

Pharmacologie générale: une vue d'ensemble

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



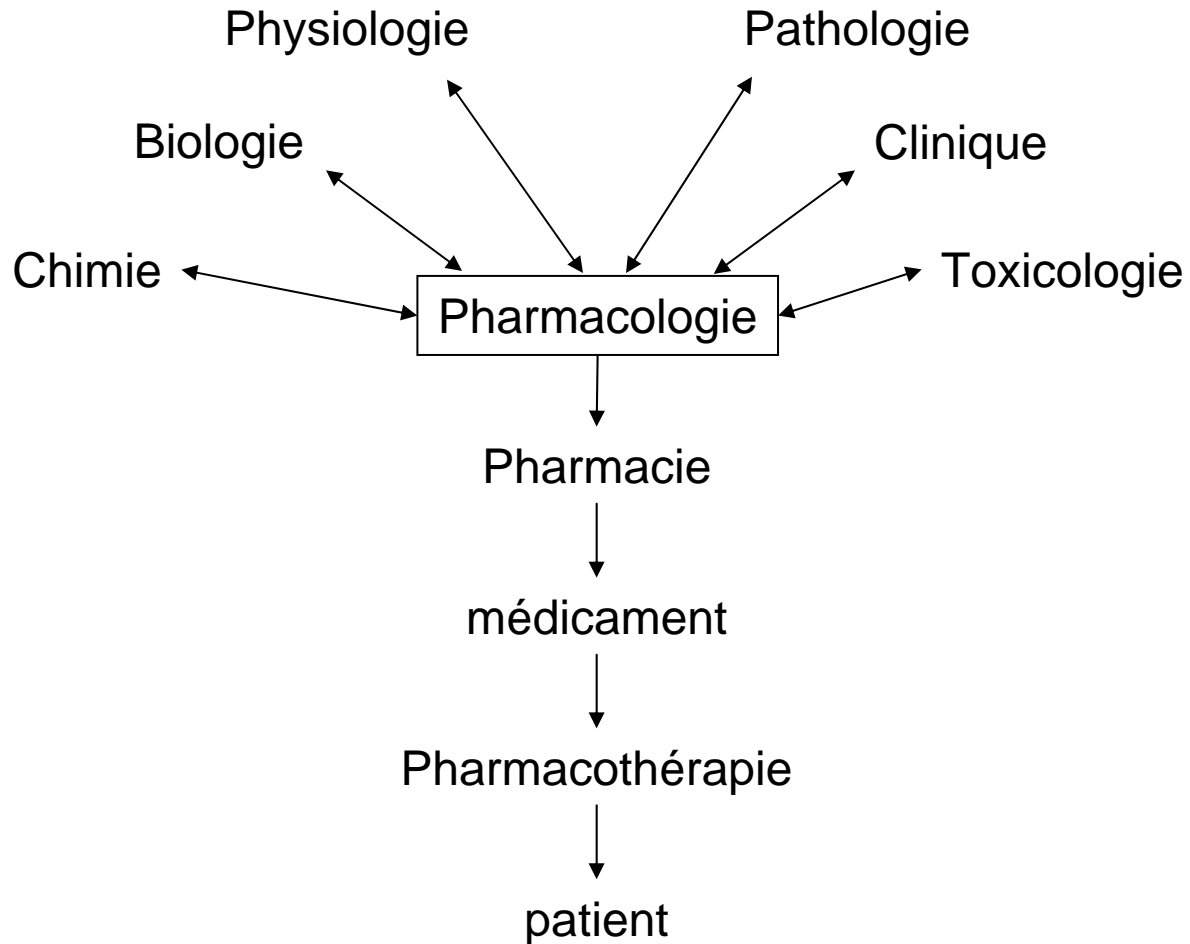


Figure 1: Place de la pharmacologie en thérapeutique et relation avec les sciences biologiques et médicales.

La pharmacologie et ses subdivisions

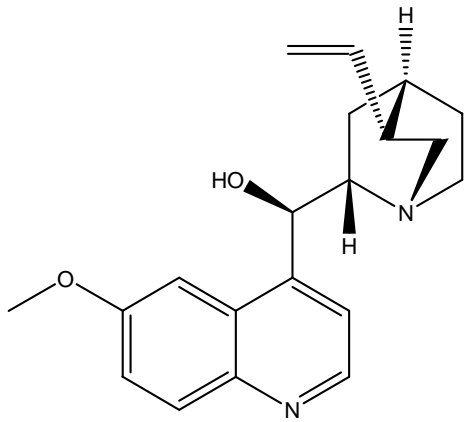
Pharmacologie générale - Pharmacologie spéciale

- La **pharmacologie générale** s'intéresse aux principes généraux qui gouvernent les interactions entre les médicaments et les organismes vivants.
- La **pharmacologie spéciale** étudie ces interactions de manière systématique dans le cas de chaque classe de médicament.

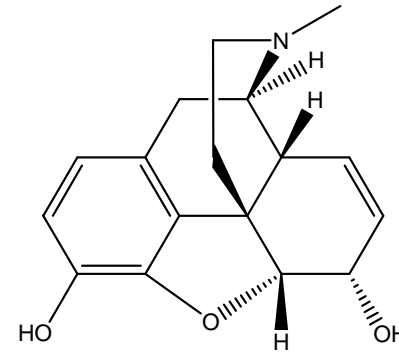
Trois orientations principales en Pharmacologie:

- la **Pharmacodynamie**: l'action des médicaments sur l'organisme et mécanisme.
- la **Pharmacocinétique**: l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion des médicaments
- la **Pharmacothérapie**: l'utilisation des médicaments en thérapeutique

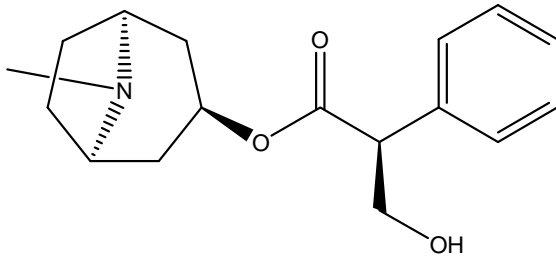
quinine



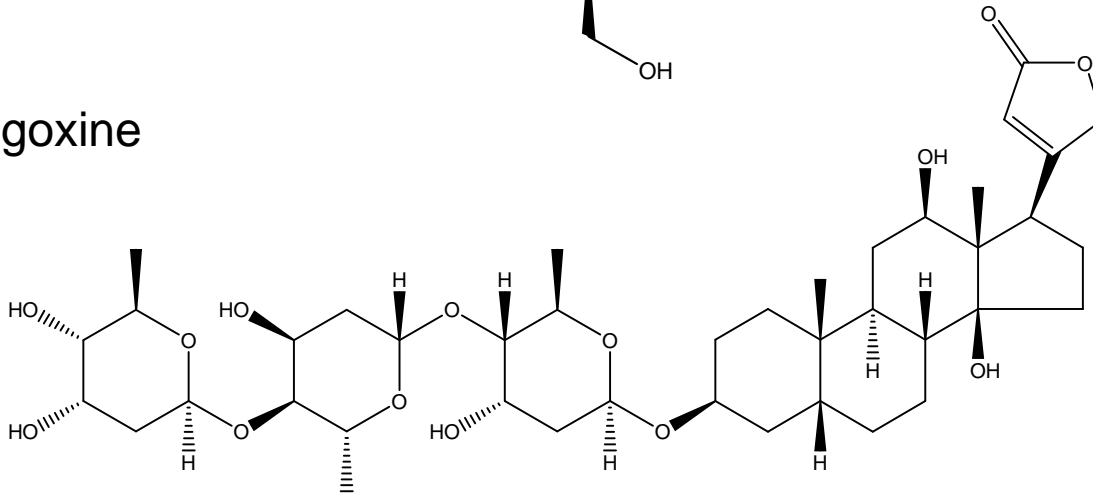
morphine



atropine *



digoxine



D-tubocurarine

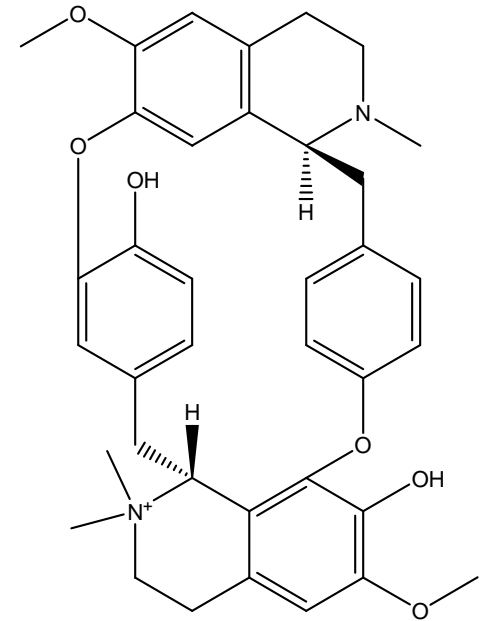


Figure 2: Structures chimiques de principes actifs d'origine naturelle et doués d'activité(s) pharmacologique(s) majeure(s).

