongée par retard à l'élimination (2), (iii) un médicament à grand volume de distribution et à demi-vie encore plus longue (3). On voit que si les taux sériques initiaux de (1) et (2) sont semblables, la maintenance d'un taux sérique supérieur à un seuil arbitraire (20 mg/L; ligne horizontale rouge pointillée) est très différente (le modèle envisage uniquement la concentration totale; il est possible que seule la concentration libre soit efficace, ce qui n'est pas envisagé dans ce modèle). Par contre, le médicament à volume de distribution important et demi-vie longue (3) n'atteint qu'une concentration sérique initiale faible, mais ce taux se maintient de façon prolongée.

Note: le modèle envisage une administration intraveineuse rapide; une administration orale se

traduira par un retard de l'apparition du taux sérique maximal et une diminution de ce taux en fonction de la demi-vie du médicament.

Figure 18: Elimination d'un médicament dans le cas d'un compartiment profond.

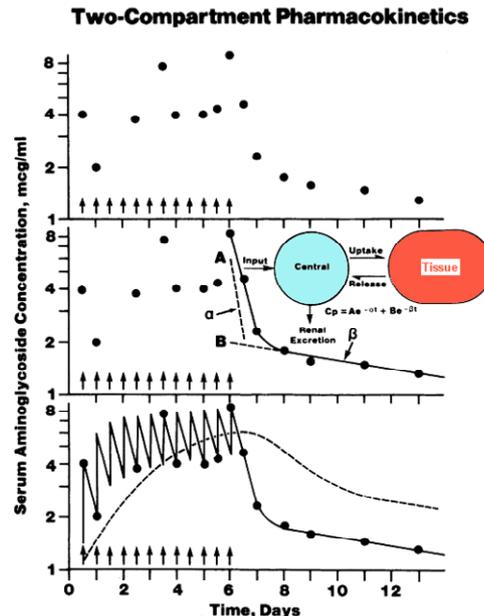


FIG. 1. Protocol for patient studies and data analysis, including peak and trough serum concentrations during multiple-dose therapy, the two-compartment open model used to fit the washout data in the center frame, and the fitted serum concentrations as a solid line in the bottom frame. Also shown is the simulated peripheral compartment uptake amount as a dashed line (scale, $\times 10$).

Figure 18: Elimination d'un médicament en cas de compartiment profond (aminoglycosides)

Figure 18: Elimination d'un médicament dans le cas d'un compartiment profond. Cette figure reprend l'exemple historique des aminoglycosides. Ces antibiotiques ont une distribution essentiellement extracellulaire et la majeure partie de la dose administrée est éliminée par filtration glomérulaire (demi-vie de 2 h environ). Une faible proportion, cependant, est captée par le rein et constitue le compartiment profond d'où l'antibiotique sera libéré lentement. Le graphique montre le profil brut de la mesure des taux sériques après administration répétée sur 6 jours suivi d'un décours pendant les 8 jours suivants. Les graphiques du milieu et du bas présentent l'interprétation de ces données en termes de compartiment central (sérum) et tissulaire (rein) et expliquent la persistance de taux sériques faibles mais prolongés dus à la libération progressive du médicament depuis le compartiment profond.

Reproduit (et adapté légèrement) de French *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981;19:147-152 (avec permission)

Figure 19: Mécanisme de la toxicité hépatique du paracétamol (illustration de 3 concepts importants en toxicologie des médicaments)

