

012263

éléments de pharmacologie

H. SCHMITT

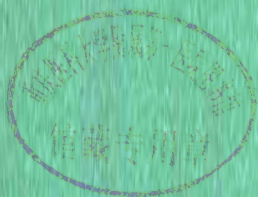
pharmacologie

600/1

012263

éléments de pharmacologie

H. SCHMITT



606/1

012263

Henri SCHMITT

Professeur à la Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu, Paris

ÉLÉMENTS DE PHARMACOLOGIE

7^e édition

FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES

20, rue de Vaugirard – Paris-VI

1^{re} édition, 1957
2^e » , 1961
3^e » , 1965
4^e » , 1970
5^e » , 1973
6^e » , 1976
7^e » , 1980

I.S.B.N. 2-257-72572-7
© 1957 Flammarion.
Printed in France.

CHAPITRE 7 - Interactions avec les neuro-médiateurs : mécanismes dopaminergiques 134
 Summation des récepteurs dopaminergiques 134
 Biogenèse des récepteurs dopaminergiques 141
 CHAPITRE 8 - Interactions avec les neuro-médiateurs : mécanismes tyraminergiques 150
 CHAPITRE 9 - Alcaloïdes de l'ergot de seigle et dérivés 156
 Dérivés imputés au principe actif 156
 Alcaloïdes imputés 157
 Action sur les récepteurs dopaminergiques 158
 Action sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} 158

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 10 - Interactions 159
 Amino-acides imputés 159
 Amino-acides exogènes 160

CHAPITRE 11 - Neuro-médiateurs : mécanismes cholinergiques 161

INTRODUCTION 9

CHAPITRE 1. - Pharmacologie générale 11

- Récepteurs 11
- La drogue : voies d'administration 16
- Absorption, distribution, excrétion 17
- Transformation dans l'organisme 22
- Pharmacocinétique 28
- Facteurs influençant la réponse 33
- Interactions pharmacocinétiques 35
- Mode d'action 35
- Interaction de deux drogues 40
- Inversion d'action 44
- Tolérance et dépendance 45
- Accidents thérapeutiques 47
- Rapports entre constitution chimique et activité 48

CHAPITRE 2. - Action sur les transports d'ions monovalents 53

- Ions monovalents 53
- Action sur l'ATP-ase membranaire Na⁺-K⁺ dépendante 55

CHAPITRE 3. - Interférences avec le calcium 56

CHAPITRE 4. - Interférences avec les nucléotides cycliques 61

- Nucléotides cycliques 61
- Xanthines 67

CHAPITRE 5. - Interférences avec les neuro-médiateurs : mécanismes cholinergiques 70

- Introduction 70
- Pharmacologie du système parasympathique 70
- Parasympathomimétiques 71
- Parasympatholytiques 77
- Pharmacologie des ganglions 81
- Pharmacologie de la plaque neuro-musculaire 86
- Action des cholinomimétiques et cholinolytiques sur les structures nerveuses 92

CHAPITRE 6. - Interactions avec les neuro-médiateurs : mécanismes noradrénergiques 96

- Transmission de l'influx nerveux aux jonctions périphériques sympathiques 96
- Récepteurs 96
- Sympathomimétiques 97
- Catécholamines et structures nerveuses 108
- Adrénolytiques 113
- Action sur la fibre sympathique post-ganglionnaire 120
- Inhibiteurs de la monoaminoxydase 130

CHAPITRE 7. — Interactions avec les neuro-médiateurs : mécanismes dopaminergiques	134
Stimulation des récepteurs dopaminergiques	134
Bloquants des récepteurs dopaminergiques	141
CHAPITRE 8. — Interactions avec les neuro-médiateurs : mécanismes tryptaminergiques	150
CHAPITRE 9. — Alcaloïdes de l'ergot de seigle et dérivés	156
Dérivés interférant principalement avec les α -adrénocepteurs	156
Alcaloïdes utérotoniques	157
Action sur les récepteurs dopaminergiques	158
Action sur les récepteurs 5-hydroxytryptaminergiques	158
CHAPITRE 10. — Interactions avec les neuro-médiateurs : amino-acides	159
Amino-acides inhibiteurs	159
Amino-acides excitants	163
CHAPITRE 11. — Neuro-médiateurs supposés : mécanismes histaminergiques	164
Récepteurs	164
Stimulants des récepteurs	164
Antagonistes : antihistaminiques	168
CHAPITRE 12. — Système rénine-angiotensine	172
Polypeptides naturels	172
Antagonistes de l'angiotensine	174
Inhibiteurs	174
Isoenzymes	175
CHAPITRE 13. — Polypeptides hypotenseurs	176
CHAPITRE 14. — Enképhalines, endorphines, morphinomimétiques	177
Enképhalines et endorphines	177
Morphinomimétiques	178
CHAPITRE 15. — Substance P	189
CHAPITRE 16. — Interférences avec les prostaglandines	191
Prostaglandines	191
Antagonistes des prostaglandines	195
Inhibiteurs des prostaglandines synthétases : les anti-inflammatoires non stéroïdiques	196
CHAPITRE 17. — Nucléotides et acides nucléiques	202
Nucléotides	202
Acides nucléiques	204
CHAPITRE 18. — Interférences métaboliques	205
Action sur le métabolisme	205
Métabolisme des lipides	207
CHAPITRE 19. — Médiateurs humoraux : hormones et leur pharmacologie	210
Hormones anté-hypophysaires	210
Hormones post-hypophysaires	220
Hormones sexuelles mâles	223
Hormones sexuelles femelles	230
Hormones cortico-surréaliennes	241
Hormones thyroïdiennes	249
Parathormone	253
Calcitonine	256
Hormones pancréatiques; substances antidiabétiques	259
Érythropoïétine	266
Hormones gastro-intestinales	266