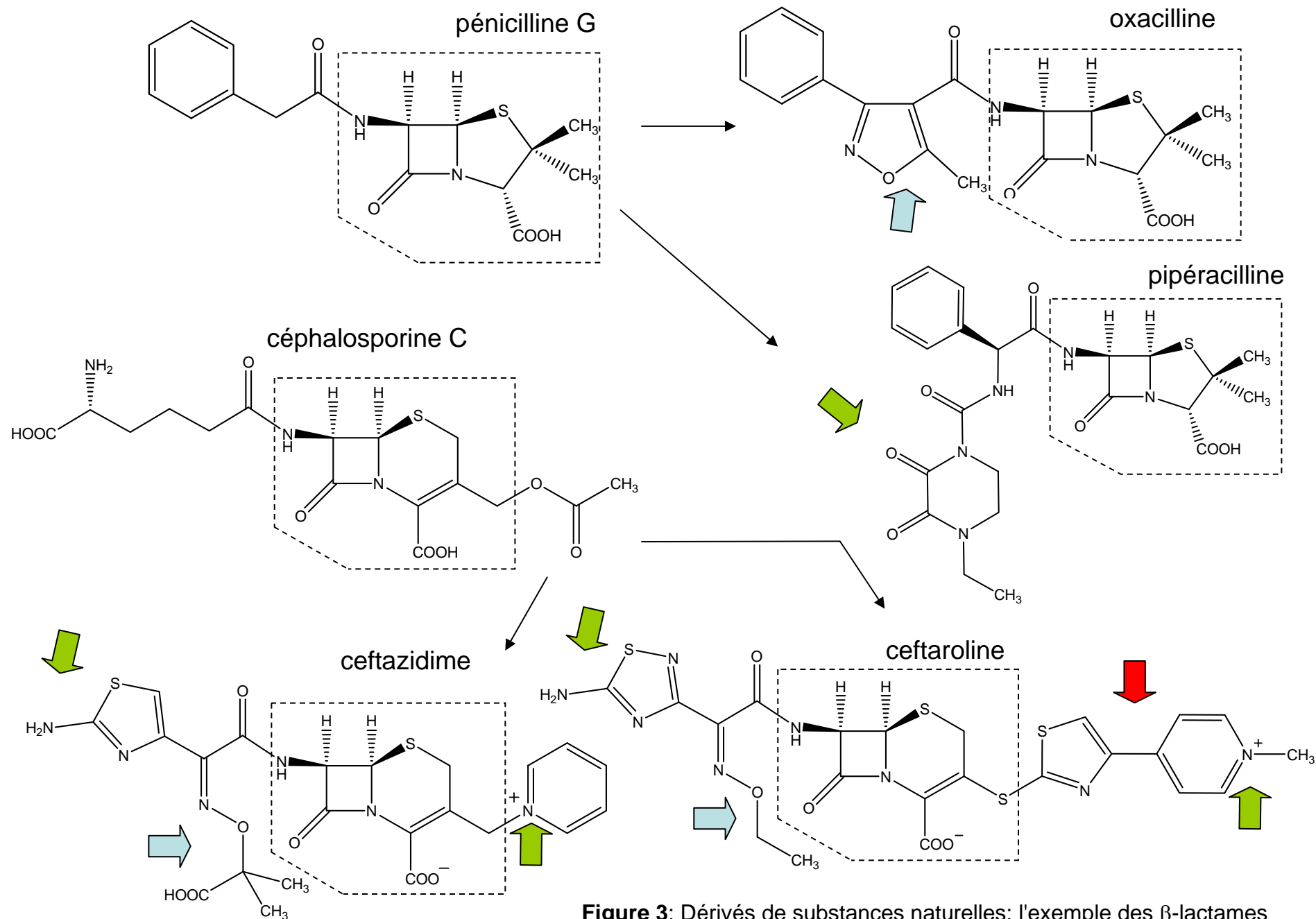


Figure 3: Dérivés de substances naturelles: l'exemple des β -lactames

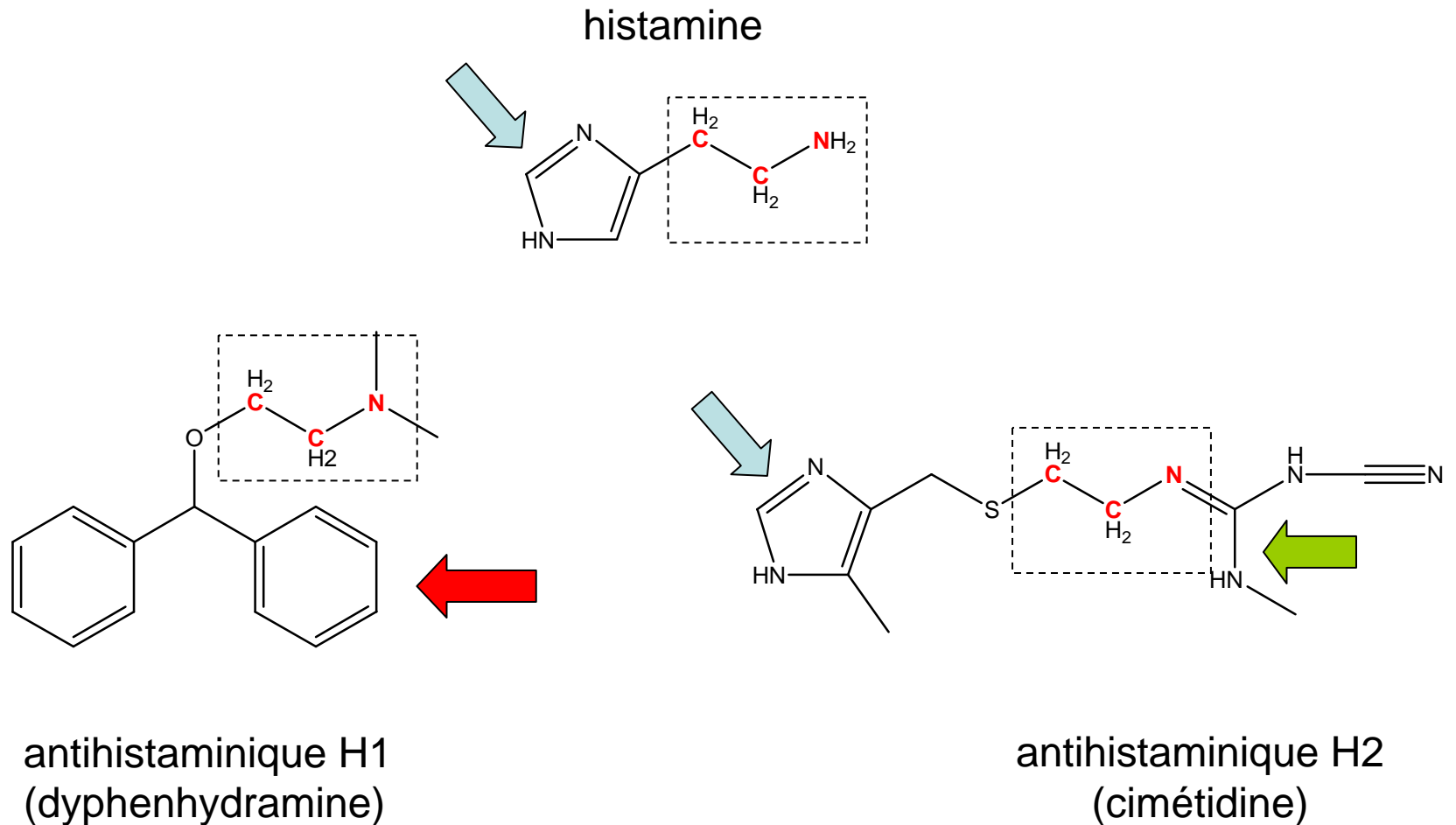


Figure 4: De l'histamine vers deux grandes classes de médicaments, les antihistaminiques H1 (antiallergiques) et H2 (antisécrétoires gastriques). Exemple d'application de la chimie médicinale au départ d'une molécule de synthèse (histamine) qui s'est révélée, par la suite, être également une substance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

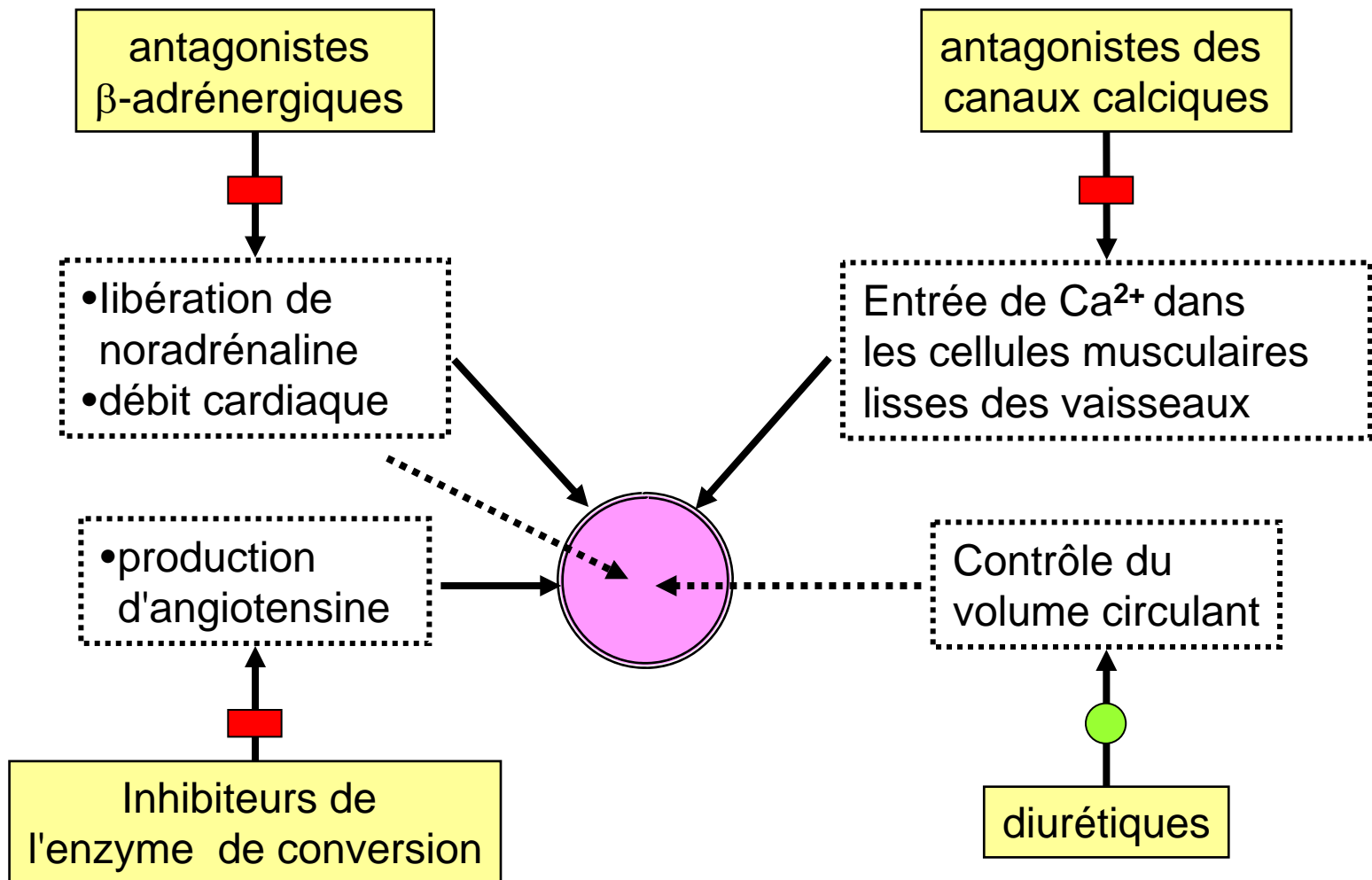


Figure 5: Impact des connaissances physiopathologiques dans le développement des médicaments anti-hypertenseurs.