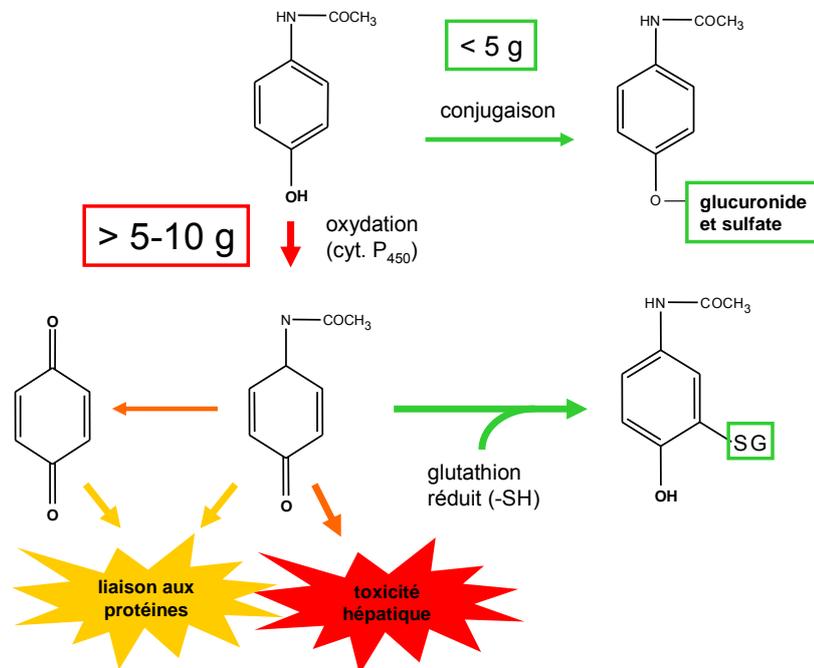


Figure 19: Mécanisme de toxicité du paracétamol

Figure 19: Mécanisme de la toxicité hépatique du paracétamol. La figure illustre plusieurs concepts importants à propos de la toxicité des médicaments.

1. Importance de la dose: à dose inférieure à 5 g (adulte), l'essentiel du médicament est éliminé par conjugaison à l'acide glucuronique ou au sulfate (la présence d'une fonction –OH libre permet cette métabolisation de phase 2 sans qu'il soit nécessaire de fonctionnaliser le médicament) et aucune toxicité n'est observée; par contre, au-delà de cette dose, le médicament peut emprunter la voie de l'oxydation (médiée par le cytochrome P₄₅₀) ce qui conduit à la formation d'une benzoquinone toxique pour le foie et capable, lui-même ainsi que son dérivé diquinonique, de se lier aux protéines.

2. métabolisme pouvant mener à la détoxification mais aussi à la production de toxiques: les réactions de conjugaison protègent contre la toxicité; par ailleurs, si la benzoquinone est formée, il existe également une voie de détoxification par réduction grâce à la présence de glutathion réduit (molécule possédant une fonction –

SH libre; celle-ci est cependant en quantités limitées et ne permet donc la métabolisation que de quantités limitées; par contre, la voie d'oxydation qui, pour de nombreux médicaments permet leur fonctionnalisation et donc leur détoxification, peut également contribuer à former un produit toxique.

3. possibilité d'antidote: en cas de surdosage par le paracétamol, il est possible de protéger le patient par l'administration de doses élevées de N-acétyl-cystéine, car ce produit peut agir comme le glutathion réduit (l'antidote agit donc en stimulant la voie naturelle de détoxification).

Figure 20: Cinétique d'élimination de bactéries par un antibiotique et illustration de la re-croissance liée à la résistance et la tolérance

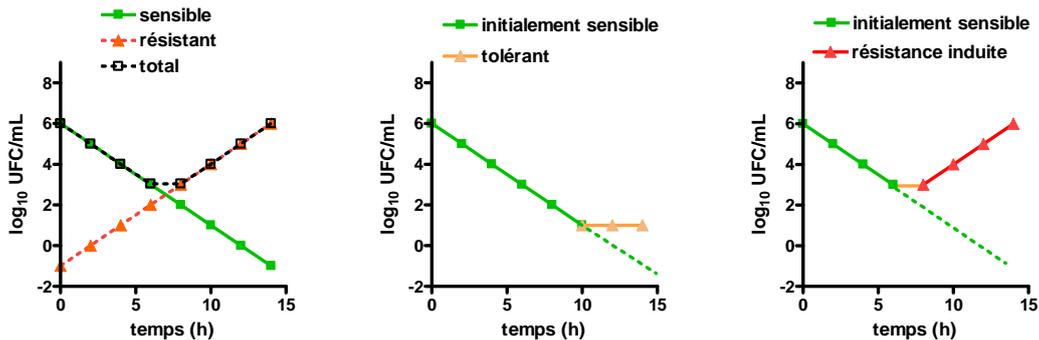


Figure 20: Cinétique d'élimination des bactéries et importance de la résistance, de la tolérance et de la résistance induite