CHAPITRE 20. — Vitamines	269
Vitamines liposolubles	269
Vitamines hydrosolubles	273
Chapiter 21-29 Omis	
CHAPITRE 21. — Pharmacologie du système nerveux central	283
Introduction	283
Anesthésiques généraux	288
Hypnotiques	294
Barbituriques	296
Anti-épileptiques	301
Antiparkinsoniens	306
Relaxants musculaires	306
Alcools	309
Anesthésiques locaux	311
Excitants de la moelle épinière et du tronc cérébral	315
Psychopharmacologie	316
CHAPITRE 22. — Pharmacologie du système cardio-vasculaire	331
Introduction	331
Glucosides cardiotoniques	336
Anti-arythmisants	346
Vasodilatateurs	353
Vasoconstricteurs	354
Circulation cérébrale	355
Analeptiques cardio-vasculaires	356
Anti-angoreux	357
Anti-hypertenseurs	360
CHAPITRE 23. — Pharmacologie du système nerveux autonome	364
CHAPITRE 24. — Pharmacologie de l'appareil respiratoire	368
Antitussifs	368
Expectorants	369
Broncho-dilatateurs	370
Excitants des centres respiratoires bulbaires	370
CHAPITRE 25. — Pharmacologie de l'appareil digestif	372
Modificateurs de la fonction gastrique	372
Modificateurs des fonctions biliaires	376
Modificateurs de la vitesse du transit intestinal	377
Antispasmodiques	378
CHAPITRE 26. — Eau. Electrolytes. Pharmacologie rénale et diurétiques	382
Médicaments réparant les pertes de la masse sanguine	382
Cations monovalents et divalents	383
Anions	385
Diurétiques	387
CHAPITRE 27. — Pharmacologie du système hématopoïétique	398
Médicaments anti-anémiques	398
Médicaments antipernicieux	399
Médicaments modifiant la coagulation sanguine	404
CHAPITRE 28. — Métaux lourds et métalloïdes	410
Introduction	410
Métaux lourds	410
Métalloïdes	411

CHAPITRE 29. — Chimiothérapie.....	414
Introduction.....	414
Antiseptiques.....	414
Synthèse des protéines et points d'action des substances utilisées en chimiothérapie.....	418
Antagonistes compétitifs de l'acide p-amino-benzoïque.....	425
Inhibition de la dihydrofolate réductase.....	429
Analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Antagonistes de la glutamine.....	431
Inhibiteurs de la replication et de la transcription.....	434
Inhibition de la synthèse protéique au niveau des ribosomes : liaison avec la sous-unité 50 S.....	441
Inhibition de la synthèse protéique au niveau du ribosome : fixation sur la sous-unité 30 S.....	447
Inhibiteurs de la synthèse des parois bactériennes.....	455
Antibiotiques interférant avec la membrane cellulaire.....	467
Antibiotiques à mécanisme d'action mal déterminé.....	469
Résistance aux antibiotiques.....	470
Chimiothérapie de la tuberculose et de la lèpre.....	473
Chimiothérapie des tréponématoses.....	476
Chimiothérapie du paludisme.....	477
Chimiothérapie de l'amibiase.....	482
Chimiothérapie des trypanosomiasés et des leishmaniosés.....	483
Chimiothérapie des mycoses.....	484
Anthelminthiques.....	486
Antiviraux.....	488
Médicaments antileucémiques et anticancéreux.....	489
Index alphabétique.....	495

INTRODUCTION

La pharmacologie est la science des drogues, c'est-à-dire des substances chimiques naturelles ou synthétiques capables de provoquer une réponse biologique. Selon cette définition, il est clair qu'elle envisage les interactions chimiques avec l'organisme non seulement de l'homme et des vertébrés, mais aussi des invertébrés, des micro-organismes et des plantes.

Considérée d'un point de vue médical, elle traite des médicaments, c'est-à-dire des drogues employées pour guérir un processus pathologique ou pour soulager ses effets. La toxicologie, par contre, traite des effets nocifs des drogues. La distinction entre médicaments et poisons est loin d'être absolue et, suivant les doses, les conditions de l'emploi, l'espèce animale, les activités néfastes d'un médicament peuvent se manifester.

Classiquement, la pharmacologie comprend :

la *pharmacognosie* (anciennement matière médicale) qui étudie les sources et les propriétés physico-chimiques des drogues,

la *pharmacodynamie*, qui envisage les actions qu'exercent les drogues sur les organismes vivants,

la *toxicologie*, qui étudie plus spécialement les effets néfastes des drogues,

la *pharmacie*, qui traite des formes d'administration et de la préparation des médicaments,

la *pharmacothérapie*, qui traite des indications des médicaments et de leur prescription.

En réalité, la pharmacologie apparaît comme la partie de la physiologie générale étudiant les rapports de la matière vivante avec le milieu chimique environnant. Ses frontières avec la biochimie et la biophysique ne sont pas nettement délimitées.

Considérée également d'un point de vue utilitaire, la pharmacologie s'intéresse aussi aux insecticides, aux herbicides, à d'autres aspects de la phytopharmacologie.

Toutefois, d'un point de vue heuristique, la pharmacologie est de plus en plus la discipline s'intéressant aux perturbations par des substances chimiques du métabolisme ou à leurs interférences avec les signaux biologiques : neuromédiateurs, hormones, ions. Les questions classiques de la pharmacologie sont : quelles sont les actions d'une drogue? où agit-elle? comment agit-elle? Le mécanisme d'action est étudié de plus en plus au niveau moléculaire et cette partie de la pharmacologie ou pharmacologie moléculaire se propose d'étudier les interactions des drogues avec les sites de reconnaissance macro-moléculaires. Même les toxines bactériennes ou les venins de serpent sont des outils très précieux d'études de certains systèmes biologiques.

La pharmacologie met ainsi entre les mains des physiologistes et des physiopathologistes des moyens précieux pour disséquer les mécanismes de la vie. Son apport a été capital, non seulement pour soulager et guérir les maladies, mais aussi du point de vue de la physiologie générale. Ainsi la théorie neurohumorale de la transmission de l'influx nerveux a été élaborée et développée par des pharmacologues. Presque tous les chapitres de la physiologie ont bénéficié de l'emploi des drogues. Elles ont permis la découverte des chémo-récepteurs, de grands progrès dans l'identification des neuromédiateurs; les comparaisons des résultats thérapeutiques et des propriétés pharmacologiques ont permis l'élaboration de la théorie dopaminergique de la maladie de Parkinson, de la schizophrénie.

Les progrès des techniques analytiques ont conduit, ces dernières années, à une connaissance plus profonde de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des drogues. Cette partie qui s'individualise sous le nom de *pharmacocinétique*, est non seulement théoriquement intéressante, mais elle conduit à des règles de prescription plus rationnelle qui s'individualisent suivant le capital génétique du malade.

La nécessité de mieux connaître les effets et la destinée des médicaments chez l'homme normal et pathologique a conduit au développement de la *pharmacologie clinique*. Celle-ci se propose d'étudier les effets des médicaments, confirmant ou infirmant les données de la pharmacologie animale, leur pharmacocinétique élaborant les règles de la prescription, leurs

interférences, la valeur de ces médicaments dans le traitement des affections humaines et ceci, à court et à long terme. La pharmacothérapie est l'application de toutes ces données au traitement d'un sujet déterminé.

Toute discipline scientifique passe par plusieurs stades : de descriptive, elle devient explicative. La pharmacologie est en train de subir cette mutation. Aussi nous a-t-il semblé bon de changer la présentation de l'ouvrage.

Il débute par la pharmacologie générale qui envisage les interactions des drogues avec des sites spécifiques appelés récepteurs, la destinée des médicaments dans l'organisme, leurs interactions, les rapports entre constitution chimique et activité pharmacologique.

La pharmacologie spéciale est présentée d'abord en termes d'interactions avec les grands systèmes d'élaboration des signaux biologiques : ions, 3'5' AMP cyclique, neuromédiateurs, hormones. Les actions sur les systèmes physiologiques classiques sont ensuite envisagées. La chimiothérapie est enfin traitée et les progrès récents amènent à l'envisager sous l'angle biochimique.

Pour désigner les médicaments, nous avons utilisé la dénomination commune internationale, les noms français de marques sont suivis d'un ®.

Nous avons conscience des imperfections d'un tel ouvrage essentiellement conçu pour l'enseignement des futurs médecins. D'aucuns le trouveront trop théorique, certains lui reprocheront les notions purement médicales. Pour notre part, nous croyons qu'il est nécessaire que les connaissances biologiques des médecins soient étendues. Comment comprendre une affection sans connaissances physiologiques, biochimiques, immunologiques? Comment traiter rationnellement sans connaissances pharmacologiques étendues? Nous formons le souhait que dans l'avenir la pharmacologie clinique et la pharmacothérapie fassent l'objet d'un volume séparé plus spécialement conçu pour l'application thérapeutique.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à nos collaborateurs et amis, à tous ceux qui nous ont fait part de leurs critiques constructives et spécialement à M^{me} Schmitt, dont l'aide fut si précieuse pour la rédaction des différentes éditions de cet ouvrage.

1 PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

Récepteurs

La **pharmacologie** (φαρμακον = drogue, λογος = exposé rationnel) est la science des drogues ou la science étudiant les réponses des organismes vivants aux stimuli chimiques. Une **drogue** est une substance chimique synthétique ou naturelle produisant une réponse biologique, c'est-à-dire modifiant les processus physiologiques ou pathologiques des organismes vivants. Un **médicament** est une drogue utilisée à des fins thérapeutiques pour guérir ou améliorer un processus pathologique. Un **poison**, au contraire, provoque des phénomènes préjudiciables à l'organisme. En fait, la distinction entre drogue et poison n'est pas absolue et dépend des doses utilisées, de l'organisme envisagé, des conditions physiologiques ou pathologiques de l'emploi.

Le but de la pharmacologie est la compréhension des interactions des drogues avec des sites macromoléculaires spécifiques responsables de l'effet biologique et appelés **récepteurs**.

Le concept de **récepteurs**, proposé dès la fin du siècle dernier, est probablement le plus important de la pharmacologie et a sans doute été le plus fructueux dans l'évolution de cette discipline. La **drogue**, pour exercer ses effets, *se fixe sur des sites macromoléculaires spécifiques*, appelés récepteurs. Ce sont les équivalents des sites actifs des enzymes. La fixation de la drogue sur le récepteur et l'activation de celui-ci représentent les deux temps élémentaires du processus. En fait, une drogue peut se fixer sur de nombreux sites moléculaires sans provoquer de réaction décelable. Ces sites sont appelés **accepteurs** ou « sites of loss ». La pharmacologie classique définit donc un récepteur comme un transducteur biologique convertissant le signal d'entrée en une réponse biologique. Depuis quelques années, l'utilisation de molécules marquées à haute activité spécifique, combinée aux techniques de séparation des constituants cellulaires, a permis de montrer sur certains de ceux-ci des sites fixant les molécules pharmacologiques ou « ligands » avec une haute affinité, de façon saturable, réversible et spécifique. En fait, cette dernière propriété est surtout une corrélation avec les faits de la pharmacologie classique. Les tentatives d'isolement des macromolécules portant les récepteurs ont conduit à utiliser ce terme, sans doute abusivement, pour désigner ces macromolécules. Il vaut sans doute mieux parler, par exemple, de *protéines réceptrices*.

Le concept de récepteurs a été particulièrement utile pour classer les drogues et leurs actions. Il a permis la description de grands systèmes physiologiques.

Un **agoniste** est une drogue dont la liaison avec le récepteur provoque la réponse pharmacologique. Un **antagoniste** se lie au récepteur, mais ne l'active pas; il empêche par contre, les agonistes du récepteur de s'y fixer et d'exercer leurs actions.

Une grande part de la pharmacologie est consacrée à la caractérisation des récepteurs. Dans ce but, on emploie deux méthodes : a) on classe les effets de substances chimiquement voisines; b) on recherche des antagonistes spécifiques des divers effets de la drogue.

Parfois les récepteurs à une drogue donnée se trouvent dans une *seule espèce* de cellules. La substance produit alors des effets spécifiques.

Le plus souvent, les récepteurs se trouvent répartis dans de *nombreux tissus*. Ainsi, l'acétylcholine porte ses actions sur les fibres lisses des vaisseaux, de l'intestin, des bronches, de l'iris et sur les fibres cardiaques.

Une substance peut agir sur *plusieurs espèces de récepteurs* répartis dans le même tissu ou dans différents tissus. Ainsi, l'acétylcholine excite des récepteurs situés dans les fibres lisses vasodilatatrices, les cellules ganglionnaires du système nerveux autonome, la plaque

neuromusculaire. Ces récepteurs ne sont pas identiques, car certaines substances n'excitent ou n'inhibent que l'une des espèces : la muscarine agit sur les récepteurs des fibres lisses et la nicotine sur ceux des ganglions. L'atropine inhibe les effets de la muscarine et les ganglioplégiques ceux de la nicotine.

L'excitation des récepteurs différents situés dans un même tissu peut même conduire à des effets opposés. Ainsi l'adrénaline, par action sur des récepteurs appelés α -adrénocepteurs, provoque la vasoconstriction, mais elle dilate les fibres lisses vasculaires par stimulation de β -adrénocepteurs. Parmi les substances sympathomimétiques, proches de l'adrénaline, certaines, comme la néosynéphrine, agissent de préférence sur les α -adrénocepteurs, d'autres, comme l'isoprénaline, sur les β -adrénocepteurs.

La structure des récepteurs est encore inconnue. Leur caractérisation a, toutefois, bénéficié ces dernières années de l'emploi conjoint de deux techniques : 1) la préparation des différents constituants cellulaires, et en particulier des membranes plasmiques, par différentes techniques d'isolement et de purification; 2) l'emploi de « ligands » (agonistes ou antagonistes) marqués à activité spécifique suffisante (25 à 30 curies par millimole). Ces « ligands » se fixent sur des sites avec une haute affinité (10^{-13} à 10^{-9} Mol), de façon saturable et réversible. La spécificité est assurée par leur déplacement par des substances, qui, dans les épreuves pharmacologiques, se sont montrées, soit agonistes, soit antagonistes, mais non par d'autres composés.

La fixation du ligand, en fonction de la concentration, s'accroît rapidement, puis atteint un plateau : le processus est donc saturable.

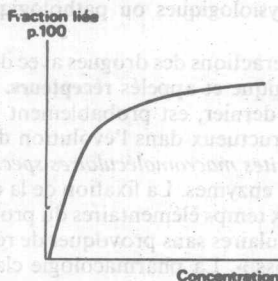


Fig. 1. — Courbe de fixation du ligand radioactif en fonction de la concentration.