Principales cibles des médicaments et exemples de médicaments

| 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 -glucosidase recombinante (enzyme) | hydrolyse des glucosides non dégradés | maladie de Gaucher (déficience en glucosidase) |

^a dans les conditions d'usage clinique

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

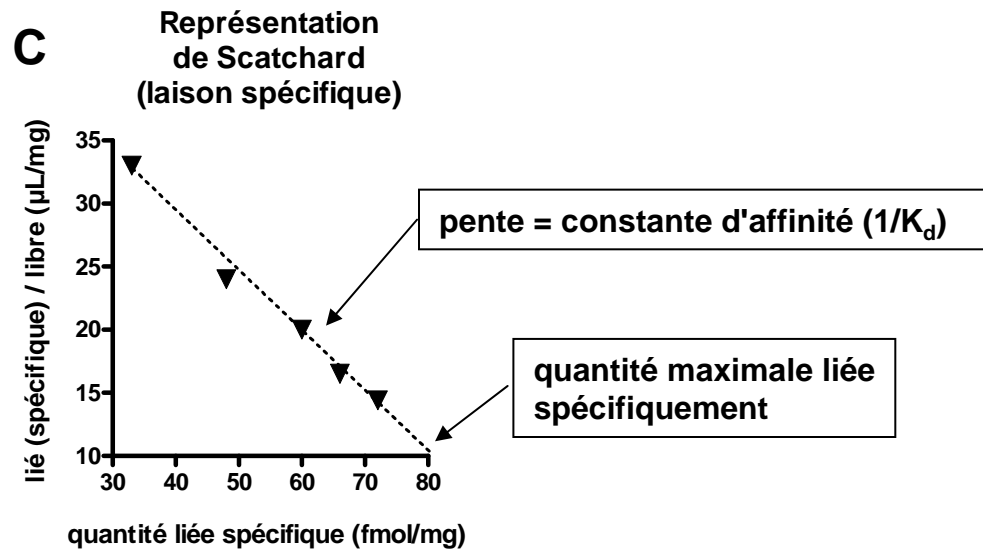
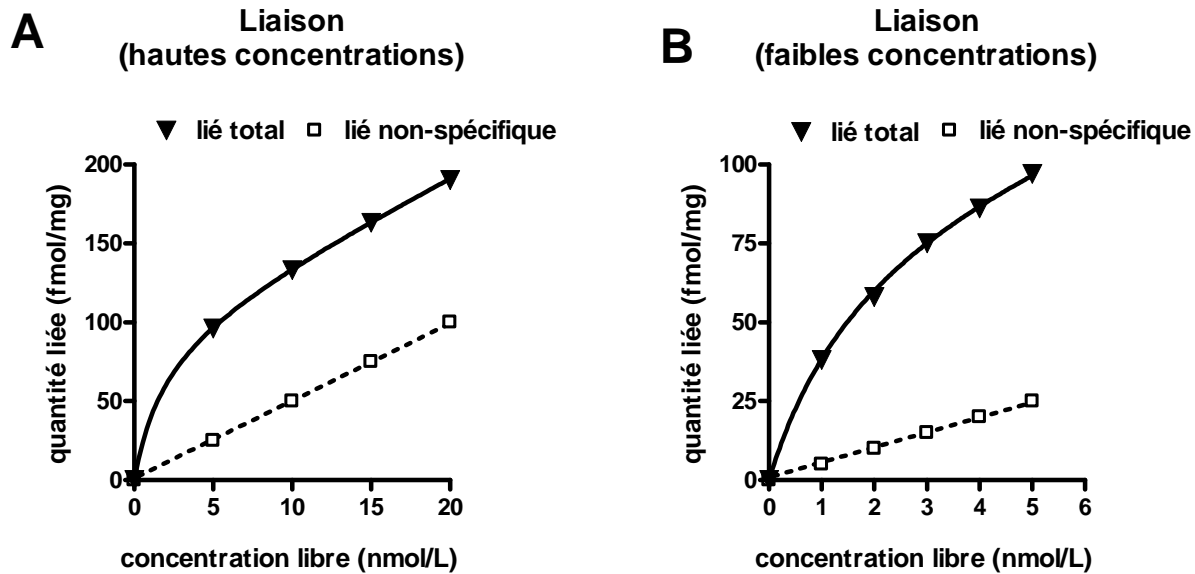


Figure 6: Etude de la liaison d'un ligand à son récepteur.

Exemples de récepteurs

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 ($\alpha_{1,7}$; $\beta_{1,4}$) (canaux ioniques) | tubocurarine ^c (myorelaxant) |
| | | muscarine ^c | récepteurs M1-M5 (protéines G) | thiotropium (bronchodilatateur) |
| Adrénergique | noradrénaline > adrénaline | metaraminol | α -adrénorécepteurs ($\alpha_{1,2}$) (protéines G) | prazosine (hypotenseur) |
| | adrénaline > noradrénaline | isoprénaline | β -adrénorécepteurs ($\beta_{1,3}$) (protéines G) | propranolol (hypotenseur) |
| Sérotoninergique | sérotonine (5-hydroxytryptamine) | bupirone | récepteur 5HT _{1A} (↓ AMPc) | ergotamine ^{c,d} (anti-migraine) |
| | | sumatriptan | récepteur 5HT _{1D} (↓ AMPc) | ergotamine ^{c,d} (antimigraine) |
| | | 2-methyl-5-hydroxytryptamine | récepteur 5HT ₃ (canal ionique) | ondansetron (anti-nauséeux) |
| Histaminergique | histamine | betahistine | récepteur H1 (↗ IP3) | cetirizine (anti-allergique) |
| | | impromidine | récepteur H2 (↗ AMPc) | ranitidine (anti-ulcéreux) |

^a ligand non-endogène ayant contribué à la découverte de sous-récepteurs

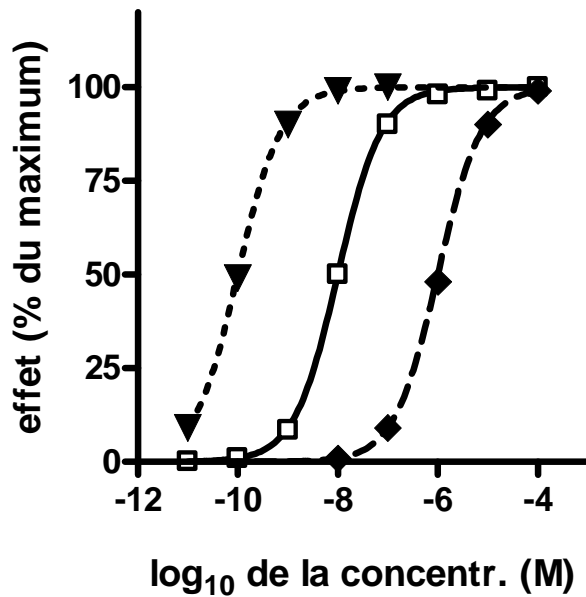
^b sous-récepteurs principaux mis en évidence par les techniques modernes de biologie moléculaire

^c produit naturel

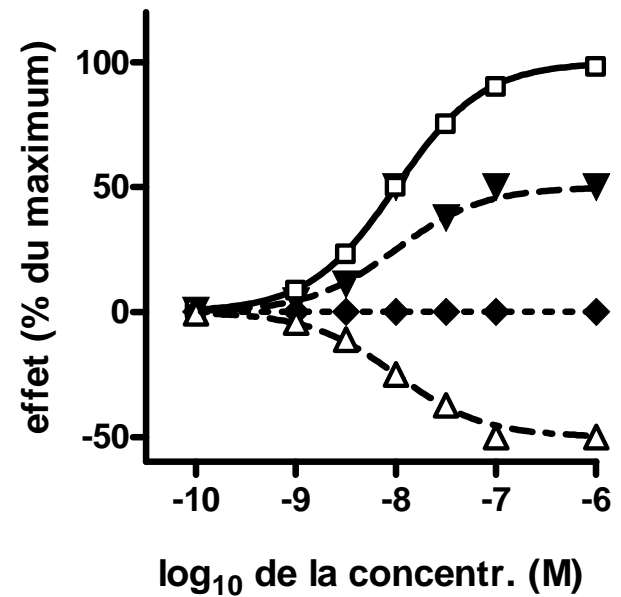
^d antagoniste et agoniste partiel des récepteurs 5HT₁ (produit naturel, l'ergotamine montre peu de spécificité).

A**Agonisme**

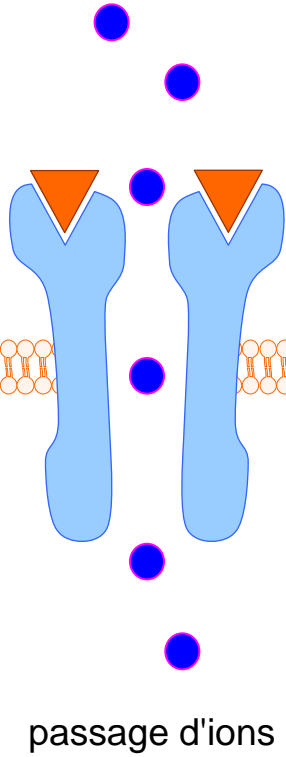
- ligand naturel ◆ agoniste moins puissant
 ▼ agoniste plus puissant

**B****Agonisme partiel -- Antagonisme
Agonisme inverse**

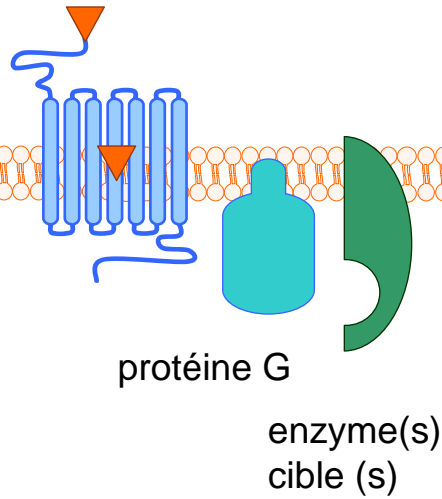
- ligand naturel ◆ antagoniste
 ▼ agoniste partiel △ agoniste inverse