Figure 20: Cinétique d'élimination de bactéries par un antibiotique bactéricide et impact de la résistance et de la tolérance. Illustration d'observations faites in vitro (bouillon de culture; l'ordonnée indique le nombre de bactéries vivantes [UFC: unités formant colonies; l'échelle est logarithmique] et l'abscisse le temps d'exposition à une concentration efficace). Le graphique de gauche montre l'effet attendu vis-à-vis d'une population de bactéries sensibles (en vert). On voit que l'élimination de l'agent infectieux ne se produit que progressivement, ce qui illustre l'importance de la mise en place d'une thérapie efficace dans les délais les plus courts possibles (dans le cas d'un antibiotique bactériostatique, il n'y a pas de réduction de l'inoculum, et son élimination in vivo sera donc entièrement dépendante des défenses de l'hôte). Ce même graphique montre que la présence d'une sous-population résistante, même en très faible quantité [1 pour 7 millions dans l'exemple montré] peut mener à un remplacement complet de la population initiale en quelques heures. Le graphique du centre illustre le phénomène de tolérance qui consiste en ce qu'une fraction de l'inoculum devient apparemment insensible à l'antibiotique (mécanismes complexes et encore souvent mal compris), ce qui entraînera une persistance de l'infection. Le graphique de droite illustre le phénomène de résistance induite dans une population sensible par la présence de l'antibiotique (nombreux mécanismes en cause; cette induction peut être passagère ou stable). Ces phénomènes, rencontrés avec la plupart des agents chimiothérapeutiques, expliquent certaines des difficultés rencontrées pour l'éradication des agents infectieux ou des cellules cancéreuses.

Figure 21: Principaux mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

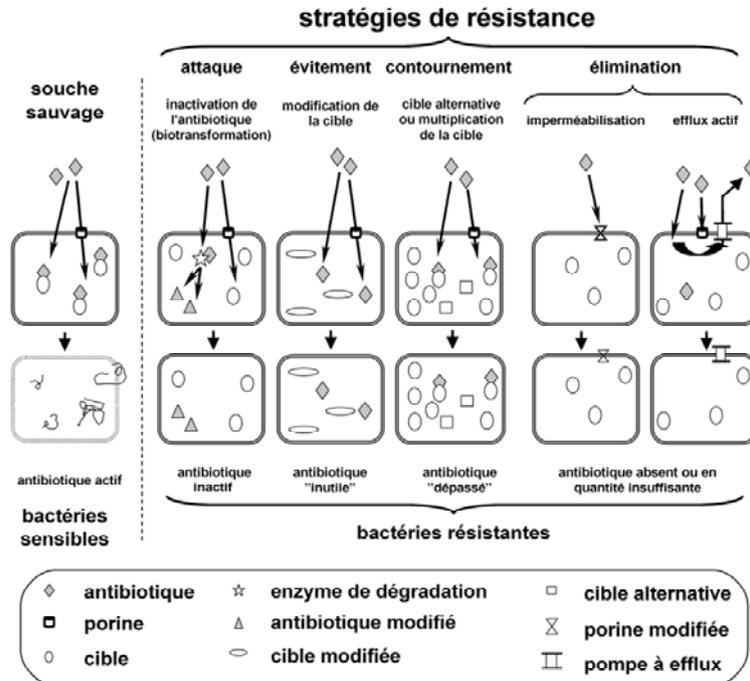


Figure 21: Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques

Figure 21: Principaux mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. Ces mécanismes sont fréquemment destinés à permettre la survie de la bactérie dans les environnements naturels. Leur expression à haut niveau dans des organismes pathogènes est souvent le résultat d'une sélection sous la pression des antibiotiques eux-mêmes (ceux-ci apparaissent donc comme des substrats opportunistes des mécanismes en cause).