

Avant-propos et remerciements	v
Introduction.....	1
Origine des médicaments	2
Pourquoi la nature est-elle si riche en molécules actives?	2
Comment sommes-nous parvenus à créer les médicaments modernes?	3
Dénomination des médicaments	5
Développement et mise en marché du médicament	6
Études précliniques	7
Études cliniques	8
Classification des médicaments	9

Première partie La pharmacocinétique

11

1 Libération et absorption des médicaments	15
Voies d'administration sans effraction	16
Voies entérales	16
Voie orale	16
Voie sublinguale	17
Voie rectale	17
Voie pulmonaire	18
Voie percutanée	18
Application sur les muqueuses	18
Muqueuse oculaire	18
Muqueuse vaginale ou génito-urinaire	18
Voies d'administration avec effraction	18
Voies parentérales	18
Voie intraveineuse	18
Voie intramusculaire	19
Voie sous-cutanée	20
Voies locales	20
Biodisponibilité des médicaments	20
Composantes de la biodisponibilité	21
Mesures de la biodisponibilité	23
Facteurs modifiant la libération et l'absorption des médicaments	25
Facteurs physiologiques et pathologiques	25
Facteurs physicochimiques liés à l'alimentation	25
Facteurs liés à la flore intestinale	26
Facteurs pharmacobiochimiques	26

Mise en contexte à partir du <i>Guide des médicaments</i>	26
Ai-je bien compris ?	28
2 Distribution des médicaments	29
Volume de distribution	30
Liaison aux protéines plasmatiques	33
Liaison à des protéines tissulaires	34
Liaison aux récepteurs pharmacologiques	34
Liaison à des protéines enzymatiques	34
Filtration rénale	34
Élimination biliaire	34
Paramètres de la liaison protéique	34
Pourcentage de fixation	35
Affinité	35
Déplacement protéique	36
Influence du pourcentage de fixation sur le déplacement protéique	36
Modes de transport des médicaments	37
Diffusion simple	38
Diffusion facilitée	38
Transport actif	39
Distributions particulières	40
Mise en contexte à partir du <i>Guide des médicaments</i>	41
Ai-je bien compris ?	42
3 Métabolisme des médicaments	45
Voies du métabolisme des médicaments	46
Réactions de phase I	47
Réactions de phase II	47
Activité des métabolites	48
Métabolites inactifs	48
Métabolites actifs	48
Métabolites réactifs	49
Les cytochromes P450: un système enzymatique essentiel	50
Enzymes CYP450	51
Propriétés des CYP450	51
Faible spécificité	51
Induction	52
Inhibition	52
Variations interindividuelles	52
Polymorphisme génétique	52
Cycle entérohépatique	53

Extraction hépatique et clairance hépatique	54
Mise en contexte à partir du Guide des médicaments	55
Ai-je bien compris?	57
4 Élimination des médicaments	59
Élimination urinaire.....	60
Filtration glomérulaire	60
Clairance de la créatinine endogène	60
Sécrétion et réabsorption tubulaires	61
Élimination biliaire.....	62
Mise en contexte à partir du Guide des médicaments	62
Ai-je bien compris?	64
5 Courbes de concentration plasmatique	65
La courbe de concentration plasmatique : résultante des étapes du devenir du médicament	67
Aspect des courbes de concentration plasmatique selon la voie d'administration	68
Administration par voie intraveineuse en bolus	68
Administration par perfusion intraveineuse	70
La durée de la perfusion est inférieure à 7 fois la demi-vie du principe actif.....	70
La durée de la perfusion est supérieure à 7 fois la demi-vie du principe actif.....	71
Administration par voie extravasculaire	72
Informations fournies par les courbes de concentration plasmatique	73
Demi-vie plasmatique	73
Aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC)	75
Fenêtre thérapeutique	75
Utilité des courbes de concentration plasmatique	77
Détermination des paramètres pharmacocinétiques en dose unique	77
Prévision de la posologie	78
Administration de doses multiples : posologie.....	79
Influence de la dose administrée	80
Influence de l'intervalle entre les doses.....	81
Dose journalière et rythme de prise	82
Variation de la demi-vie plasmatique et adaptation posologique.....	83
Mise en contexte à partir du Guide des médicaments	85
Ai-je bien compris?	87