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

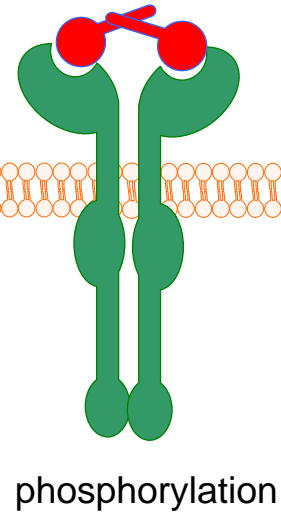
récepteurs ionotropiques



récepteurs couplés aux protéines G



Récepteurs liés aux kinases



Récepteurs nucléaires

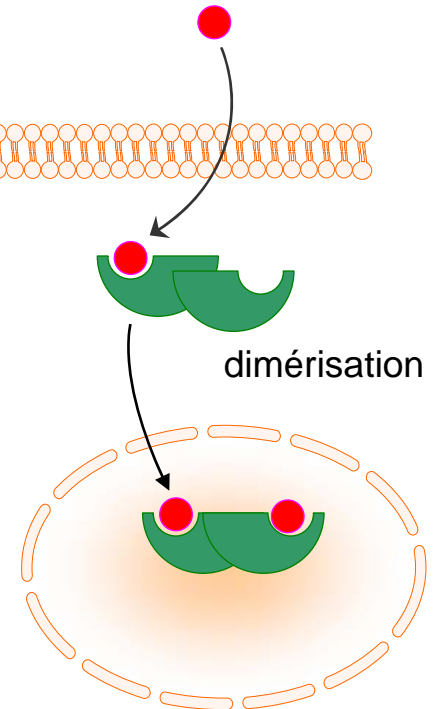


Figure 8: Types de récepteurs

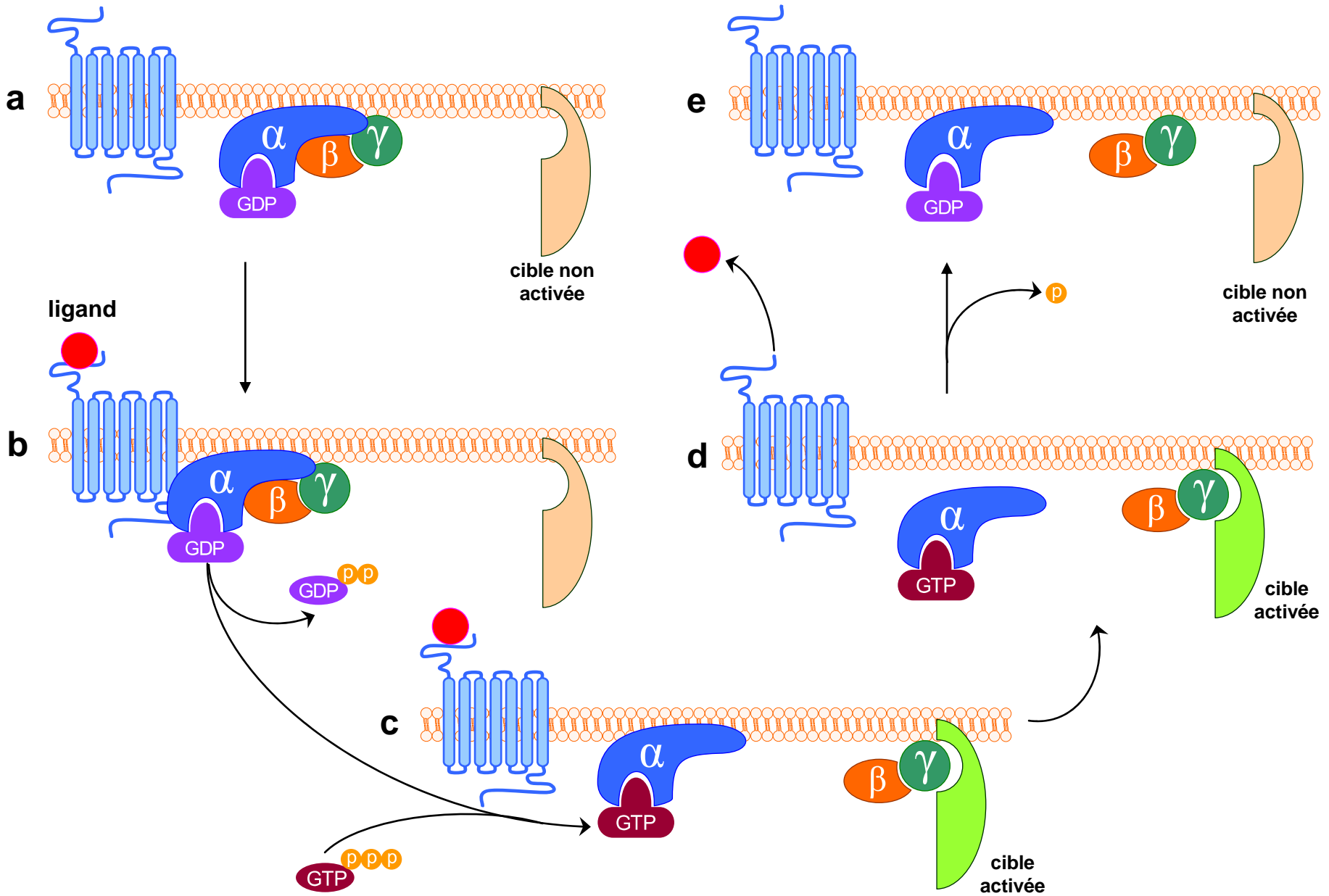