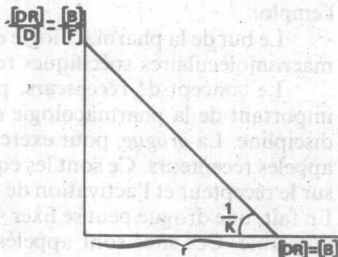


Fig. 2. — Courbe de Scatchard.

Scatchard a proposé une analyse permettant d'apprécier l'affinité de la drogue pour le récepteur et le nombre de sites de liaison (soit le nombre de récepteurs ramené au mg de protéines).

Le ligand D se lie au récepteur de façon réversible :



En appliquant la loi d'action de masse, il vient :

$$\frac{[D][R]}{[DR]} = \frac{k_1}{k_2} = K \quad \text{ou} \quad \frac{[DR]}{[D]} = \frac{1}{K} [R] \quad (2)$$

où k_1 est la constante d'association, k_2 la constante de dissociation.

Si r est le nombre total de récepteurs, $[DR]$ étant le nombre de récepteurs occupés, on peut écrire :

$$\frac{[DR]}{[D]} = \frac{1}{K} (r - [DR]) = \frac{1}{K} r - \frac{1}{K} [DR] \quad (3)$$

En portant $\frac{[DR]}{[D]}$ en ordonnée et $[DR]$ en abscisse, on obtient une droite dont la pente $\frac{1}{K}$ fournit l'affinité de la drogue. Lorsque $\frac{[DR]}{[D]} = 0$, $[DR] = r$ (fig. 2). Ainsi le nombre de récepteurs est fourni par

l'intersection avec l'axe des abscisses. On utilise le plus souvent la notation anglo-saxonne $\frac{[B]}{[F]}$ ou $\frac{\text{Bound}}{\text{Free}}$ pour $\frac{[DR]}{[R]}$ et [B] (Bound) pour [DR]. Certaines méthodes permettent de calculer les constantes d'association k_1 et de dissociation k_2 .

Le ligand radioactif fixé sur les récepteurs est déplacé par les substances agonistes et antagonistes dont on peut ainsi calculer l'affinité (fig. 3).

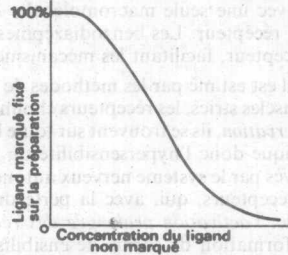


Fig. 3. — Déplacement d'un ligand marqué par un agoniste ou un antagoniste.

Lorsque la courbe de Scatchard présente des points d'inflexion, on conclut à la fixation sur plusieurs sites dont, par extrapolation, il est possible de calculer le nombre et l'affinité de la drogue pour ceux-ci.

On peut également écrire à partir de l'équation (3) :

$$\frac{[DR]}{(r - [DR])} = \frac{1}{K} [D]$$

où r est le nombre total de récepteurs, soit le nombre maximum de récepteurs susceptibles d'être marqués, soit $r = [DR]_{\text{max}}$ ou :

$$\log \frac{[DR]}{[DR]_{\text{max}} - [DR]} = \log \frac{1}{K} + \log [D]$$

En portant $\log \frac{[DR]}{[DR]_{\text{max}} - [DR]}$ en ordonnée et $\log [D]$ en abscisse, on obtient une droite dont la pente est égale à un, si l'équation est monomoléculaire. La pente de cette droite est appelée *coefficient de Hill*. On dit qu'il y a *coopérativité négative* lorsque le coefficient de Hill est inférieur à 1; il y a par contre *coopérativité positive* lorsque le coefficient est plus grand que 1.

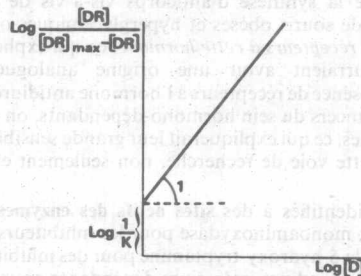
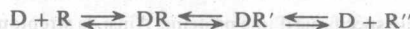


Fig. 4. — Courbe et coefficient de Hill.

En fait, le nombre de sites de fixation est souvent plus élevé pour les agonistes que pour les antagonistes : pour les récepteurs muscariniques et les β -adrénocepteurs, on trouve un site de liaison pour les antagonistes, mais trois pour les agonistes. On attribue ce fait à l'existence de plusieurs formes conformationnelles du récepteur avec lesquelles l'agoniste peut se lier : forme de repos R , forme activée R' et forme désensibilisée R'' . L'antagoniste, par contre, n'étant pas susceptible d'activer le récepteur, s'unit uniquement à la forme de repos R . En sa présence, les équilibres sont déplacés vers celle-ci :



Ceci permet de prévoir la désensibilisation du récepteur après action d'un agoniste.

La fixation de la drogue sur le récepteur est influencée par certains facteurs. Ainsi les ions sodium facilitent la fixation des antagonistes de la morphine sur le récepteur opiacé, mais ils réduisent celle des agonistes. Les cations divalents — Mg^{++} , Mn^{++} et Ca^{++} — facilitent la fixation des agonistes sur les β -adrénocepteurs, sans influencer celle des antagonistes. Par contre, ces cations divalents inhibent la liaison de l'angiotensine à ses récepteurs. Les nucléotides, en particulier le GTP (et son analogue actif, mais non hydrolysable, le guanylyl-imino-diphosphate (Gpp-(NH)-p), diminuent la fixation des agonistes sur les β -adrénocepteurs des érythrocytes de canard et sur les α -adrénocepteurs, réduisant leur affinité apparente, accroissant la vitesse de dissociation, mais ils n'influencent pas la fixation des antagonistes. La fixation d'une drogue sur un récepteur n'est pas toujours un simple phénomène d'interaction d'une substance pharmacologique avec une seule macromolécule. Ainsi, une protéine réduit la fixation de l'acide γ -aminobutyrique sur son récepteur. Les benzodiazépines se lient à cette protéine, et facilitent ainsi la fixation du GABA sur le récepteur, facilitant les mécanismes gabaergiques.

Le nombre de récepteurs, tel qu'il est estimé par les méthodes de marquage isotopiques, varie sous des influences diverses. Ainsi, dans les muscles striés, les récepteurs cholinergiques sont normalement confinés à la plaque neuro-musculaire. Après énévation, ils se trouvent sur toute la surface de la fibre striée. La synthèse de récepteurs extrajonctionnels explique donc l'hypersensibilité du muscle strié énévé à l'acétylcholine. Dans les organes normalement innervés par le système nerveux autonome, l'énévation s'accompagne aussi d'un accroissement du nombre de récepteurs, qui, avec la perte du mécanisme de recapture, est cause d'hypersensibilité. De façon générale, l'activation prolongée des récepteurs par un agoniste réduit leur nombre, peut-être en favorisant la formation de forme désensibilisée R' . Inversement le bloc prolongé accroît le nombre de récepteurs. Ceci a été constaté avec le propranolol pour les β -adrénocepteurs et avec les neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques. Les dyskinesies tardives observées lors des traitements au long cours par les neuroleptiques sont attribuées à une hyperactivité des systèmes dopaminergiques. Celle-ci pourrait avoir deux causes : l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques et celle de la libération de dopamine consécutive au bloc des récepteurs dopaminergiques présynaptiques. Le bloc des récepteurs postsynaptiques pourrait ainsi être surmonté.

Dans certains cas, même un traitement aigu avec un agoniste, par exemple, peut provoquer la réduction du nombre de récepteurs et rendre les tissus réfractaires à une nouvelle administration. Ainsi l'injection de LH-RH provoque la sécrétion de LH, qui, s'unissant avec ses récepteurs dans les cellules testiculaires, stimule passagèrement la spermatogénèse, mais provoque une déplétion prolongée en récepteurs. Ainsi s'explique l'arrêt paradoxal de la spermatogénèse après ce traitement. De même, chez la femme, le LH-RH peut inhiber l'ovogénèse et conduire à la stérilité.

Les réactions de rétroaction négative peuvent s'exercer — en partie au moins — par une réduction du nombre de récepteurs. Ainsi la thyroxine réduit le nombre de récepteurs au TRH dans l'hypophyse antérieure et la réponse au TRH (sécrétion de TSH et de prolactine) est ainsi réduite. Le nombre de récepteurs à un neuromédiateur ou à une hormone peut être influencé par un système différent. Ainsi le 17 β -œstradiol accroît le nombre de récepteurs hypophysaires au TRH et la réponse à celui-ci.

Des variations du nombre de récepteurs peuvent rendre compte de certains états pathologiques. Ainsi, dans la myasthénie grave, le nombre de récepteurs cholinergiques de la plaque neuro-musculaire est réduit, peut-être comme conséquence de la synthèse d'anticorps vis-à-vis de ces récepteurs par des cellules dépendant du thymus. Les races de souris obèses et hyperglycémiques ont des taux plasmatiques élevés d'insuline, mais sont dépourvus de récepteurs à cette hormone, ce qui explique le diabète. Certains diabètes humains insulino-résistants pourraient avoir une origine analogue. Les diabètes insipides dits néphrogéniques semblent dus à l'absence de récepteurs à l'hormone antidiurétique posthypophysaire dans les tubes collecteurs. Dans certains cancers du sein hormono-dépendants, on a constaté une augmentation du nombre de récepteurs œstrogéniques, ce qui expliquerait leur grande sensibilité au β -œstradiol. Ces quelques exemples montrent l'intérêt de cette voie de recherche, non seulement en pharmacologie, mais aussi en pathologie.

Certains récepteurs ont été identifiés à des sites actifs des enzymes : acétylcholinestérase pour les substances anticholinestérasiques; monoaminoxydase pour les inhibiteurs de cette enzyme, enzymes de la synthèse des catécholamines ou de la 5-hydroxy-tryptamine pour des inhibiteurs de cette synthèse; xanthine-oxydase pour l'allopurinol; ATP-ase sodium-potassium dépendante pour les glucosides cardiotoniques et certains diurétiques, comme l'acide étacrynique. Parfois, l'occupation du récepteur active une enzyme qui lui est distincte : ainsi, les catécholamines activent les β -adrénocepteurs et accroissent ainsi l'activité de l'adénylcyclase, protéine distincte du récepteur. L'activation ou l'inhibition d'une enzyme par une substance pharmacologique ne signifie toutefois pas une relation de cause à effet avec l'effet pharmacologique usuel ou avec l'effet thérapeutique; une action sur un autre ou d'autres récepteurs peut en être la cause. Il est toujours difficile d'établir une corrélation précise entre une modification enzymatique et l'effet pharmacologique. Ainsi, il n'est pas encore établi si l'inhibition de l'ATP-ase sodium-potassium dépendante est ou non responsable des perturbations du transport du calcium qui paraissent provoquer leurs effets cardiaques inotropes positifs.

Le récepteur peut être un site spécifique d'une protéine. Ainsi, la streptomycine se lie à la protéine P1 de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, ce qui paraît être responsable de l'action antibiotique.

De nombreux récepteurs sont des sites de protéines membranaires et contrôlent le transport de molécules biologiques : eau, ion, glucose, amino-acides...

Au cours des dernières années, de multiples travaux ont été consacrés aux tentatives d'isolement des protéines réceptrices. Une des plus grandes difficultés réside dans l'appartenance de ces protéines — y compris certaines enzymes — aux structures des membranes biologiques. Ce sont des protéines membranaires — dites intégrales — résistant à une hydrolyse ménagée et ne pouvant être extraites et solubilisées que par des détergents. En outre, il est apparu qu'entre la fixation de l'agoniste sur la protéine réceptrice et l'effet élémentaire généralement observé — par exemple, l'augmentation de l'influx du ^{22}Na pour le récepteur cholinergique — plusieurs autres protéines pouvaient être interposées. L'extraction de la protéine réceptrice — assurée par la fixation des ligands radioactifs — peut donc s'accompagner de la perte de l'effet élémentaire.

Pour réaliser cet isolement, on utilise un tissu riche en récepteurs : organes électriques de la Torpille ou de la Gymnote, cerveau de la mouche domestique pour les récepteurs cholinergiques. On suit l'isolement de la protéine réceptrice grâce à des artifices; on mesure l'affinité des différentes fractions pour les agonistes et les antagonistes, grâce à des molécules marquées et on les compare à celles obtenues par des épreuves pharmacologiques. Il est commode de disposer d'une méthode simple : par exemple, pour l'organe électrique de la Torpille ou de la Gymnote, la dépolarisation provoquée par les agonistes et sa réduction par les antagonistes permet d'établir l'affinité de chaque drogue pour le récepteur cholinergique. On peut établir ainsi des corrélations entre activité biologique et fixation aux différentes fractions subcellulaires. Par ailleurs, la distribution dans les organes, l'influence de la stéréospécificité, le temps nécessaire à la liaison et à la réponse, l'évolution oncogénique sont aussi des indices précieux. Les inhibiteurs irréversibles et spécifiques du récepteur sont d'un secours inestimable pour isoler la protéine réceptrice. Ainsi l' α -bungarotoxine, polypeptide isolé d'un serpent de Formose se lie irréversiblement sur les récepteurs cholinergiques nicotiques et les inactive. Grâce à cette molécule marquée par ^{131}I , il a été possible d'isoler la protéine réceptrice cholinergique. Celle-ci a pu, en outre, être solubilisée à l'aide de détergent. La protéine réceptrice cholinergique est formée de sous-unités de poids moléculaire 40 000 daltons. Le poids moléculaire total est de 250 000 daltons, correspondant à six sous-unités. Il s'agit d'une glycoprotéine fixée sur la face externe de la membrane cytoplasmique, comprenant 3 à 5 p. 100 d'oses (en particulier d-mannose et N-acétylglucosamine). Une autre protéine de poids moléculaire 100 000 daltons, formée de sous-unités de 43 000 daltons, serait l'ionophore ou modulateur de conductance ionique, responsable de l'augmentation de la perméabilité au ^{22}Na . Ainsi deux protéines différentes seraient impliquées d'une part dans la fixation des agonistes et antagonistes cholinergiques (protéines réceptrices) et, d'autre part, dans l'augmentation de la perméabilité aux ions. Certains anesthésiques locaux (tétracaïne, di et triméthisoquine, quinacrine...), ainsi qu'une toxine de la peau d'une grenouille de Colombie, l'histrionicotoxine, inhibent les perméabilités ioniques à des concentrations beaucoup plus faibles que celles se fixant sur la protéine réceptrice. Ces substances seraient donc des marqueurs de l'ionophore, ce qui est précieux pour son isolement. L'acétylcholine, en se fixant sur le récepteur, entraînerait une déformation conformationnelle de la protéine réceptrice et celle-ci, à son tour, provoquerait une déformation de l'ionophore (fig. 5).

Il a été constaté que, paradoxalement, les anesthésiques locaux et l'histrionicotoxine accroissent l'affinité de la protéine réceptrice pour les agonistes et certains antagonistes cholinergiques. La déformation de l'ionophore, consécutive à la fixation de ces substances, peut donc en retour entraîner celle de la protéine réceptrice.

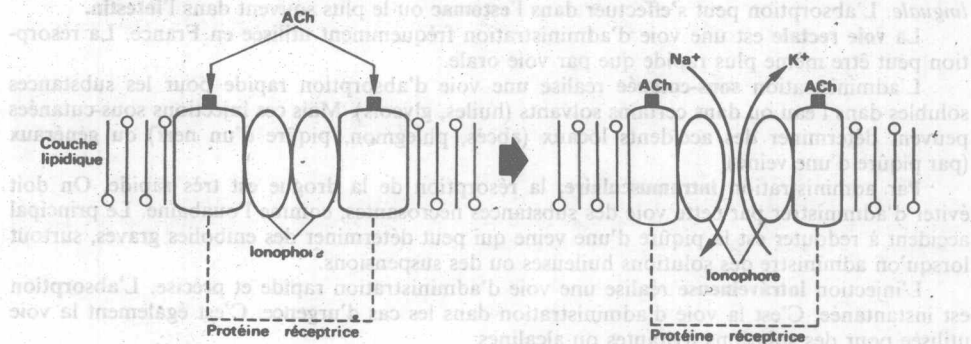


Fig. 5. — Mécanisme supposé de l'activation du récepteur cholinergique.

La protéine réceptrice et l'ionophore, représentés chacun par deux sous-unités, sont interposés dans la couche lipidique de la membrane cellulaire. La déformation de la protéine réceptrice par l'acétylcholine (ACh) entraîne celle de l'ionophore, ouvrant les pores par lesquels migrent les ions.

De nombreuses substances, catécholamines pour leurs effets β , corticotrophine, glucagon, hormone antidiurétique posthypophysaire, parathormone, calcitonine, activent une enzyme membranaire, l'adénylcyclase. Il a d'abord été supposé que les récepteurs étaient des sites actifs de l'enzyme. Les études récentes ont permis la séparation chimique du β -adrénocepteur et de l'adénylcyclase (p. 62).

Les récepteurs de l'insuline sont aussi des sites de protéines membranaires fixant spécifiquement l'hormone et favorisant le transfert du glucose et des aminoacides.

Tous les stéroïdes (minéralo et glucocorticoïdes, hormones mâles et femelles, vitamine D) semblent agir par un mécanisme commun. L'hormone pénètre dans le cytoplasme, probablement par diffusion passive, s'y combine spécifiquement et de façon non covalentielle avec un nombre limité de protéines cytoplasmiques appelées *protéines réceptrices*. La liaison des ligands provoque une ou des déformations conformationnelles ou enzymatiques dans la molécule réceptrice et le complexe migre vers le compartiment nucléaire (translocation): il s'y fixe sur des *sites accepteurs* localisés sur les chromosomes en interphase, et déclenche une série de réactions: augmentation de la synthèse du RNA messager et de protéines en particulier spécifiques. Les effets finaux sont généralement anaboliques, mais même les effets cataboliques des glucocorticoïdes impliquent aussi la synthèse de protéines (fig. 6).

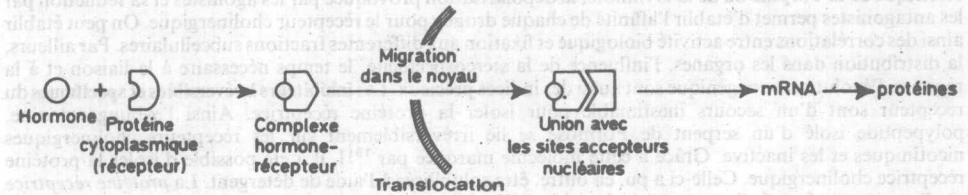


Fig. 6. — Mécanisme d'action des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes, en particulier la triiodothyronine, se fixent directement sur des récepteurs nucléaires, provoquant la synthèse d'ARN et de protéines spécifiques.

La drogue : voies d'administration

L'action pharmacologique d'une drogue dépend de la vitesse avec laquelle elle pénètre dans l'organisme. Celle-ci est liée à la voie d'administration. Ces voies sont multiples.

La **voie orale** est la plus utilisée. L'absorption peut avoir lieu immédiatement dans la bouche. Ainsi, l'adrénaline, la trinitrine, certaines hormones sont administrées par voie *per-linguale*. L'absorption peut s'effectuer dans l'estomac ou le plus souvent dans l'intestin.

La **voie rectale** est une voie d'administration fréquemment utilisée en France. La résorption peut être même plus rapide que par voie orale.

L'administration **sous-cutanée** réalise une voie d'absorption rapide pour les substances solubles dans l'eau ou dans certains solvants (huiles, glycols). Mais ces injections sous-cutanées peuvent déterminer des accidents locaux (abcès, phlegmon, piqûre d'un nerf) ou généraux (par piqûre d'une veine).

Par administration **intramusculaire**, la résorption de la drogue est très rapide. On doit éviter d'administrer par cette voie des substances nécrisantes, comme l'ouabaine. Le principal accident à redouter est la piqûre d'une veine qui peut déterminer des embolies graves, surtout lorsqu'on administre des solutions huileuses ou des suspensions.

L'injection **intraveineuse** réalise une voie d'administration rapide et précise. L'absorption est instantanée. C'est la voie d'administration dans les cas d'urgence. C'est également la voie utilisée pour des solutions irritantes ou alcalines.

Par la **peau** pénètrent certaines drogues. Certains solvants, comme l'eucalyptol, ou certains procédés mécaniques, comme les frictions, facilitent cette absorption cutanée. On a recours à la voie *sous-épidermique* par scarifications pour certaines vaccinations (variole, BCG). La voie *intradermique* est utilisée pour l'administration de certaines substances (histamine) et le contrôle des réactions allergiques.