



# PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

## AUTEURS

**Dr Julie McClelland:** University of Ulster

**Fiona Flynn Smith:** Dublin Institute of Technology

## RÉVISION PAR LES PAIRS

**Dr Bruce Onofrey:** University of Houston

## CONTENU

Ce chapitre inclut:

- Facteurs pharmacocinétiques
- Mouvement des médicaments à travers les barrières membranaires
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamique

## INTRODUCTION

La pharmacocinétique peut être décrite comme l'étude de l'absorption, la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments sur un certain temps.

- En fait, c'est ce que le corps fait au médicament
  - Absorption, modification, détoxification, excrétion

Les interactions entre un médicament et le système biologique sont décrites comme étant:

- a. Pharmacodynamique – les effets du médicament sur le corps au niveau des récepteurs
- b. Pharmacocinétique – comment le corps traite le médicament

## FACTEURS PHARMACOCINÉTIQUES

L'absorption dépend des propriétés moléculaires d'un médicament (avec quelle aisance il est absorbé par chaque tissu), de la viscosité de son véhicule (pour les médicaments oculaires – temps de contact à la surface oculaire) et du statut fonctionnel du tissu formant la barrière à la pénétration. La distribution d'un médicament dans le temps peut habituellement être prédite par des interrelations et des barrières (barrière hémato-aqueuse). Le métabolisme (comment le médicament est utilisé par le corps) joue un rôle important dans l'élimination des médicaments, et de leurs métabolites parfois toxiques, du corps.

- a. Absorption (comment le médicament entre dans le corps)
- b. Distribution (comment le médicament est distribué dans les tissus et les fluides corporels)
- c. Métabolisme (comment le médicament est détruit et utilisé par le corps)
- d. Excrétion (élimination du médicament)

## MOUVEMENT DES MÉDICAMENTS À TRAVERS LES BARRIÈRES MEMBRANAIRES

La plupart des médicaments doivent éventuellement traverser une membrane liposoluble, ainsi, une double solubilité est nécessaire.

La double solubilité nécessaire à la plupart des médicaments i.e. hydrosolubilité, pour se dissoudre dans les fluides corporels comme le plasma sanguin ou l'humeur aqueuse, et liposolubilité, pour traverser les membranes lipidiques (e.g. les larmes). La plupart des médicaments sont absorbés par diffusion passive.

L'absorption des médicaments peut être passive ou active. Le transport passif est favorisé par une grande surface d'absorption, un grand gradient de concentration et un long temps de contact.

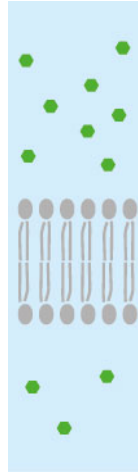
- Diffusion passive
- Diffusion passive facilitée
- Transport actif
- Pinocytose (médicaments polypeptides)

### DIFFUSION PASSIVE

Le soluté se dissout dans la solution pour former un solvant. La diffusion simple se produit d'une région de concentration élevée vers une région de faible concentration, par exemple: du tractus gastro-intestinal vers le sang. La plupart des médicaments sont des acides ou des bases organiques faibles. On peut les retrouver sous forme ionisée ou non-ionisée dans les solutions aqueuses. Les formes non-ionisées sont liposolubles. Les formes ionisées sont habituellement hydrosolubles et ont une grande résistance électrique – charge sur la surface cellulaire.

Lorsqu'administrés par la majorité des routes (sauf intra-veineuse), un médicament doit traverser plusieurs membranes semi-perméables avant d'atteindre la circulation systémique. Les barrières biologiques inhibent sélectivement le passage des molécules d'un médicament – principalement le cholestérol et les phospholipides. Il est primordial de se rappeler que les médicaments hautement ionisés ne peuvent pas traverser les membranes lipidiques (en fait, ils ne peuvent aller nulle part) et les médicaments non-ionisés peuvent traverser librement. La morphine est hautement ionisée, alors que pour le fentanyl, c'est l'opposé. En conséquence, le fentanyl a un début d'action plus rapide.

- Dépend de la concentration du soluté
- Le taux d'absorption dépend du gradient de concentration, de la liposolubilité, de l'ionisation et de la taille de la surface d'absorption
- Si la membrane cellulaire est lipidique – la diffusion se produit plus facilement avec des médicaments liposolubles.