Figure 9: Mode d'action des protéines G

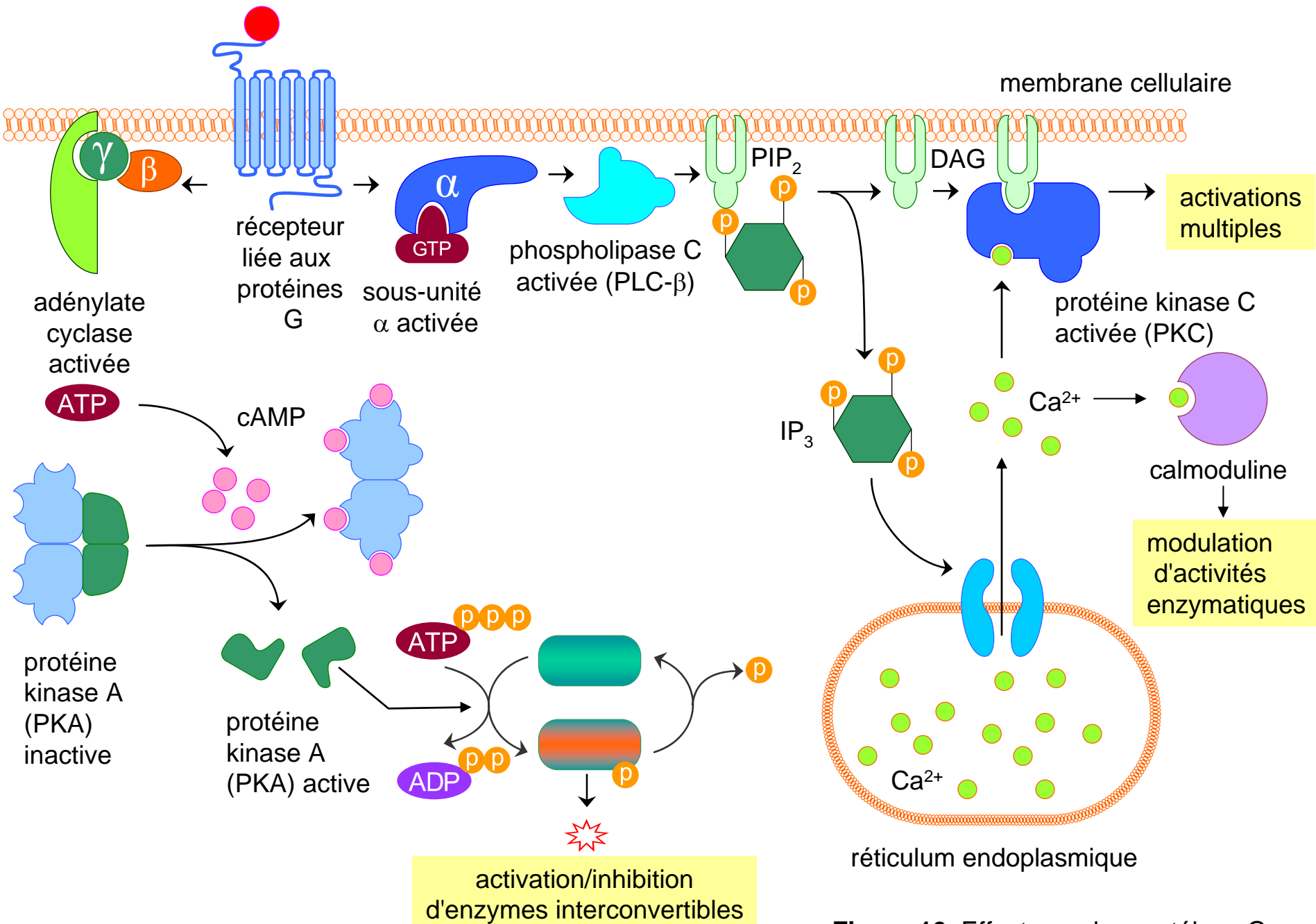


Figure 10: Effecteurs des protéines G

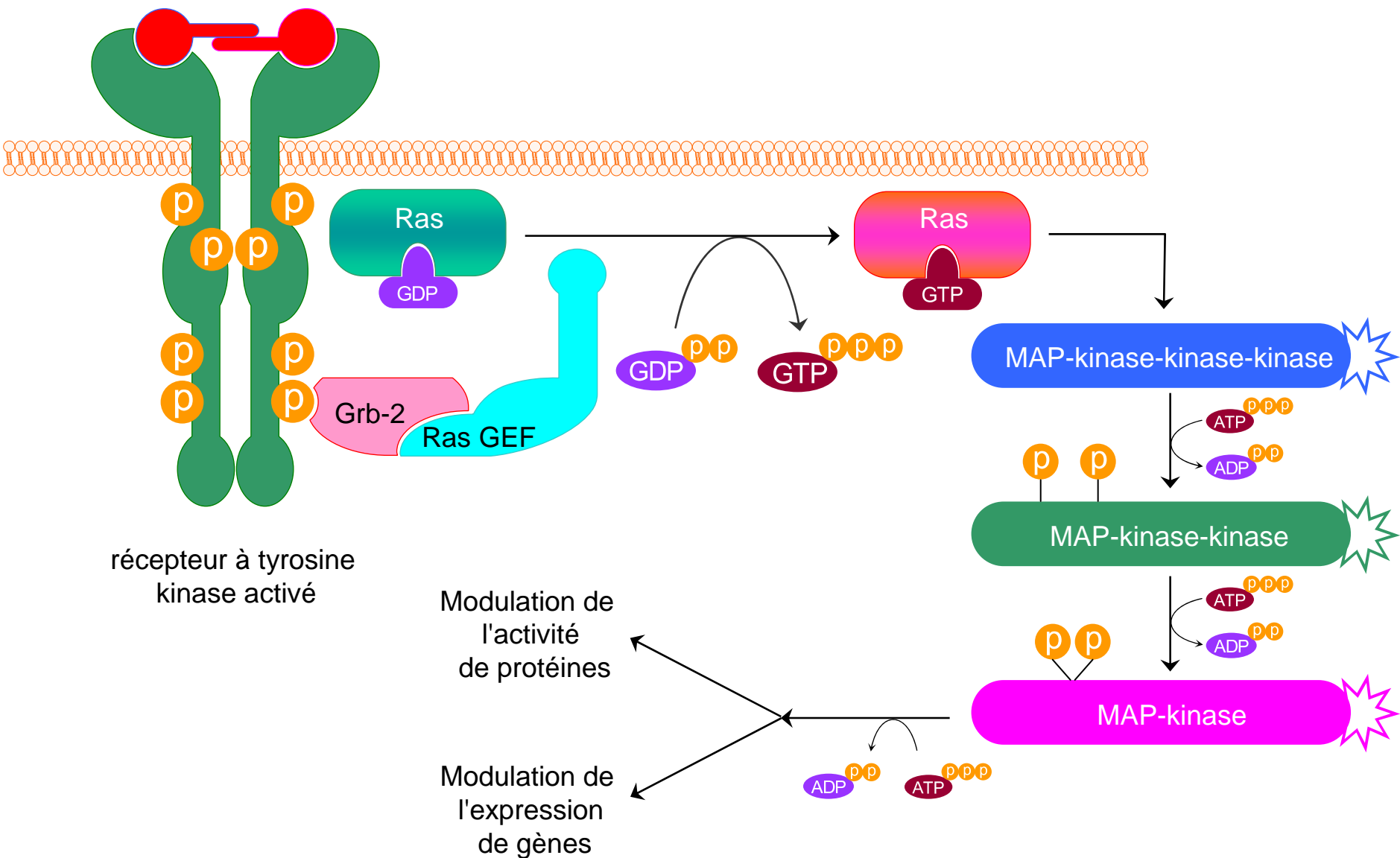
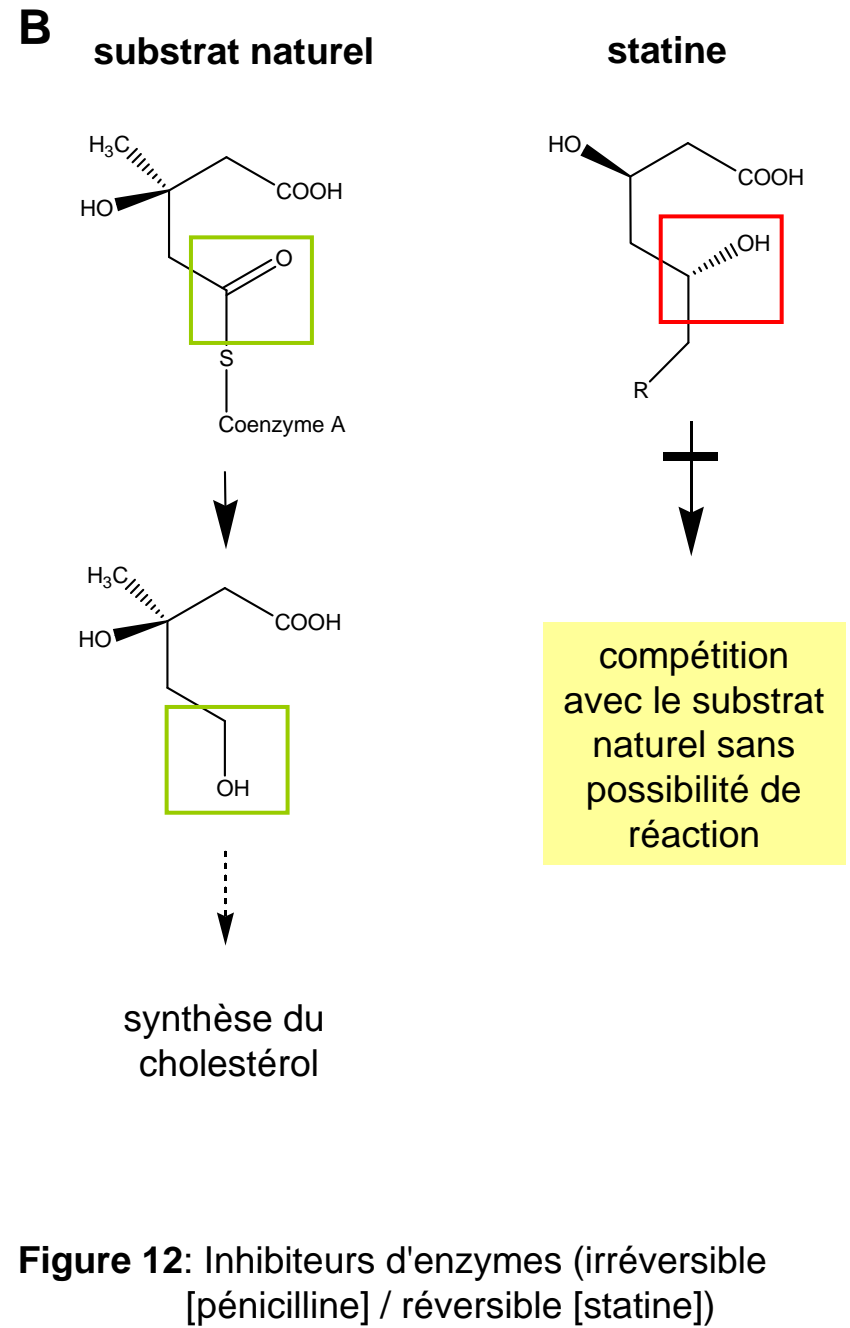
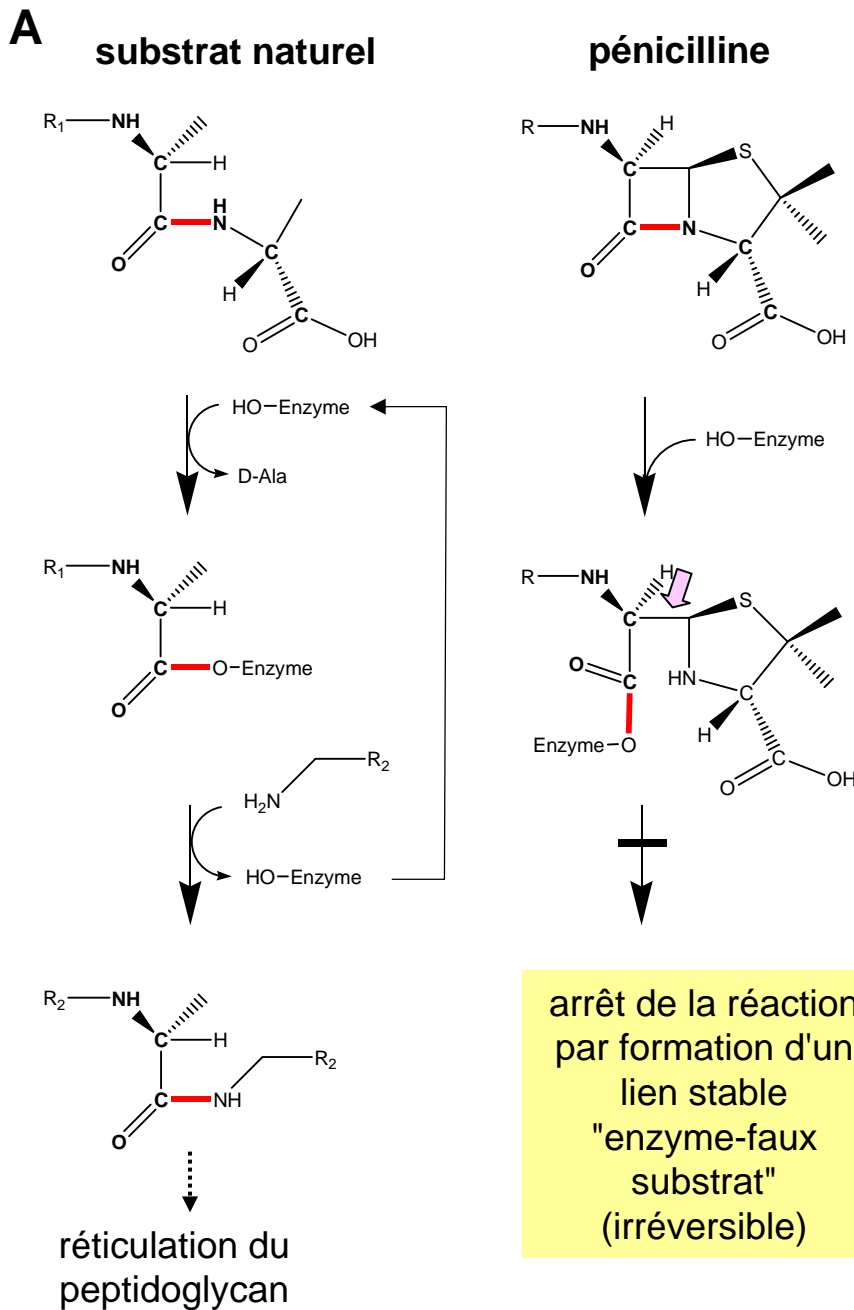


Figure 11: Récepteurs à tyrosine kinase: topologie et mode d'action (exemple)