6	Principes de base de la pharmacodynamie	91
	Liaison ligand-récepteur	92
	Relation dose-réponse	95
	Interactions principe actif-récepteur	97
	Agonistes	97
	Antagonistes	97
	Antagonistes compétitifs	97
	Antagonistes non compétitifs	98
	Agonistes partiels	100
	Agonistes inverses	100
	Ai-je bien compris?	101

7	Mécanismes d'action des grands groupes de médicaments : les cibles pharmacologiques des médicaments	103
----------	--	-----

	Récepteurs des neuromédiateurs	104
	Acide gamma-aminobutyrique (GABA)	104
	Benzodiazépines	104
	Barbituriques	105
	Sérotinine	105
	Buspirone	105
	Triptans	105
	Ondansétron	106
	Dopamine	106
	Bromocriptine	106
	Antipsychotiques	106
	Adrénaline et noradrénaline	107
	Antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques	107
	Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêtabloquants)	108
	Acétylcholine	109
	Agonistes des récepteurs muscariniques	109
	Antagonistes des récepteurs muscariniques	110
	Antagonistes des récepteurs nicotiniques	110
	Histamine	111
	Antihistaminiques antagonistes des récepteurs H ₁	111
	Inhibiteurs des récepteurs H ₂ antiulcéreux	111
	Opioides endogènes	112
	Agonistes des récepteurs opioïdes	112
	Agonistes partiels des récepteurs opioïdes	112
	Antagonistes des récepteurs opioïdes	112

Enzymes du métabolisme des médiateurs	112
Monoamine-oxydase	113
Acétylcholinestérases	113
Enzyme de conversion de l'angiotensine	115
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	115
Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine.....	116
Cyclooxygénases	116
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	117
Transporteurs membranaires	118
Transporteurs des neuromédiateurs	118
Inhibiteurs des transporteurs membranaires des catécholamines.....	119
Antidépresseurs inhibiteurs du recaptage des neuromédiateurs.....	119
Transporteurs de Ca²⁺: canaux calciques	120
Dihydropyridines.....	121
Benzodiazépines.....	121
Phénylalkylamines.....	121
Transporteurs de K⁺: canaux potassiques	122
Sulfamides antidiabétiques.....	122
Sulfonylurées et méglitinides.....	123
Transporteurs de Na⁺: canaux sodiques	123
Anesthésiques locaux.....	124
Antiarythmiques de classe I.....	125
Pompe à sodium Na⁺-K⁺ ATPase	125
Pompe à protons H⁺-K⁺ ATPase	127
Cotransporteurs ioniques	127
Enzymes des voies du métabolisme général	128
HMG-CoA réductase	128
Xanthine-oxydase	129
Dihydrofolate réductase	129
Enzymes des voies de signalisation des cellules	130
Phosphodiesterases	130
Méthylxanthines.....	130
Sildénafil.....	130
Ai-je bien compris?	130

Troisième partie Les interactions médicamenteuses 133

8 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques..... 137

Comment les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques se produisent-elles?..... 138

Mécanisme sommaire des interactions pharmacobiochimiques	138
Interactions par compétition.....	139
Interactions par induction.....	140
Interactions par inhibition vraie.....	142

Où et quand les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques se produisent-elles ?	143
Interactions médicamenteuses à l'entrée dans l'organisme	143
Modifications de l'environnement physicochimique	143
Modifications de la physiologie du tube digestif	144
Variations de l'environnement pharmacobiochimique	144
Interactions médicamenteuses associées à la distribution	146
Interactions associées au métabolisme	146
Mise en contexte A à partir du <i>Guide des médicaments</i>	147
Influence de la variabilité interindividuelle	149
Interactions médicamenteuses associées à l'élimination	149
Mise en contexte B à partir du <i>Guide des médicaments</i>	150
Ai-je bien compris ?	151

9 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques..... 157

Mécanismes des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques	158
Différents types d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques	160
Actions sur le même système pharmacodynamique	160
Actions sur la même cible pharmacologique	162
Actions sur des systèmes pharmacodynamiques différents conduisant au même effet	163
Ai-je bien compris ?	164

Réponses..... 167

Glossaire..... 184

Index..... 187