

# Table des matières

Introduction générale . . . . . 1

## Partie I

**Devenir du médicament dans l'organisme : les approches pharmacocinétiques . . . . . 3**

1 Préambule . . . . . 5

2 La phase d'absorption des médicaments . . . . . 9  
 Absorption médiée . . . . . 10  
 Modèles expérimentaux d'étude de l'absorption . . . . . 17

3 La phase de distribution des médicaments . . . . . 23  
 Distribution dans les compartiments sanguins . . . . . 24  
 Diffusion tissulaire . . . . . 25  
 Passage de barrières biologiques spécifiques . . . . . 26  
 Modèles expérimentaux d'étude de la distribution . . . . . 27

4 La phase de métabolisme des médicaments . . . . . 31  
 Généralités . . . . . 32  
 Réactions de fonctionnalisation ou de phase I . . . . . 33  
 Réactions de conjugaison ou de phase II . . . . . 36  
 Multiplicité des métabolismes . . . . . 37  
 Associations médicamenteuses et le métabolisme . . . . . 38  
 Modèles expérimentaux d'étude du métabolisme . . . . . 39

5 La phase d'excrétion des médicaments . . . . . 43  
 Excrétion rénale . . . . . 44  
 Excrétion digestive . . . . . 46  
 Autres voies d'excrétion . . . . . 46  
 Modèles expérimentaux d'étude de l'excrétion . . . . . 46

6 Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments après administration par voies intravasculaires et extravasculaires . . . . . 49  
 Constante de vitesse  $k$  . . . . . 50  
 Dose unique intraveineuse (IV) . . . . . 50  
 Conséquences pour l'emploi des médicaments . . . . . 53  
 Détermination de la demi-vie à partir de l'aire sous la courbe . . . . . 53  
 Principe général de la méthode des résidus . . . . . 54

Intérêt pharmacologique et industriel : notion de bioéquivalence . . . . . 55  
 Modalités pratiques indispensables . . . . . 59  
 Intérêt du suivi thérapeutique . . . . . 59

## Partie II

**L'étude des effets du médicament dans l'organisme : approches de pharmacodynamie . . . . . 63**

7 Préambule . . . . . 65

8 Les types d'interactions cible-médicament . . . . . 67  
 Les associations de médicaments : effets synergiques et antagonistes  
 Effets pharmacodynamiques . . . . . 68  
 Quantification de la liaison au récepteur . . . . . 70  
 Expériences de saturation : la représentation de Scatchard . . . . . 72  
 Expériences de saturation : la représentation de Hill . . . . . 72  
 Expériences de compétition : la méthode de déplacement . . . . . 73  
 Approche expérimentale de la réponse fonctionnelle . . . . . 74

9 Modèles expérimentaux d'étude de pharmacodynamie . . . . . 81  
 Modèles cellulaires . . . . . 82  
 Modèles animaux . . . . . 82  
 Modèle de xénogreffes de tumeurs . . . . . 82  
 Modèles d'obésité . . . . . 82  
 Modèle de pathologies cardiovasculaires . . . . . 82  
 Modèle de diabète . . . . . 83

10 Les principales cibles des médicaments : mécanismes d'action du médicament de l'échelle moléculaire à l'échelle tissulaire . . . . . 85  
 Cibles moléculaires membranaires . . . . . 86  
 Cibles moléculaires cytosoliques . . . . . 106

<b>11</b>	<b>Classification des médicaments en fonction de leurs mécanismes d'action</b> . . . . .	<b>115</b>
	Caractéristiques des neurotransmetteurs . . . . .	116
	Transmission cholinergique . . . . .	117
	Transmissions monoaminergiques . . . . .	119
	Transmissions acidoaminergiques . . . . .	128
	Transmissions peptidergiques . . . . .	131
<b>Partie III</b>		
	<b>Application à l'étude des effets du médicament chez l'homme</b> . . . . .	<b>139</b>
<b>12</b>	<b>Préambule</b> . . . . .	<b>141</b>
	Histoire du médicament . . . . .	142
	Définition du médicament . . . . .	152
	Autorisations de mises sur le marché (AMM) . . . . .	154
<b>13</b>	<b>Essais cliniques</b> . . . . .	<b>159</b>
	Histoire des recherches sur l'humain . . . . .	160
	Réglementation d'un essai clinique . . . . .	163
	Organisation d'un essai clinique . . . . .	165
	Vigilance des essais cliniques . . . . .	167
<b>14</b>	<b>Événements indésirables liés aux médicaments : effets indésirables et interactions médicamenteuses</b> . . . . .	<b>171</b>
	Effets indésirables . . . . .	172
	Principaux effets indésirables à connaître : impacts cliniques et biologiques . . . . .	173
	Interaction médicamenteuse . . . . .	182
	Les autres notions importantes . . . . .	188
<b>15</b>	<b>Pharmacovigilance</b> . . . . .	<b>191</b>
	Histoire de la pharmacovigilance . . . . .	192
	Structure et fonctionnement de la pharmacovigilance . . . . .	193
	Principes de pharmacovigilance . . . . .	196
	Autres vigilances . . . . .	204
<b>16</b>	<b>Pharmacogénétique et pharmacogénomique</b> . . . . .	<b>205</b>
	Définitions . . . . .	206
	Génétique et médicament . . . . .	207
<b>17</b>	<b>Corrigé des entraînements</b> . . . . .	<b>211</b>
	Entraînement 2 . . . . .	212
	Entraînement 3 . . . . .	212
	Entraînement 4 . . . . .	212
	Entraînement 5 . . . . .	213
	Entraînement 6 . . . . .	213
	Entraînement 8 . . . . .	213
	Entraînement 9 . . . . .	214
	Entraînement 10 . . . . .	214
	Entraînement 11 . . . . .	215
	Entraînement 12 . . . . .	216
	Entraînement 13 . . . . .	216
	Entraînement 14 . . . . .	216
	Entraînement 15 . . . . .	217
	Entraînement 16 . . . . .	217
	<b>Bibliographie</b> . . . . .	<b>219</b>
	<b>Index</b> . . . . .	<b>225</b>