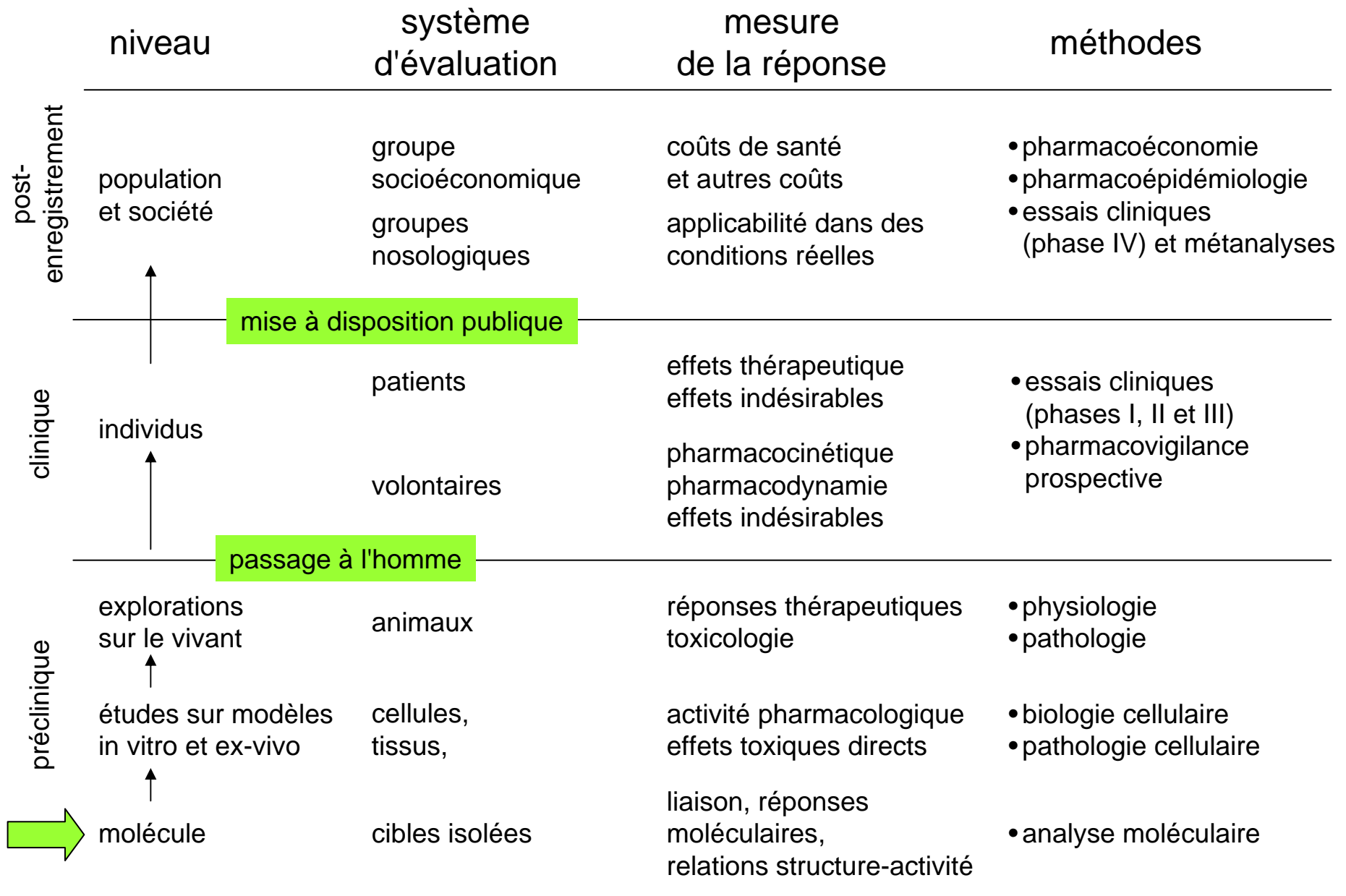
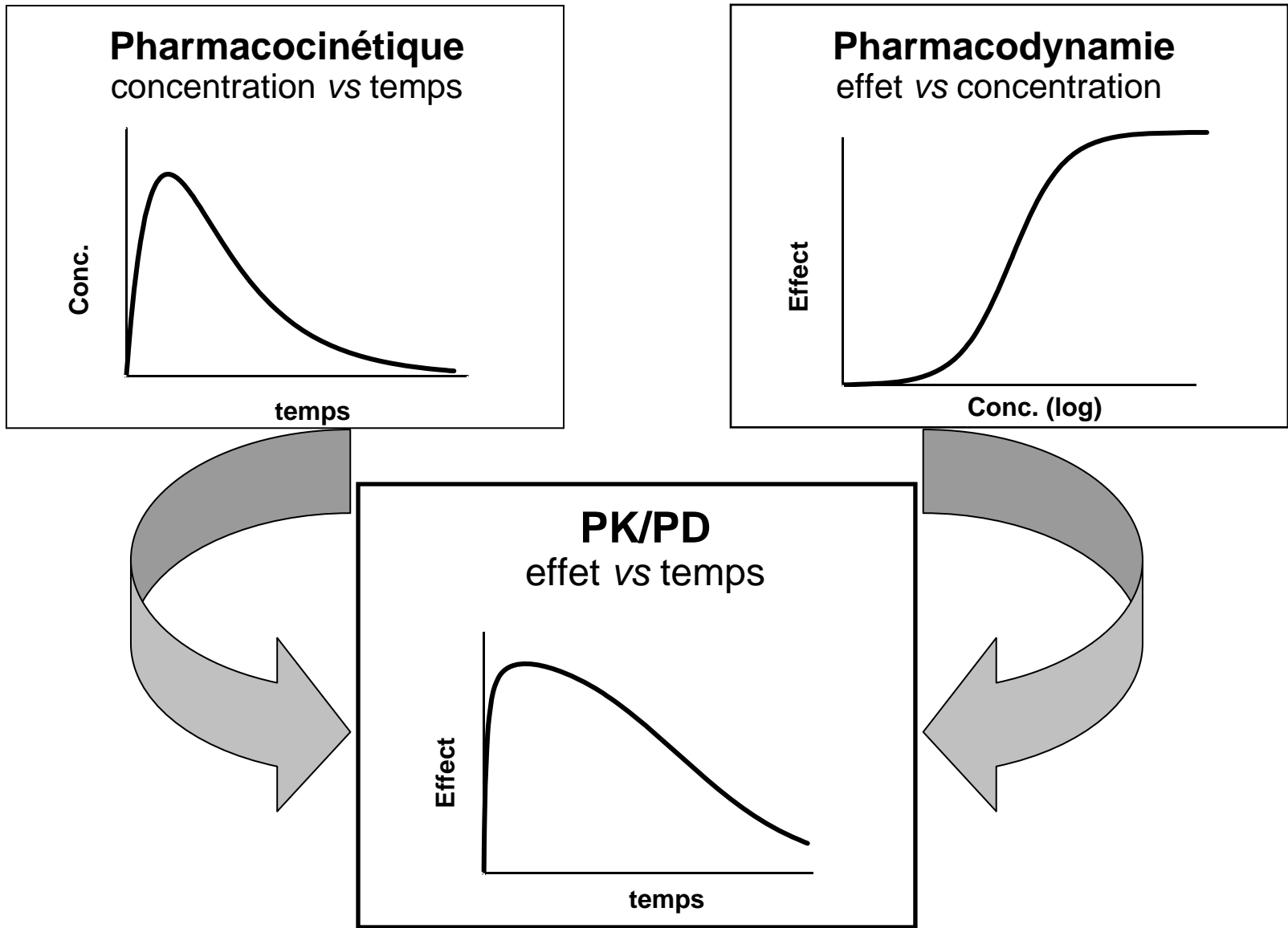


Figure 13: Etapes de l'analyse pharmacologique: de l'in vitro à l'homme



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)
<http://http://www.isap.org/2000/Workshop-ICAAC-Toronto/intro.htm>

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

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (1 de 2)

| 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 |

^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.

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (2 de 2)

| | | | | |
|----------------------------------|---|------------|------------------|--|
| 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) × h | mesure de l'exposition globale à un médicament (activité et toxicité) dans une période de temps donnée |
| Clairance | Élimination 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). |

^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..

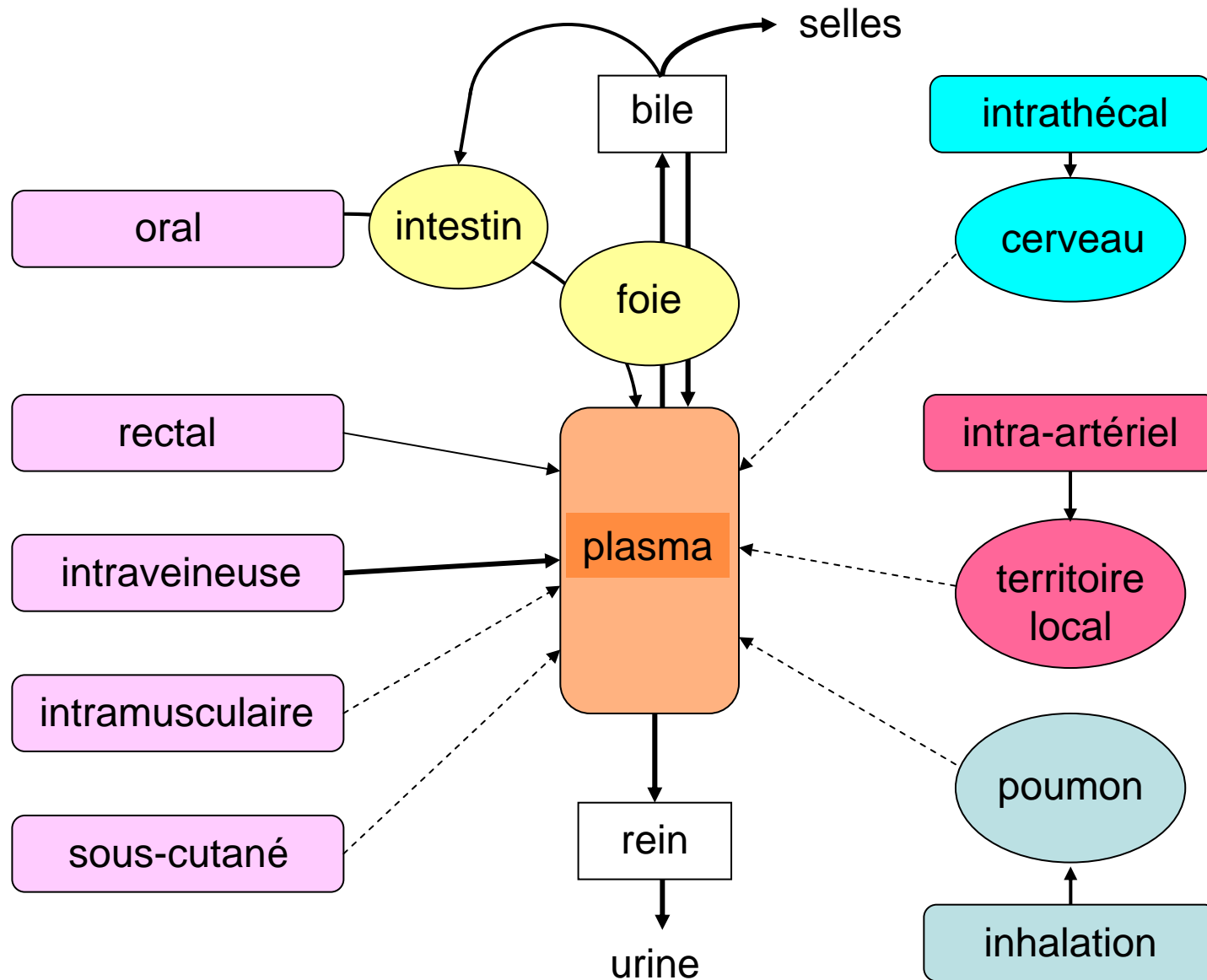


Figure 15: Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments

Isoenzymes CYP: exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs typiques