**Figure 2.1 (a) Diagramme montrant une membrane de phospholipides doubles et des molécules en solution**

La force motrice est le gradient de concentration décrit par la loi de Fick:

$$\text{Flux} = (C1 - C2) - (\text{Surface} \times \text{Coefficient de perméabilité}) / \text{Épaisseur membranaire}$$

- Le flux décrit le nombre de molécules traversant la barrière biologique par unité de temps
- C1 est la plus haute concentration de médicament et C2, la plus basse
- La surface quantifie la surface à travers laquelle la diffusion se produit
- Coefficient de perméabilité — une valeur numérique décrivant la mobilité d'un médicament en particulier à travers la barrière de diffusion
- Épaisseur membranaire — une mesure de l'épaisseur de la barrière membranaire à travers laquelle les molécules sont transportées

Le gradient de concentration du médicament est manipulé dans les cas de:

- Traitement d'une kératite infectieuse via l'utilisation de hautes concentrations de solutions antibiotiques fortifiées

Les hautes concentrations de solutions antibiotiques fortifiées:

- Génèrent le mouvement des molécules antibiotiques vers l'intérieur de la cornée infectée selon le gradient de concentration, et
- Assurent une livraison rapide de hautes concentrations du médicament

## DIFFUSION PASSIVE FACILITÉE

Certaines molécules (e.g. le glucose) ont un taux de pénétration membranaire supérieur à ce qui est attendu en raison de leur mauvaise lipophilicité. Ceci pourrait être dû à un transporteur: la diffusion facilitée par un transporteur est caractérisée par sa sélectivité et sa saturabilité. Le transporteur ne transporte que des substrats ayant une configuration relativement spécifique et ce processus est limité par la disponibilité des transporteurs. Ce processus ne nécessite aucune



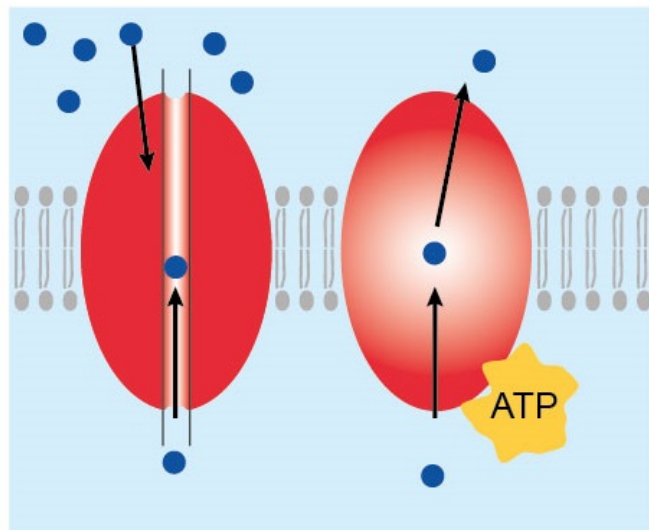
Membrane  
cellulaire

**Figure 2.2 Sélectivité de la diffusion passive facilitée – des molécules spécifiques sont disponibles pour une liaison avec le transporteur**

## TRANSPORT ACTIF

Ce processus est caractérisé par sa sélectivité et sa saturabilité. De plus, il nécessite une dépense énergétique par la cellule (fig. 2.3). Les substrats peuvent s'accumuler dans le milieu intra-cellulaire contre un gradient de concentration. Le transport actif semble limité aux médicaments ayant une structure similaire à des substances endogènes. Ces médicaments sont habituellement absorbés dans le petit intestin. Des processus de transport actif ont été identifiés pour différentes vitamines ainsi que différents sucres et acides aminés.

Seulement certains médicaments peuvent être absorbés par transport actif et seulement un nombre limité à la fois. Les médicaments peuvent se déplacer dans la cellule contre le gradient de concentration, i.e. il peut y avoir une plus grande quantité de médicament dans la cellule qu'à l'extérieur.



**Figure 2.3 Diagramme montrant le transport actif**

## PINOCYTOSE

Les fluides et les particules sont engloutis par la cellule. La membrane cellulaire s'invagine, entoure le liquide ou les particules et se refusionne, formant une vésicule qui se détache et se déplace vers le centre de la cellule (fig. 2.4). Ce mécanisme nécessite aussi la dépense d'énergie. La pinocytose joue probablement un rôle mineur dans le transport des médicaments, à l'exception des médicaments protéiniques.

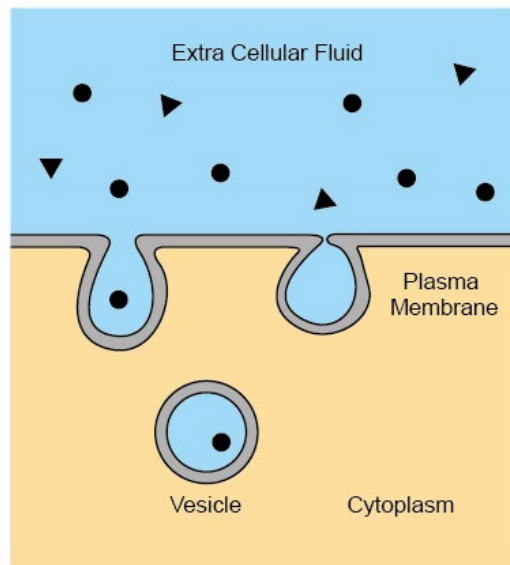


Figure 2.4 Pinocytose

## PHARMACOCINÉTIQUE

### ABSORPTION

L'absorption dans la circulation sanguine dépend de la voie d'administration. Les injections intra-veineuse et intra-musculaire court-circuitent le processus d'absorption, ce n'est pas le cas pour les autres voies. L'absorption dépend de la surface d'absorption et du gradient de concentration, ainsi que de la voie d'administration, e.g. orale, topique/transdermale, buccale, rectale/vaginale ou par inhalation.

La biodisponibilité est le ratio d'une dose administrée atteignant la circulation i.e. la fraction d'un médicament atteignant la circulation systémique sans être altérée, suite à l'administration par n'importe quelle voie. La biodisponibilité est de valeur unitaire 1 pour la voie intra-veineuse. La biodisponibilité dépend de la formulation du médicament actif. Des tableaux de la biodisponibilité selon les formulations sont disponibles pour référence.

L'absorption, c'est le transfert d'un agent dans la circulation sanguine pour aller agir sur des récepteurs spécifiques (sauf si une action locale est requise), e.g. des gouttes oculaires instillées dans le sac conjonctival sont absorbées par la vasculature conjonctivale et la cornée.

- Le pH des larmes est de 7.4
- Le volume de la couche lacrymale est de 8-10 micro µm
- Le volume de larmes total est de 30 micro µm
- Une goutte de médicament contient 50 micro µm

L'absorption se produit à la fois dans l'épithélium cornéen et dans l'épithélium conjonctival. Les médicaments traversent les barrières épithéliales vers l'humeur aqueuse, les tissus iriens et le corps ciliaire. À moins que l'intégrité de la cornée ne soit compromise, seulement de petites quantités de médicaments entrent effectivement dans l'oeil. Les médicaments pénétrant l'oeil entrent dans la circulation systémique en raison du flot de l'humeur aqueuse.

Dans les yeux phiques normaux, il n'y a pas de diffusion dans le vitré. Si une chirurgie de cataracte a été réalisée, les médicaments peuvent diffuser dans le vitré, mais il n'y a pas de conséquences cliniques.

## DISTRIBUTION

Selon leurs caractéristiques physiques (par exemple: lipophilicité), les médicaments administrés peuvent être distribués dans différents compartiments du corps.

Volume de liquide corporel (0.6L/ Kg)  
Liquide céphalorachidien (LCR)- 500ml  
Volume sanguin (7L)  
Volume plasmatique (3L)  
Volume total des compartiments du corps (40L)

Le médicament entre dans la circulation systémique et est distribué dans les tissus corporels. La distribution n'est pas uniforme entre les compartiments en raison de différences au niveau de la perfusion sanguine, de la liaison aux protéines tissulaires ou du pH local.

Puisque ces compartiments représentent des entités physiques réelles, ils peuvent être considérés de réels volumes potentiels de distribution (e.g. volume plasmatique = 3 Litres, Volume sanguin total = 7 Litres).

Le volume de distribution ( $V_d$ ) est le terme utilisé pour décrire comment le médicament est distribué à travers le corps. C'est le ratio de la quantité de médicament dans le corps sur la concentration (C) du médicament dans le sang ou le plasma:  $V_d = \text{quantité de médicament dans le corps} / C$

Le volume de distribution se définit en terme de concentration sanguine/plasmatique et reflète l'espace apparent disponible dans la circulation générale et dans la distribution dans les tissus. Les facteurs les plus importants modifiant la distribution des médicaments sont leur liaison aux protéines plasmatiques, le flot sanguin, leur pénétration membranaire et leur solubilité dans les tissus.

Les médicaments ne sont pas seulement dissouts dans ces compartiments, ils sont aussi liés aux surfaces cellulaires et aux membranes. Les sites de liaison inertes ne sont pas disponibles pour l'action sur des récepteurs. Toutefois, ils peuvent être déplacés, causant des effets toxiques.

Après l'absorption, les médicaments entrent ou traversent différents compartiments de liquides corporels. S'ils sont absorbés dans la circulation systémique, ils traversent le plasma, les fluides interstitiels et les liquides cellulaires. Ensuite, la liaison aux protéines plasmatiques a lieu. La liaison est réversible et limite l'absorption. Seulement la fraction libre est active.

Les sites de liaison sur les grosses molécules (pas les récepteurs) sont désignés comme étant des sites de liaison inertes pour les distinguer des sites de liaison sur les récepteurs (pas de réponse pharmacologique). Au site de liaison inerte, le médicament lié est en équilibre avec le médicament libre, ainsi, un changement de la fraction libre affecte la concentration, pouvant causer une libération du médicament lié (agents compétitionnant pour les sites de liaison). Le fluide interstitiel est une des composantes des fluides extracellulaires autre que le plasma.

## MÉTABOLISME

Le métabolisme des médicaments implique l'altération de la structure chimique du médicament par des systèmes enzymatiques.

Ce processus implique le bris du médicament pour lui permettre d'être utilisé par le corps et de le convertir en particules hydrosolubles pour en permettre l'excrétion. Ce processus nécessite l'action d'enzymes e.g. les

cytochromes P450, les cytochromes P450 réductases, le NADPH et des molécules d'O<sub>2</sub>. Les agents lipophiles non-polaires sont biotransformés en leur forme hydrophile polaire pour être excrétés dans l'urine.

Pour la plupart des médicaments, le métabolisme se produit dans le foie, mais d'autres organes peuvent être impliqués (poumons, reins, tractus gastro-intestinal, placenta). Le métabolisme est catalysé principalement par des enzymes microsomales et, parfois, par des systèmes enzymatiques sans activité microsomale (enzymes hépatiques).

### Activité microsomale

La plupart du métabolisme a lieu dans les microsomes des cellules hépatiques:

- Les microsomes contiennent des enzymes impliquées dans le métabolisme.
- Le microsome est une petite vésicule dérivée du réticulum endoplasmique (isolée à partir du tissu hépatique).
- Les microsomes contiennent les enzymes cytochrome P450 (CYP) de la cellule, impliqués dans le métabolisme oxydatif.

### Activité ribosomale

L'activité ribosomale peut être séparée en deux phases:

**Phase 1:** L'altération de la structure chimique du médicament par des systèmes enzymatiques (oxydation/ réduction/ hydrolyse) (ajout d'O<sub>2</sub>/ retrait d'O<sub>2</sub>/ ajout d'eau) pour convertir les agents lipophiles en formes hydrophiles polaires.

**Phase 2:** Les réactions de conjugaison synthétiques consistent en l'attachement de grosses molécules polaires (groupes ioniques) au médicament pour augmenter son hydrosolubilité. Ceci facilite l'excrétion et diminue l'activité pharmacologique.

Ces processus nécessitent l'action de différentes enzymes ribosomales e.g. les cytochromes P450. L'oxydation microsomale du médicament nécessite le cytochrome P450, la cytochrome P450 réductase, le NADPH et de l'O<sub>2</sub>. Les médicaments peuvent subir la phase 1 ou la phase 2. Le cytochrome P450 est l'enzyme la plus importante puisqu'elle catalyse l'oxydation de nombreux médicaments. La conjugaison se produit dans les systèmes enzymatiques microsomaux. Le chloramphénicol est métabolisé ainsi.

### Cytochrome P450

Le cytochrome P450 désigne un large groupe d'enzymes diverses. Quatre famille de cytochromes P450 importantes pour le métabolisme des médicaments ont été identifiées:

- P450 1
- P450 2- Le groupe le plus grand et le plus diversifié (P450 2B- un des plus importants)
- P450 3- Le plus important est le P450 3A4 (métabolisme des antifongiques et antidépresseurs etc.)
- P450 4

L'activité de ces enzymes peut être influencée par l'action de certains médicaments qui agissent comme des inducteurs. Les médicaments substrats administrés de façon répétée peuvent induire le cytochrome P450 en augmentant la synthèse ou en réduisant la dégradation des enzymes, causant un métabolisme accéléré.

D'autres médicaments peuvent inhiber le cytochrome P450 et ainsi réduire leur propre métabolisme ou celui de médicaments administrés conjointement.

## MÉDICAMENTS AFFECTANT LE CYTOCHROME P450

Des inducteurs enzymatiques accentuent le rythme de synthèse de l'enzyme, causant une accélération du métabolisme et diminuant l'action pharmacologique de l'inducteur et des médicaments co-administrés, e.g. rifampicine/ alcool/ cigarettes/ phénobarbitone/ phénytoïne/ carbamazépine/millepertuis.

Un exemple d'efficacité réduite d'un médicament co-administré: le millepertuis diminue l'efficacité des anti-histaminiques.

## INHIBITEURS DES CYTOCHROME P450

Le médicament se lie au site actif et détruit ou réduit la synthèse de l'enzyme ou encore réduit la quantité de co-facteur disponible. Les co-facteurs se lient à l'enzyme pour maximiser son activité. Plusieurs médicaments peuvent accroître ou décroître l'activité de différentes isoenzymes CYP en induisant la biosynthèse de l'enzyme (induction enzymatique) ou en inhibant directement l'activité du CYP (inhibition enzymatique). Ces procédés sont une source importante d'interactions médicamenteuses puisque des changements de l'activité du CYP peuvent affecter le métabolisme et la clairance de plusieurs médicaments. Par exemple, si un médicament inhibe le métabolisme par le CYP d'un autre médicament, le second médicament pourrait s'accumuler dans le corps et atteindre une concentration toxique, pouvant mener à la surdose.

**Co-facteurs:** Ces protéines sont habituellement des enzymes et peuvent être considérées des molécules facilitatrices de la transformation biochimique.

- Le médicament se lie au site actif/catalytique du CYP.
- Destruction de l'enzyme
- Synthèse réduite de l'enzyme
- Réduction de la disponibilité des co-facteurs

P.ex. Cimétidine (traitement des ulcères peptiques)/ Érythromycine (antibiotique)

Peut favoriser l'accumulation de métabolites toxiques/ prolonger l'action d'un médicament/accroître l'effet d'un médicament jusqu'à sa limite létale.

## ÉLIMINATION

L'élimination implique le retrait des produits de la biotransformation par métabolisme. Les principaux organes d'élimination sont les reins, le foie, le tractus gastro-intestinal, la sueur et le lait maternel.

- Reins – Filtration glomérulaire (passive)
- Reins – Sécrétion tubulaire
- Reins – Réabsorption tubulaire
- Foie – les métabolites peuvent être excrétés dans la bile s'ils sont suffisamment polaires. Toutefois, certains médicaments subissent la circulation entéro-hépatique.
- Tractus gastro-intestinal – diffusion passive des médicaments faiblement basiques
- Poumons – excrétion des gaz anesthésiques

Le **taux de filtration glomérulaire (TFG)** décrit le volume de liquide filtré par les reins. La filtration glomérulaire a lieu des capillaires glomérulaires vers la capsule de Bowman, puis vers les tubules rénaux.

- G – Diffusion de substances à travers la paroi des capillaires glomérulaires vers le tubule rénal
- ST – Tandis que le liquide voyage le long des tubules, il amasse des substances provenant des cellules tubulaires et des capillaires sanguins (déchêts et produits excédentaires)
- RT – Les molécules utiles sont retournées vers le sang, incluant l'eau.

La circulation entéro-hépatique fait référence à la circulation de la bile provenant du foie vers le petit intestin, où elle participe à la digestion des gras et autres substances, avant de retourner vers le foie. Les médicaments éliminés dans la bile sont disponibles pour être réabsorbés dans le tractus-gastro-intestinal. Les concentrations pourraient augmenter lentement et devenir toxiques.

## PHARMACODYNAMIQUE

Comment les **médicaments** exercent leur effet sur le corps pour produire un effet thérapeutique:

- Ils agissent habituellement sur un processus physiologique du corps
- Ils se lient habituellement à une molécule spécifique (habituellement transitoirement et de manière réversible)

Les maladies surviennent lorsqu'il y a un dérèglement des processus physiologiques normaux dans le corps. Les médicaments contrebalanceront ces changements et ramèneront le corps vers un état d'homéostasie.

Les cibles moléculaires des médicaments sont habituellement des enzymes ou des composés associés (des co-enzymes aux récepteurs complexes sur les membranes cellulaires, dans les cellules ou sur l'ADN). Ces récepteurs sont responsables du contrôle physiologique normal du corps.

Les récepteurs sont stimulés:

- Directement
  - Par le système nerveux ou
  - Par la production de neurotransmetteurs (un produit chimique aidant à induire une réponse neuronale), ou
- Indirectement
  - Par le système endocrinien via la production d'hormones voyageant dans le sang jusqu'au site du récepteur.

## MODES D'ACTION DES MÉDICAMENTS

### Médicaments ayant une action chimique

- Agissent sur des processus chimiques dans le corps
- Ont une action chimique directe

E.g. L'hydroxyde de magnésium est présent dans plusieurs préparations antiacides et est utilisé pour neutraliser l'acide gastrique.

### Médicaments ayant une action physique

E.g. La solution saline 0.9% voyage à travers le corps par osmose.

### Médicaments ayant une action physico-chimique

E.g. les anesthésiques en inhalation

- Agissent en altérant la portion lipidique des membranes cellulaires, particulièrement dans le cerveau.
- Changent les mouvements des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  entraînant une modification de la réponse cellulaire menant à une perte de conscience.

### Médicaments agissant sur des enzymes

Les enzymes:

- Sont des catalyseurs biologiques
- Réversibles
- Équilibrées
- Peuvent être spécifiques pour un substrat

Plusieurs réactions dans le corps nécessitent des enzymes pour les catalyser. Un catalyseur est impliqué dans la réaction, mais en ressort inchangé. Des réactions équilibrées signifient qu'elles se produisent dans un sens ou dans l'autre à la même vitesse. Spécificité du mécanisme de type clé et serrure, i.e. les enzymes ne catalysent que certaines réactions spécifiques.

Les enzymes peuvent agir de différentes façons. Elles catalysent habituellement des réactions dans le corps. Leur substrat normal est une molécule endogène possiblement similaire au médicament. Puisque l'enzyme ne sait pas quoi faire de la structure similaire, elle l'écarte pour chercher le substrat adéquat. Si plusieurs autres molécules inhibitrices sont présentes, cela préviendra la réaction.

- **Inhibition compétitive –**
  - Lorsque l'enzyme se lie à un substrat (médicament) ayant une structure similaire au substrat normal
- **Inhibition non-compétitive –**
  - Les inhibiteurs non-compétitifs ne sont pas similaires au substrat, mais se lient à l'enzyme, habituellement de façon irréversible
  - Changements de la structure de l'enzyme, la rendant inactive.

### Médicaments agissant sur des récepteurs

- Plusieurs processus dans le corps sont contrôlés par une grande variété de molécules incluant des hormones et des neurotransmetteurs
- Ces produits chimiques se lient aux récepteurs situés sur les membranes cellulaires, dans le cytoplasme ou dans le noyau
- Une liaison adéquate entraîne une action spécifique

## RÉCEPTEURS DE MÉDICAMENTS

La plupart des récepteurs de médicaments connus sont des protéines – des structures polypeptidiques ayant la bonne diversité et spécificité de forme et de charge.

Permet deux fonctions:

- Reconnaissance spécifique du médicament
- Initiation d'un événement biochimique menant à une réponse cellulaire caractéristique.

### Agonistes et antagonistes

Agonistes et antagonistes – des effets opposés

Lorsqu'un médicament agit comme un antagoniste, il empêche la molécule naturelle de se lier. Il y a compétition entre le substrat naturel et le médicament.

- Les substrats se liant à des récepteurs sont appelés: ligands
- Lorsqu'un médicament se lie à un récepteur et stimule une action – agoniste
- Lorsqu'un médicament se lie à un récepteur et bloque une action – antagoniste

## AGONISTES

Un agoniste est un médicament se liant à un récepteur et qui l'active, entraînant une réponse pharmacologique i.e. contraction/ relaxation/ sécrétion/ activation enzymatique, etc.

La réponse est similaire à celle produite par le transmetteur local ou l'hormone naturelle. On dit qu'il y a affinité (habileté à se combiner à d'autres médicaments) et efficacité (produit une réponse par une membrane). Les agonistes ont une réponse de type stimulation. Ils miment efficacement les neurotransmetteurs.

## ANTAGONISTES

Les antagonistes sont des médicaments diminuant l'effet d'un agoniste. Ils peuvent être:

### Agonistes compétitifs

Il se lie de façon réversible au récepteur au même site de liaison (site actif) que l'agoniste endogène. Il n'active pas le récepteur. Un antagoniste lié empêchera la liaison d'un agoniste.

Un antagoniste présente une affinité pour le récepteur, mais pas ou peu d'efficacité. Plusieurs récepteurs spécifiques pour les opiacés, la dopamine et l'insuline ont été identifiés. L'antagoniste interagit avec le site de liaison et bloque ou diminue la réponse normale du récepteur qui ne peut produire d'effet. Il bloque le site, empêchant l'interaction avec d'autres agonistes ou neurotransmetteurs normaux.

Il y a compétition entre le substrat naturel et le médicament. Considérons, par exemple, l'acétylcholine à la synapse nerveuse. Elle est habituellement relâchée de la synapse d'un nerf, traverse une fente synaptique et se lie aux récepteurs du nerf adjacent ou des cellules effectrices pour stimuler un potentiel d'action. L'atropine se lie aux récepteurs de l'acétylcholine et bloque la transmission de l'influx nerveux. Il s'agit d'un antagoniste cholinergique.

Plus il y a de médicament présent, moindres sont les chances que le substrat naturel cause un effet. L'effet de l'atropine pourrait être renversé par plus d'acétylcholine. E.g. si l'acétylcholine est excédentaire, un influx sera généré.

### Agoniste partiel

- Agit comme le stimulus naturel, mais de façon moindre
- Peut ne pas correspondre parfaitement au site du récepteur, mais quand même cause une certaine réponse
- Une réponse réduite est obtenue

### Médicaments agonistes/antagonistes mixtes

- L'action dépend du récepteur
- Agit comme agoniste sur un récepteur et antagoniste sur un autre

### Caractéristiques:

- Affinité – étendue de la liaison au site du récepteur, e.g. plus l'affinité d'un médicament est grande, plus il est probable qu'il y ait liaison
- Spécificité – Habileté d'un médicament à produire une action à un site spécifique
- Efficacité – Habileté d'un médicament à produire un effet sur un récepteur (E.g. Pilocarpine et atropine).

## NEUROTRANSMETTEURS

Un neurotransmetteur a une forme spécifique pour correspondre à un site sur un récepteur et entraîner une réponse pharmacologique comme l'envoi d'un influx nerveux. Le neurotransmetteur est similaire à un substrat dans une interaction enzymatique. Après la liaison au site du récepteur, le médicament peut soit initier une réponse ou empêcher une réponse de survenir. Un médicament doit être une bonne "imitation" du neurotransmetteur. Un **agoniste** est un médicament produisant une réponse de type stimulation. L'agoniste est une bonne imitation et correspond au site du récepteur et peut ainsi initier une réponse. Un médicament **antagoniste** interagit avec le site du récepteur et bloque ou diminue la réponse normale de ce récepteur parce qu'il ne correspond que partiellement au site du récepteur et ne peut pas produire d'effet. Toutefois, il bloque le site, empêchant l'interaction de n'importe quel autre agoniste ou du neurotransmetteur normal au site du récepteur (fig. 2.5a).

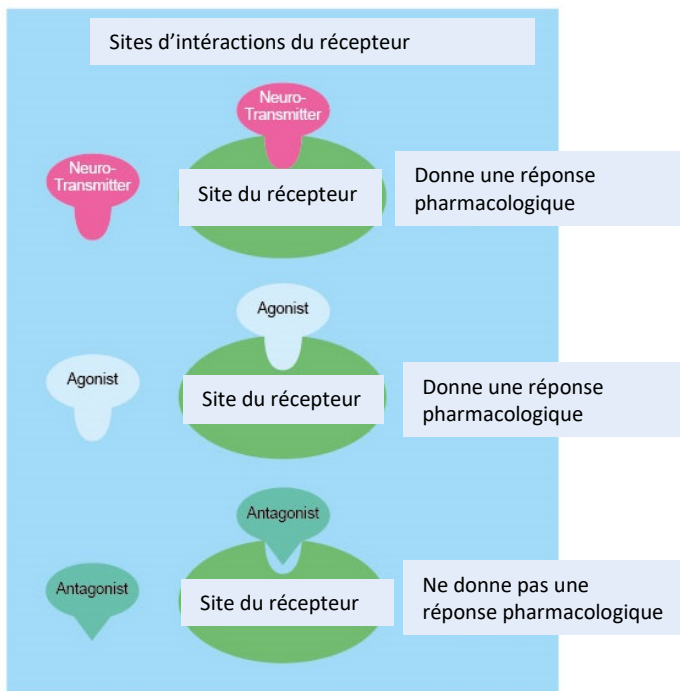


Figure 2.5 (a) Interactions des agonistes et des antagonistes au site du récepteur

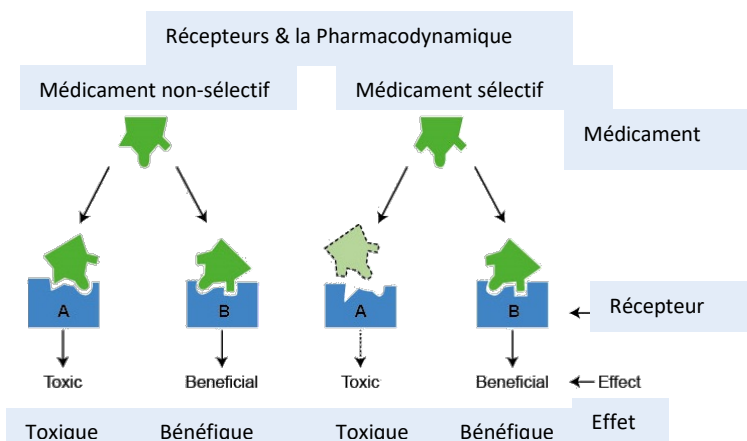


Figure 2.5 (b) Sélectivité du récepteur. Un médicament non-sélectif se lie autant aux deux types de récepteurs. Un médicament sélectif se lie avec une plus grande affinité au récepteur B qu'au récepteur A.

Les antagonistes non-compétitifs (allostériques) se lient à un site de liaison différent de celui de l'agoniste sur le récepteur, exerçant une action sur ce récepteur via l'autre site de liaison.

## LIAISON RÉVERSIBLE DES MÉDICAMENTS

- Presque tous les médicaments se lient de façon réversible au récepteur
- Un faible lien chimique unit le médicament et son récepteur
- Les agonistes se dissocient librement du récepteur
- Plusieurs antagonistes se lient de façon réversible aux récepteurs
- Si la concentration de l'agoniste est augmentée, il déplacera l'antagoniste du récepteur (compétition)

## RÉFÉRENCES

- Titcomb LC. Revision of Pharmacology. Optometry Today. January 11th 2002.
- Doughty M. 2006. Drugs, Medications and the Eye. 14th Edition.
- Hopkins G, Pearson R. O'Connor Davies Ophthalmic Drugs - Fourth edition 1996. Butterworth Heinemann
- Bartlett J, Jaanus S. Clinical Ocular Pharmacology. Fourth Edition. Butterworth Heinemann 2001.
- Lawrenson J. Ocular therapeutics D part 10. Basic and ocular pharmacology. Optician. 29th October 2004.
- Galbraith A, Bullock S, Manias E, Hunt B, Richards A. Fundamentals of Pharmacology. Second edition. 2007.