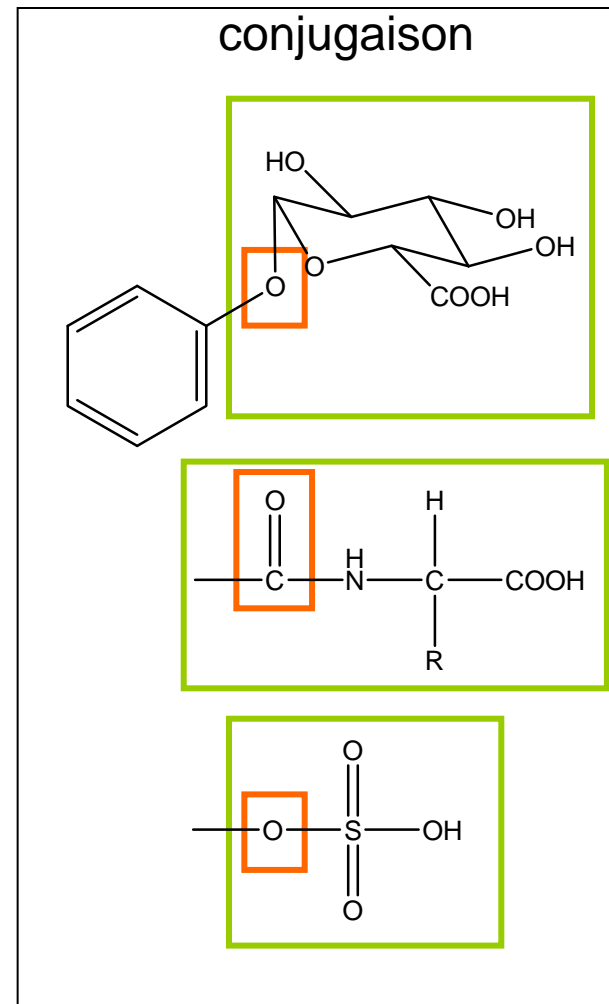
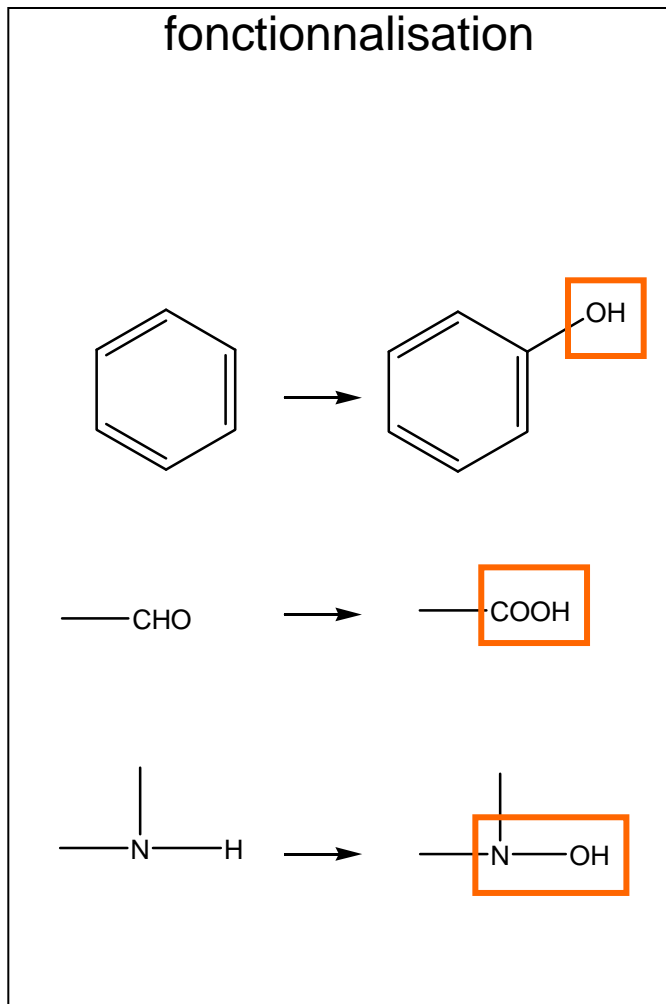
| | Substrats typiques | Inhibiteurs médicamenteux typiques | Inducteurs médicamenteux typiques |
|---------------|---|--|--|
| CYP1A2 | Caféine ^a , théophylline | - cimétidine, fluvoxamine | - barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine - fumée de cigarette ^b |
| CYP2C9 | phénytoïne, S-warfarine | - 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, 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]).



**glucurono-
conjugaison**

**Liaison à
un acide
aminé**

**Sulfo-
conjugaison**

Figure 16: Les deux phases du métabolisme des médicaments

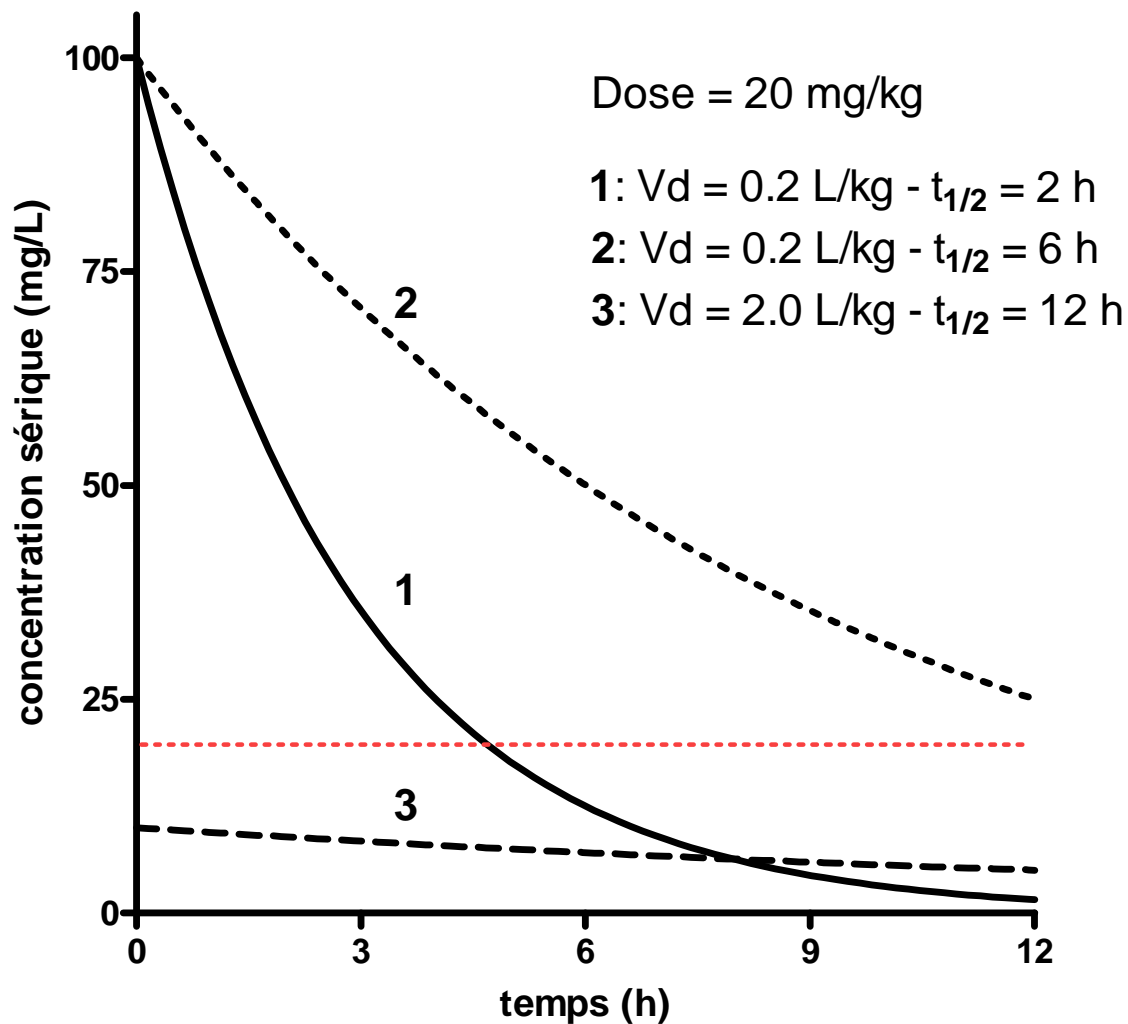


Figure 17: Profil de concentration sérique d'un médicament: influence du volume de distribution et de la demi-vie

Two-Compartment Pharmacokinetics

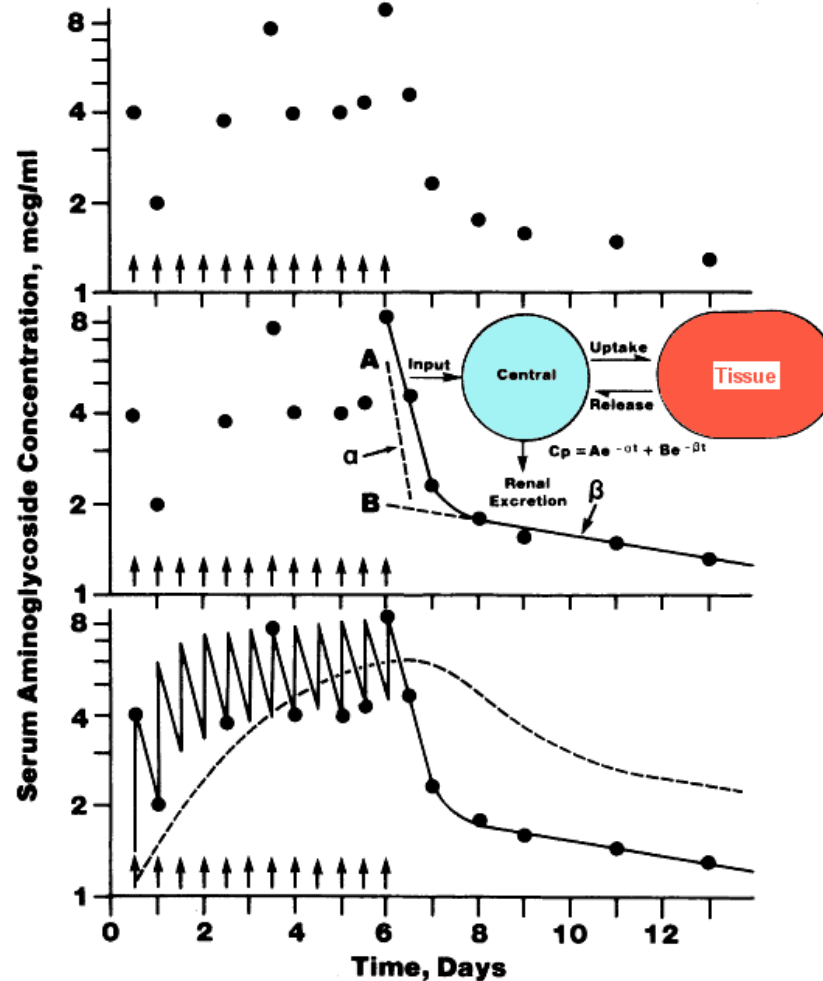


FIG. 1. Protocol for patient studies and data analysis, including peak and trough serum concentrations during multiple-dose therapy, the two-compartment open model used to fit the washout data in the center frame, and the fitted serum concentrations as a solid line in the bottom frame. Also shown is 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)

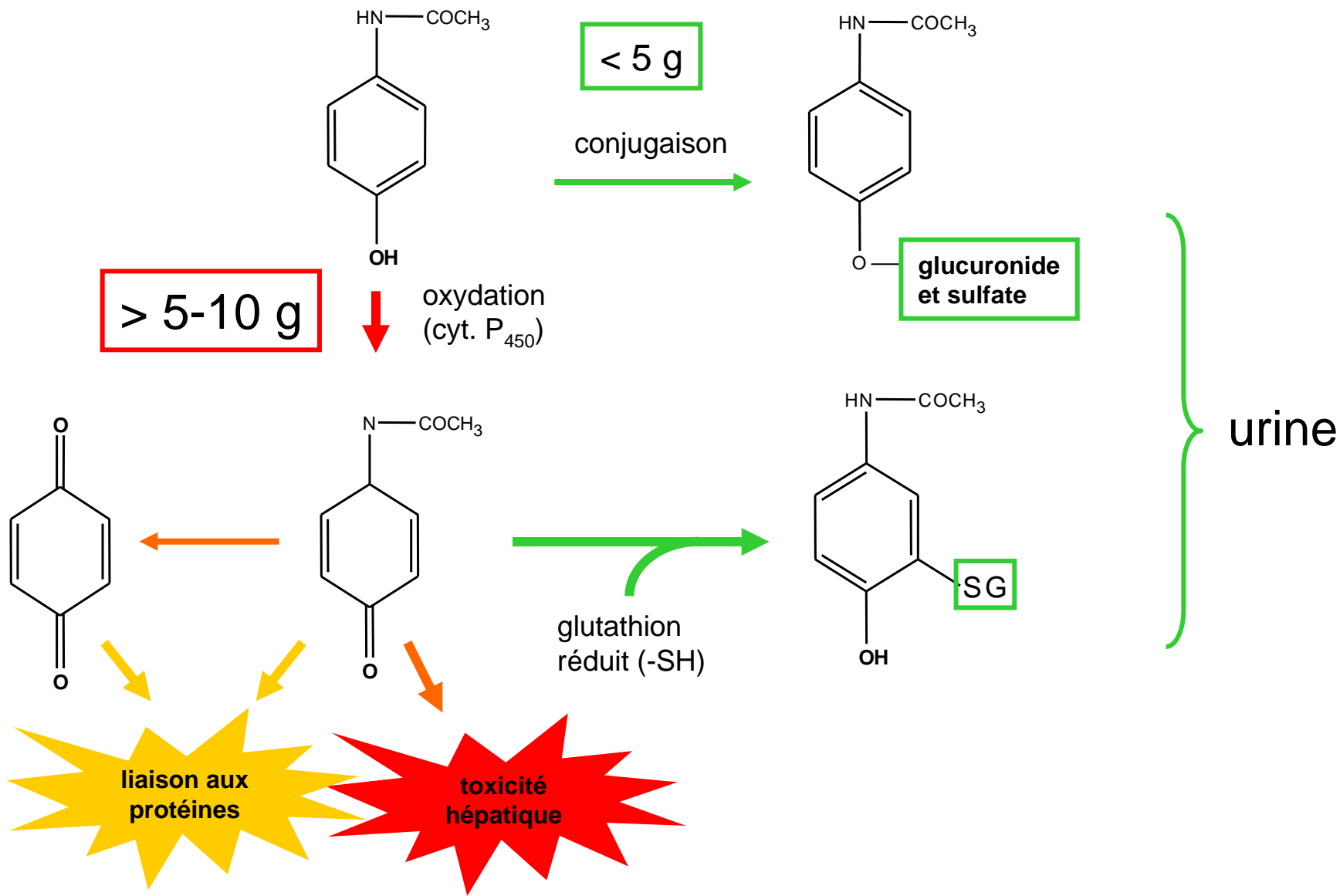


Figure 19: Mécanisme de toxicité du paracétamol

Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux (1 de 3)

| 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 | | |
| | stéroïls | | - azolés ^c | |
| | production d'ATP | - diarylquinolines ^d | | |

^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).

Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux (2 de 3)

| | | | | |
|---|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|---|
| 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 |
| | .../... | | | |

^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/toposiomérase] 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).

Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux (2 de 2)

| | | | |
|---|-------------------------|--|---|
| classe III: formation et maturation de macromolécules | protéines | - nombreux antibiotiques ^e | - inhibiteurs de la protéase du virus HIV ^f |
| | .../... | | |
| | peptidoglycan et autres | - β -lactames ^k - glycopeptides ^k | - echinocandines ^l |
| | membrane péricellulaire | - lipoglycopeptides ^m | - amphotéricine/nystatine ⁿ - inhibiteurs de fusion du virus HIV ^o |

^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).

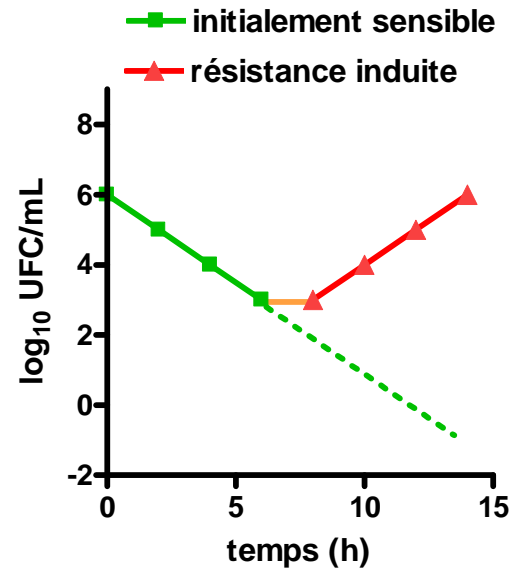
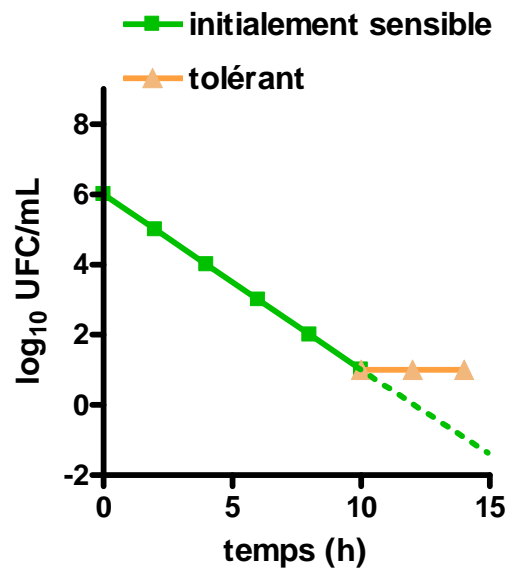
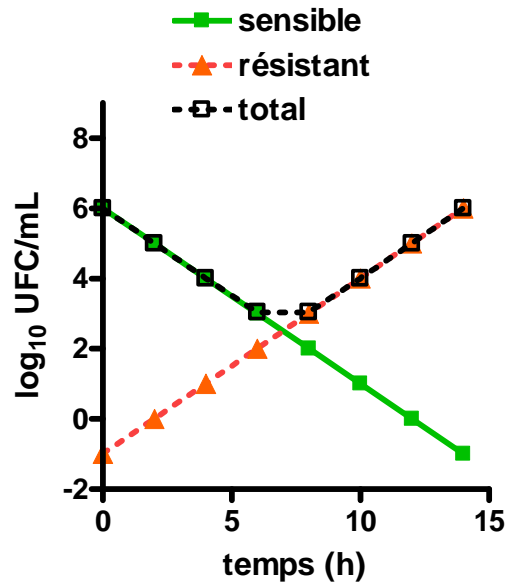


Figure 20: Cinétique d'élimination des bactéries et importance de la résistance, de la tolérance et de la résistance induite

stratégies de résistance

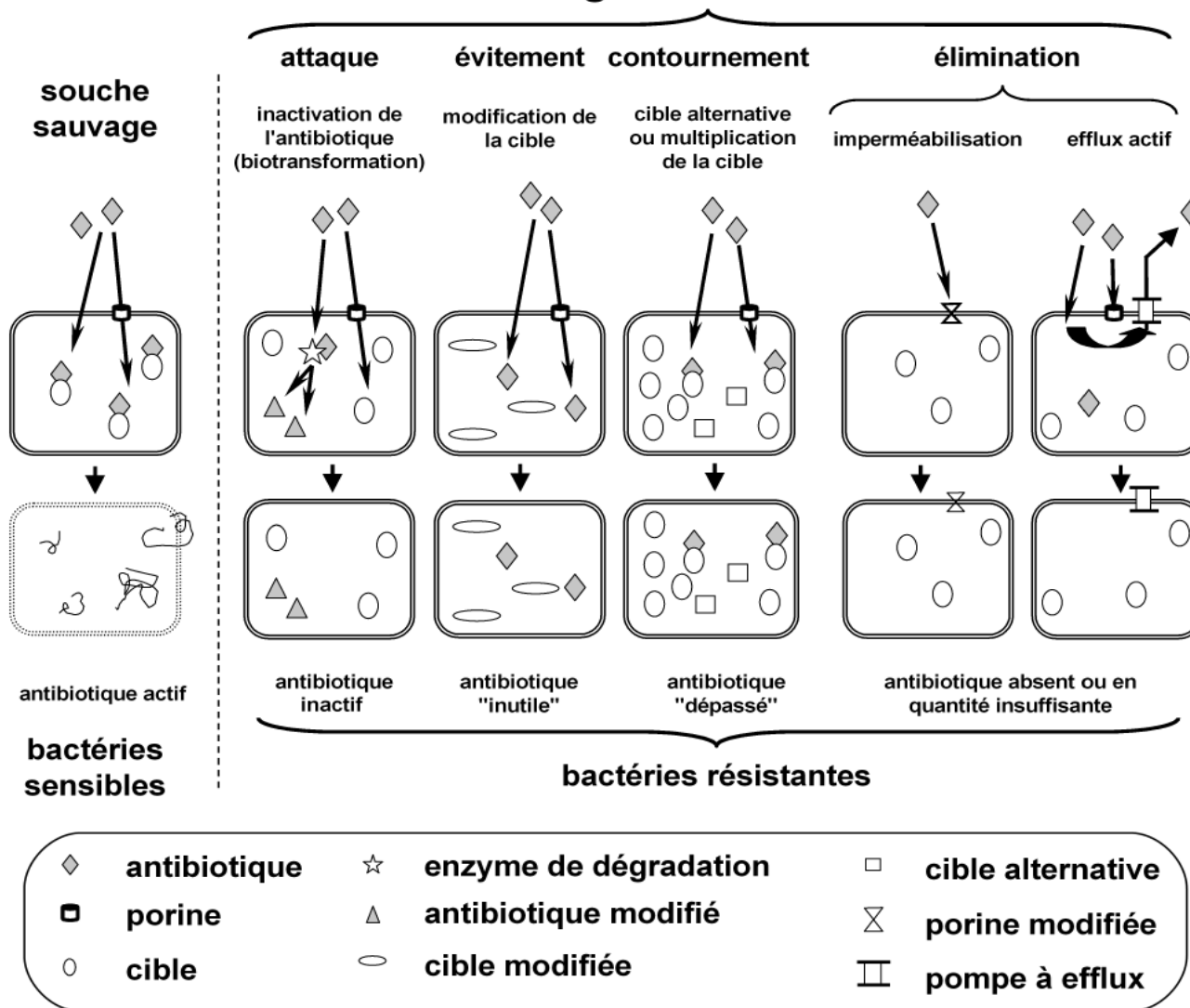


Figure 21: Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques