

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

UNIVERSITÉ DES FRÈRES
MENTOURI CONSTANTINE

معهد العلوم البيطرية



Institut des Sciences Vétérinaires

Département : **Production Animale**

قسم الإنتاج الحيواني.

Polycopié pédagogique

PRINCIPES DE LA PHARMACOLOGIE GENERALE

Destiné aux étudiants de 3^{ème} Année Docteur vétérinaire

Elaboré Par

Dr. BEROUAL Katiba

Maitre de Conférences-Pharmacologie et Toxicologie

Année universitaire : 2022-2023

PRINCIPES DE LA PHARMACOLOGIE GENERALE

Dr. BEROUAL Katiba

PRINCIPES DE LA PHARMACOLOGIE GENERALE

Réalisation et Présentation :

Dr. BEROUAL K. : beroualk@yahoo.fr

PREAMBULE

Avant de débiter la lecture du présent document, quelques commentaires doivent être faits quant aux choix rédactionnels adoptés :

Le texte qui suit se veut le plus simple possible, de telle sorte que l'étudiant, quelle que soit sa formation initiale, puisse, avec un minimum d'efforts se familiariser avec les bases de la pharmacologie. La richesse de son illustration présente un grand confort de lecture. Certainement, beaucoup de concepts y sont spécifiques à la formation des futures vétérinaires.

Dans cet esprit, le premier chapitre concerne l'histoire de la pharmacologie à travers ses premiers pionniers, puis revenir à l'enseignement de la chaire, ici à l'institut des Sciences Vétérinaire d'El Khroub (ISVK) de l'université de Constantine, depuis sa création. Le second est une introduction à l'enseignement, qui ne pourra avoir lieu, qu'à partir de quelques définitions de plusieurs termes fondamentaux tels, le médicament, DCI, l'AMM, Générique, ordonnance. Quant au troisième chapitre entame la pharmacocinétique et ses paramètres qualitatifs et quantitatifs, il faudra comprendre que c'est une partie de la pharmacologie indissociable de la pharmacodynamique, mais pour des raisons pédagogiques, cette dernière étude est rédigée inévitablement dans le chapitre suivant. Où ils seront abordés les mécanismes d'actions du médicament sur l'organisme vivant, la mesure de l'effet-dose, ainsi quelques notions des interactions médicamenteuses.

Bonne lecture !

Vifs remerciements à
Dr BENSEGUENI L. *qui a enseigné la pharmacologie*
plus de 20 ans à l'ISVK,
qui a eu la gentillesse de nous octroyer ses cours
et à qui on doit
quelques parties de cette compilation.

Et
à Dr TORCHE S. *pour sa participation et*
collaboration à la réalisation de ce polycopié,

Une pensée à mes amis ; Madame Leila, Pr KOHIL K,
Pr HIRECHE S, Pr AGABOU A et Pr DIB A, *qui ont donné*
un coup de pouce à ce travail, en un temps record.

D'un seul regard

INTRODUCTION GENERALE

ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOLOGIE

INITIATION A LA PHARMACOLOGIE

PHARMACOCINETIQUE

Introduction

Passage des médicaments à travers les membranes cellulaires

Biodisponibilité, Bioéquivalence

Absorption (PK1)

Distribution (PK2)

Biotransformation (PK3)

Élimination- Excrétion (PK4)

PHARMACODYNAMIE

Notions de bases

Effet dynamique

Interactions médicamenteuses

CONCLUSION GENERALE

« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »

A decorative L-shaped line in a light gray color, consisting of a vertical segment on the left and a horizontal segment at the bottom, framing the title.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE 2

CHAPITRE I : ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOLOGIE 5

OBJECTIFS : 5

I.1. PHARMA/CO/CIE 5

I.1.1. PHARMA/CO 5

I.1.2. PHARMA/CIE 6

I.2. MÉDECINE EN ALGÉRIE 6

I.3. HISTORIQUE DE LA PHARMACIE 7

I.4. MEDECINES ALTERNATIVES 8

I.4.1. IMPORTANCE DES PLANTES MEDICINALES 8

I.4.2. ECORCE DE SAULE DANS L'HISTOIRE : 9

I.5. PHARMACOLOGIE A L'INSTITUT D'EL KHROUB 10

I.5.1. INTERVENTION DES ENSEIGNANTS 10

I.5.2. PROGRAMME THEORIQUE 10

I.5.3. PROGRAMME PRATIQUE 11

CHAPITRE II : INITIATION A LA PHARMACOLOGIE 12

OBJECTIFS : 13

II.1. DEFINITIONS 13

II.1.1. PHARMACOLOGIE 13

II.1.2. MEDICAMENT 13

II.1.3. PHARMACIE : OFFICINE 13

II.1.4. PHARMACOGNOSIE OU MATIERE MEDICALE 14

II.1.5. CHIMIE PHARMACEUTIQUE 14

II.1.6. PHARMACIE GALENIQUE (LA GALENIQUE) 14

II.1.7. PHARMACOCINETIQUE 14

II.1.8. PHARMACODYNAMIQUE 14

II.1.9. PHARMACOLOGIE CLINIQUE 14

II.1.10. PHARMACOVIGILANCE 14

II.1.11. XENOBIOTIQUE 14

II.1.12. TOXICOLOGIE 15

II.2. MEDICAMENT 15

II.2.1. ORIGINE 15

II.2.1.1. NATURELLE 15

II.2.1.2. SYNTHETIQUE OU ARTIFICIELLE 16

II.2.1.3. SEMI ARTIFICIELLE OU SEMI SYNTHETIQUE 16

II.2.2. COMPOSITION STANDARD 16

II.2.2.1. PRINCIPE ACTIF (PA) 16

II.2.2.2. ADJUVANT 16

II.2.2.3. EXCIPIENT OU VEHICULE 16

II.2.2.4. NOTION DE PLACEBO 17

II.2.2.5. AUTRES ELEMENTS A ACTION SECONDAIRE 17

II.2.3.DENOMINATION	18
II.2.3.1.DENOMINATION SCIENTIFIQUE	18
II.2.3.2.DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)	18
II.2.3.3.DENOMINATION SPECIALE	19
II.2.4.CATEGORIES	21
II.2.4.1.MEDICAMENTS OFFICINAUX	21
II.2.4.2.MEDICAMENTS MAGISTRAUX	22
II.2.4.3.MEDICAMENTS PREPARES A L'AVANCE	22
II.2.5.CLASSIFICATION PHARMACEUTIQUE	23
II.3. PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DU MEDICAMENT	24
II.3.1. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : AMM	24
II.3.2. ÉTIQUETAGE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES	26
II.3.3. ORDONNANCE	27
CHAPITRE III : PHARMACOCINETIQUE	28
OBJECTIFS	29
III.1. INTRODUCTION	29
III.2. PASSAGE DES MEDICAMENTS A TRAVERS LES MEMBRANES CELLULAIRES	30
III.2.1. MEMBRANE CELLULAIRE (RAPPEL)	30
III.2.2. MECANISMES DE TRANSPORT TRANSMEMBRANAIRE DES MEDICAMENTS	30
III.2.2.1. TRANSPORT PASSIF	30
III.2.2.2. DIFFUSION FACILITEE	33
III.2.2.3.PINOCYTOSE	33
III.2.2.4. TRANSPORT ACTIF	33
III.3. BIODISPONIBILITE, BIOEQUIVALENCE	35
III.3.1. EVALUATION DE LA BIODISPONIBILITE	36
III.3.1.1.BIODISPONIBILITE ABSOLUE	37
III.3.1.2. BIODISPONIBILITE RELATIVE	37
III.4. ABSORBATION (PK1)	37
III.4.1. DEFINITIONS	38
III.4.2. ABSORPTION PAR VOIE LOCALE (TOPIQUE)	39
III.4.2.1.PERCUTANEE	39
III.4.2.2.MUQUEUSE	39
III.4.3. ABSORPTION PAR VOIE RESPIRATOIRE	40
III.4.4. ABSORPTION PAR VOIE DIGESTIVE	40
III.4.4.1. FACTEURS DETERMINANT	40
III.4.5. ABSORPTION PAR VOIE PARENTERALE	43
III.4.5.1. VOIE INTRAVEINEUSE (IV)	43
III.4.5.2.VOIE SOUS CUTANEE (SC) ET VOIE INTRAMUSCULAIRE (IM)	44
III.4.5.3.VOIE INTRA PERITONEALE	44
III.4.6. ÉVALUATION DE L'ABSORPTION	44
III.5.DISTRIBUTION (PK2)	45
III.5.1. DEFINITIONS	45
III.5.2. NOTION D'INTERACTION MEDICAMENTEUSES	47
III.5.3.DIFFUSION TISSULAIRE	47
III.5.4. FACTEURS MODIFIANT	48

III.5.4.1.LIAISON PROTEIQUE	48
III.5.4.2.AFFINITE MOLECULAIRE	48
III.5.4.3.BARRIERES BIOLOGIQUES	48
III.5.5.NOTION DU VOLUME DE DISTRIBUTION	50
III.6. BIOTRANSFORMATION- METABOLISATION (PK3)	51
III.6.1. DEFINITIONS	52
III.6.2. REACTIONS DE LA PHASE I	53
III.6.2.1. REACTIONS D'OXYDATION	53
III.6.2.2.REACTION DE REDUCTION	55
III.6.2.3.REACTIONS D'HYDROLYSE	55
III.6.3. REACTION DE LA PHASE II	55
III.6.3.1. GLUCURONOCONJUGAISON	56
III.6.3.2. SULFO-CONJUGAISON	56
III.6.3.3. METHYLATION	56
III.6.3.4. ACETYLATION	56
III.6.3.5. CONJUGAISON AVEC LES ACIDES AMINES	57
III.6.3.6. MERCAPTO-CONJUGAISON	57
III.6.3.7. TRANS-SULFURATION	57
III.6.4. CONSEQUENCES DE BIOTRANSFORMATIONS D'UN MEDICAMENT	57
III.6.5. MODIFICATIONS D'ACTIVITE DES ENZYMES DU CYP450	58
III.6.5.1. INDUCTION ENZYMATIQUE	58
III.6.5.2. INHIBITION ENZYMATIQUE	59
III.6.6. FACTEURS DE VARIATION	60
III.7.ELIMINATION- EXCRETION (PK4)	60
III.7.1.DEFINITIONS	61
III.7.2. NOTION DE CLAIRANCE	61
III.7.3. NOTION DE DEMI-VIE PLASMATIQUE ($T_{1/2}$)	62
III.7.4. PRINCIPALES VOIES D'ELIMINATION	62
III.7.4.1. ELIMINATION RENALE	62
III.7.4.2. ELIMINATION BILIAIRE	64
III.7.4.3. ELIMINATION SALIVAIRE	65
III.7.4.4. ELIMINATION PAR LA MUQUEUSE DIGESTIVE	65
III.7.4.5. ELIMINATION LACTEE OU MAMMAIRE	66
III.7.4.6. ELIMINATION PAR LES ŒUFS	66
III.7.4.7. ELIMINATION PULMONAIRE	67
III.7.4.8. ELIMINATION PAR LES VOIES SECONDAIRES	67
CHAPITRE IV : PHARMACODYNAMIE	68
OBJECTIFS	69
IV.1. DEFINITIONS	69
IV.2. MECANISMES D'ACTION D'UN MEDICAMENT	70
IV.3. CIBLES DES SUBSTANCES	71
IV.4. NOTION DE DEMI-VIE	72
IV.5. NOTION DE RECEPTEURS	73
IV.5.1. DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS	74
IV.5.1.1. RECEPTEURS A CANAUX IONIQUES	75
IV.5.1.2. RECEPTEURS-ENZYMES	76
IV.5.1.3. RECEPTEURS COUPLES A UNE PROTEINE G	79

IV.5.1.4.RECEPTEURS DE PROTEINE DE TRANSPORT	82
IV.5.1.5. DANS LE NOYAU CELLULAIRE	82
IV.6.NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE	83
IV.6.1. DEFINITION DE L'AGONISTE	83
IV.6.2 DEFINITION DE L'ANTAGONISTE	85
IV.7. APPROCHE EXPERIMENTALE FONCTIONNELLE	85
IV.7.1. COURBE DOSE-REPONSE	85
IV.7.2. DISTINCTION DES PUISSANCES ET D'EFFICACITE	86
IV.7.3.NOTION DE CONSTANTE D'AFFINITE	89
IV.7.4. AGONISTE	89
IV.7.5. ANTAGONISTE	90
IV.7.6. AGONISTE- ANTAGONISTE	91
IV.8. EFFETS INDESIRABLES	92
IV.9. SELECTIVITE/ SECURITE	93
IV.10. SELECTIVITE D'UN MEDICAMENT	93
IV.11. INTERACTION MEDICAMENTEUSES	94
IV.11.1. ABSORPTION	94
IV.11.2. DISTRIBUTION	95
IV.11.3. METABOLISME HEPATIQUE	95
IV.11.4. ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE	96
IV.12.VARIABILITE DE LA REPONSE PHARMACOLOGIQUE	97
IV.13. FACTEURS INFLUENCANT L'EFFET PHARMACOLOGIQUE	97
CONCLUSION GENERALE	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES FIGURES

N°	Figure	Page
01	Illustrant de la définition de la pharmacologie	5
02	Mode de préparation des plantes médicinales	10
03	Diffusion passive (à travers les lipides, B: filtration, C:diffusion facilitée)	31
04	Transport actif	34
05	Récepteur protéine de transport	34
06	Protéine transporteuse spécifique au glucose	34
07	Courbes de concentration plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents	35
08	A ; Surface sous la courbe et B ; Evaluation de la biodisponibilité absolue	36
09	Etapes de la pharmacocinétique	38
10	Profil cinétique d'un médicament administré en intraveineuse et par voie orale	39
11	Facteurs de la résorption d'un médicament solide	40
12	schématisation du premier passage hépatique	43
13	Mode d'action et cinétique plasmatique	44
14	Schématisation de la biodisponibilité par voie orale	45
15	Passage transmembranaire du médicament lié aux protéines plasmatiques	46
16	Volume de distribution d'un médicament administré en intraveineuse	51
17	Devenir d'une molécule dans le foie	52
18	Cycle catalytique du Cytochrome P ₄₅₀	54
19	Conséquences de Biotransformations d'un médicament	58
20	Demi- vie plasmatique d'un médicament en intra veineuse et par voie orale	62
21	interactions de l'organisme sur le médicament et celui-ci sur l'organisme	69
22	Exemple de cible d'action comme canaux ioniques	71
23	Effet pharmacologique et effet thérapeutique	72
24	Biodisponibilité maximale et temps de Demi-IVe	73
25	demi-vie détermine la répétabilité des doses	73
26	liaison du principe actif avec ses récepteurs	74
27	Différents types de récepteurs membranaires	75
28	Récepteur à canal ionique	75

29	récepteur nicotinique à l'acétylcholine	76
30	Récepteurs- enzymes (saccharase)	77

N°	Figure	Page
31	Dégradation du substrat par son enzyme	77
32	Récepteur enzymes à domaine kinase (a)	78
33	Récepteur enzymes à domaine kinase (b)	78
34	Récepteur enzymes à domaine Tyrosine (c)	78
35	Récepteur enzymes Tyrosine kinase (d)	78
36	Récepteur sous forme d'hélice	79
37	Protéine G et ses trois sous-unités	79
38	Rôle du récepteur, de l'effecteur et de la protéine GRS dans le cycle de GTPases	80
39	Fixation de la protéine G avec protéine effectrice	80
40	Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP) a	81
41	Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP) b	81
42	Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP) c	81
43	Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP) d	81
44	Cibles de médicaments : transporteurs	82
45	Récepteur, protéine de transport (exemple)	82
46	Récepteur nucléaire	83
47	Agoniste et antagoniste	84
48	Antagonisme indirecte	85
49	Courbe dose-réponse	85
50	Efficacité et puissance sur la courbe dose effet	86
51	Distinction des notions de puissance et d'efficacité	87
52	DE 50 sur la courbe dose -effet	87
53	Efficacité et puissance de deux médicaments	88
54	Puissance et efficacité de plusieurs ligands agonistes	88
55	Agonistes entiers (A.B.C)	89
56	Constante d'affinité	89
57	Agoniste entier et partiel	90
58	Courbe dose effet dans le cas du non-respect de la posologie	94
59	Liaison pharmacocinétique et pharmacodynamique	98

LISTE DES TABLEAUX

N°	Tableau	Page
I	Pionniers de la pharmacologie	8
II	Principaux segments pour la DCI et leurs significations	19
III	Expertises cliniques pour l'obtention de l'AMM	25
IV	Paramètres pharmacocinétiques	26

LISTE DES ABREVIATIONS

PA : Principe actif.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

DCI : Dénomination commune internationale.

ND : Nom déposé.

UPSA : Union de pharmacologie scientifique appliquée.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

DMV : Dictionnaire des médicaments vétérinaires.

ATC : Anatomique, thérapeutique, chimique.

ATCvet : Anatomique, thérapeutique, chimique version vétérinaire.

RCP : Résumé Caractéristique du Produit.

pH : potentiel hydrogène.

AUC : Area under curve.

Tmax : Temps maximal.

Cmax : Concentration maximale.

F : Biodisponibilité.

I.V : Intraveineux.

SC : Sous-cutanée.

IM : Intramusculaire.

IP : Intrapéritonéale.

LP : Libération prolongée.

SNC : Système nerveux central.

Vd : Volume de distribution.

M : Médicament.

C_m : Concentration plasmatique.

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène.

FAD : Flavine adénine dinucléotide.

N.O.R: Nitrogen Ohne Radical.

MAO : Monoamine-oxydase.

DAO : Diamine-oxydases.

PAPS: Phospho-adénosine phospho- sulfate.

CN: Cyanure.

CYP: Cytochrome P450.

Cl: Clairance.

Q : Débit sanguin.

E : Coefficient d'extraction.

CA : Concentration du médicament à l'entrée de l'organe.

CV : Concentration du médicament à la sortie de l'organe.

$T_{1/2}$: Temps de demi-vie.

GDP : Guanosine diphosphate.

GTP: Guanosine triphosphate.

ATP : Adénosine triphosphate.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

IP3 : Inositol triphosphate.

DE50 : dose efficace 50.

E_{max} : Effet maximal.

AE : Agoniste entier.

DL50 : Dose létale 50.

INTRODUCTION

GENERALE

La pharmacologie est une vaste discipline qui couvre l'étude du médicament de son développement à son utilisation après sa mise sur le marché. Cependant, elle comprend entre autre, l'étude des interactions des substances chimiques avec tout organisme vivant, depuis son administration jusqu'à son élimination.

De cette représentation, tout ce que fait l'organisme au médicament, est considéré comme pharmacocinétique, à l'opposé, tout ce que fait le médicament à l'organisme, est la partie qui étudie la pharmacodynamique. En définitive, la pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le **devenir de la substance** médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la **concentration** de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration **dans le temps**.

Quant à la pharmacodynamie est l'étude détaillée de l'évaluation de la **réponse cellulaire** ; l'activité d'un principe actif médicamenteux sur un **organisme vivant** ; un tissu sain, normal. Elle s'occupe de l'interaction entre le produit pharmaceutique (PA : substance chimique possédant un **effet pharmacologique**) et sa **cible** (récepteur, protéine libre, canal ionique).

Les supports imprimé et électronique ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients. On peut d'ailleurs imprimer les dossiers informatiques et on ne s'en prive pas. L'électronique est plus souple et, surtout, plus facile à mettre régulièrement à jour. Mais, pour le travail de fond, l'écrit traditionnel garde tout son intérêt. Il permet ratures, ajouts, surlignages et commentaires.

Le présent polycopié, « *Principes de La Pharmacologie Générale* », propose une compilation des cours théoriques de la première partie de la chaire de la pharmacologie, destinée à l'usage des étudiants de la troisième année Sciences Vétérinaires, conformément au programme du conseil pédagogique national.

En considérant les aspects suivants de l'activité future du vétérinaire :

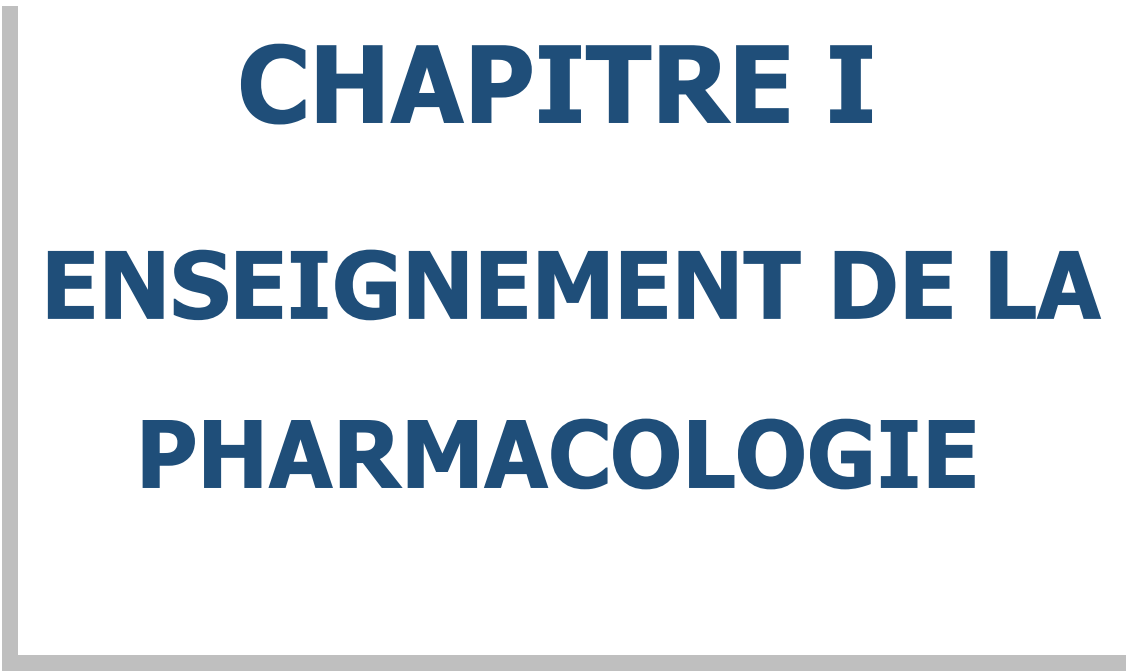
Premièrement, en tant que **médecin des animaux**, le vétérinaire doit posséder les moyens du choix de sa thérapeutique en connaissant les médicaments adaptés au cas à traiter non seulement pour ce qui est relatif à leur activité (indication, connaissance des règles d'emploi) mais également en ce qui concerne leur toxicité pour les différentes espèces animales

C'est également au deuxième aspect : **vétérinaire propharmacien**, que doit préparer cet enseignement de pharmacie. Les vétérinaires ont non seulement la possibilité de prescrire des traitements pour les animaux après avoir établi le diagnostic de la maladie dont ils sont atteints, mais ils peuvent également délivrer les médicaments nécessaires aux traitements.

Ils ont donc pour les animaux, une activité qui est analogue à celle des médecins et des pharmaciens à la fois pour l'homme.

Enfin, le **vétérinaire hygiéniste** devra veiller à ce que les denrées d'origine animale (viande, lait, œuf, poisson, miel) ne contiennent pas de résidus de médicaments vétérinaires, pouvant présenter un danger pour la santé du consommateur. A cet effet, il devra s'assurer de la bonne utilisation du médicament vétérinaire et notamment du respect du « **temps d'attente** » en réalisant des analyses de résidus sur ces denrées alimentaires

Cependant, le médicament et son bon usage constituent un enjeu majeur de Santé Publique. Ainsi, la pharmacologie est la discipline qui s'occupe de toute substance d'origine animale ou végétale introduite dans un organisme vivant, dont le but de traiter, prévenir, corriger et ou diagnostiquer une pathologie. Elle étudie le devenir du principe actif, ses effets et les dispositifs d'action avec les récepteurs du tissu cible.

A thick, light gray L-shaped line that starts vertically on the left and turns horizontally to the right, framing the title text.

CHAPITRE I

ENSEIGNEMENT DE LA

PHARMACOLOGIE

OBJECTIFS :

- Distinguer entre la pharmacologie et/ la pharmacie
- Connaître l'origine et l'histoire de la pharmacie
- Connaître la chaire de l'enseignement à l'institut
- Connaître le programme de l'unité pharmacologie

I.1. PHARMA/CO/ou/MACIE

I.1.1.PHARMACO (signifie remède)

La pharmacologie est l'enseignement des médicaments au sens strict du terme.

C'est une **discipline scientifique** du vivant, subdivision de la **biologie**. La science qui étudie les **interactions** entre une **molécule active** et l'**organisme vivant**, dans lequel elle évolue. (Figure1)

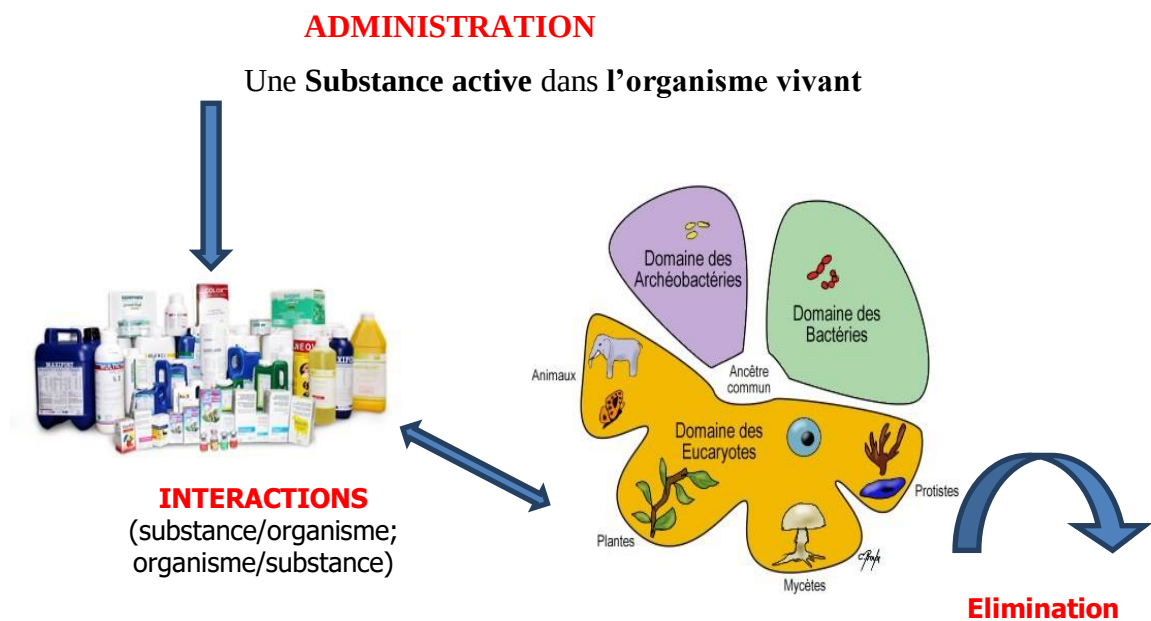


Figure n°01 : Illustration de la définition de la pharmacologie (Personnelle)

Cette définition couvre un champ extrêmement large puisqu'elle comprend, en dehors de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie, de la pharmacovigilance et de la pharmacodépendance, l'étude du médicament chez l'animal (pharmacologie expérimentale), ou chez l'homme (pharmacologie clinique).

La pharmacologie moléculaire étudie les propriétés physico-chimiques des médicaments et leur relation avec leur activité biologique.

L'étude de l'utilisation des médicaments, de leur contexte et de ses conséquences pour la société est l'objet de la pharmaco épidémiologie, de la pharmaco économie et de la pharmacologie sociale.

Sur le plan académique, on a plusieurs axes :

- **la pharmacologie générale**, c'est l'étude des principes de base de l'absorption, de la distribution, du mode d'action moléculaire et de l'élimination des substances actives ;
- **la pharmacologie des spécialités**, qui recouvre l'analyse des aspects fonctionnels et thérapeutiques des différentes classes de médicaments en relation avec les grandes fonctions de l'organisme ; et
- **le traitement de maladies particulières**

I.1.2. PHARMA/CIE

C'est l'ensemble des sciences théoriques et appliquées conduisant à **concevoir, fabriquer, contrôler et dispenser les médicaments** » (Académie nationale de pharmacie 1997).

Cette dispensation prend en compte les interactions médicamenteuses possibles entre les molécules chimiques ou bien encore, les interactions avec des produits comestibles. Elle permet également la vérification des doses et/ou d'éventuelles contre-indications.

Le terme *pharmacie* désigne également une **officine**, soit un lieu destiné à l'**entreposage** et à la **dispensation de médicament**. Ce lieu est sous la responsabilité d'un pharmacien qui peut y **fabriquer des préparations magistrales** ordonnées par un médecin pour un patient donné et superviser le travail des préparateurs en pharmacie

I.2. MÉDECINE EN ALGÉRIE

Au cours de son histoire médiévale (au Moyen- Âge) et du fait de sa position géographique entre l'orient et l'occident, l'Algérie a profité d'un mouvement culturel et commercial permanent, à l'origine de nombreux foyers civilisationnels à **Tlemcen, Bejaia**, Oran, Tahert, Alger, Annaba, Constantine, Cherchell, Ténés, Mostaghanem, où savants et étudiants se rendaient en quête de Science.

On cite, ASSEM ESSADRATI, **IBN EL BOUTHOUH**, IBN ABI EL MALIH...

À l'instar des autres villes de l'Islam, comme **Cordoue, Séville, Fés, Marrakech, Kairouan, Tunis, le Caire, Bagdad, Damas, Ray**, un système d'assistance social s'y organisait au sein d'un complexe urbain comprenant des hôpitaux, des écoles où de grands maitres dispensaient leurs cours, des bains publics, des mosquées, des écoles d'enseignements théorique, des bibliothèques et des caravansérails.

Au moment où le niveau scientifique commençait à décliner en Andalousie et en Orient, le Maghreb médiéval maintenait le flambeau du rayonnement culturel.

- La médecine Algérienne au cours de la période Ottomane était de type naturaliste et reposait sur le régime, les plantes médicinales, les cures... Le pays disposait de bons médecins qui savaient prendre en charge tous les types de fracture, qui traitaient correctement les plaies, opéraient des cataractes, faisaient même des trépanations. Certes il n'existait pas d'organisation centralisée de gestion des soins même si la profession était réglementée et administrée par un syndicat élu.

• On cite; MOHAMMED EL KÉBIR, SAID IBN AHMED EL MOKRI, ECHAFFI EL MAKKY, ABDERREZAK IBN HAMADOUCHE EL JAZAIRI

Il est d'ailleurs difficile de parler de suprématie de la médecine européenne, à cette époque car les grandes découvertes notamment celles relatives à la mise en évidence de microbes à l'origine des grandes épidémies déviantes n'ont commencé à être enregistrées que vers la fin du XIX^e siècle !

L'aspect le plus remarquable de la politique de soins, en Algérie à cette époque est son caractère humanitaire. Plusieurs faits le montrent notamment, la charte des hôpitaux signée en 1693 par le dey Chaban, laquelle imposait une taxe sur toutes marchandises débarquées au port d'Alger. Cette taxe servait exclusivement aux financements des hôpitaux en Algérie pour prendre en charge les malades.

I.3. HISTORIQUE DE LA PHARMACIE

Aucune certitude sur les origines. La maladie étant aussi Vieille que l'humanité, dans les temps les plus reculés, l'homme a toujours essayé de soigner ses semblables.

Les premiers guérisseurs ont été des sorciers, des prêtres.

L'action du médicament sur l'organisme n'était pas reconnue comme le facteur de guérison.

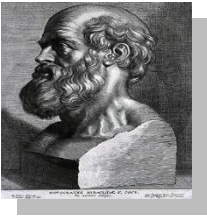
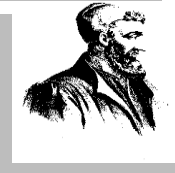
En effet, pendant des siècles, médecine et pharmacie sont confondues et exercées par une même personne (examinait les malades, prescrivait les médicaments, procédait à leur préparation et les délivrait aux patients).

On peut subdiviser la genèse et l'histoire de la pharmacologie, par :

- Le développement de la pharmacie chimique (Tableau I),
- L'épanouissement des recherches au XX^e siècle,
- La nécessité d'un travail d'équipe (chimistes, bactériologistes, physiologistes, cliniciens) se fait de plus en plus ressentir devient la condition obligatoire de découverte de nouveaux médicaments.

- La recherche en pharmacie continue à créer de nouvelles substances thérapeutiques justifiant de pouvoir un jour maîtriser une partie des maux au Vieillissement, Le cancer, le sida...

Tableau I : Pionniers de la pharmacologie (Benyoussef, et al 2016)

	HIPPOCRATE, surnommé le père de la médecine né vers <u>460 avant J.-C.</u> sur l'île de <u>Cos</u> et mort en <u>377 av.</u>
	DIOSCORIDE, médecin militaire grec né entre les années <u>20</u> et <u>40</u> ap. J.-C., à <u>Anazarbe</u> et mort vers <u>90</u> ap. J.-C.
	GALIEN, le père de la pharmacie né à <u>Pergame</u> en Asie mineure en <u>129</u> et mort vers <u>216</u>^l
	IBN JAZZAR né en <u>878</u> à <u>Kairouan</u> et décédé dans les <u>années 980</u> à Kairouan, est un <u>médecin</u> de l'<u>Ifriqiya</u> (<u>Tunisie</u> actuelle) ayant vécu aux <u>IX^e</u> et <u>X^e</u> siècles

I.4. MEDECINES ALTERNATIVES

- **La phytothérapie** : médecine basée sur l'utilisation de plantes et d'extraits de plantes dans un but curatif mais aussi préventif.
- **L'aromathérapie** : cette technique médicale utilise des huiles essentielles obtenues par distillation de diverses plantes aromatiques comme le thym, la lavande. ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

I.4.1. IMPORTANCE DES PLANTES MEDICINALES

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, environ 80 % de la population mondiale se soigne exclusivement avec des plantes médicinales

En Europe, 35 % des médicaments prescrits par les médecins, sont d'origine naturelle Plus de 50 % des médicaments en vente libre sont à base de plantes médicinales

I.4.2. ECORCE DE SAULE DANS L'HISTOIRE

- Hippocrate (5ème siècle av. J.-C.) **contre les douleurs de l'accouchement**

- Galien (2ème siècle de notre ère) décrit les propriétés **antipyrétiques et anti-inflammatoires** des feuilles de saule.

- Très utilisée au Moyen-âge contre la fièvre et les douleurs

Description détaillée de l'effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire de l'écorce de saule (*Salix alba*) en **1763**

- Isolement de la salicine en **1829 (*Salix alba* L.)**
- Vers **1840**, obtention de l'acide salicylique par oxydation chimique de la salicine
- La découverte de l'acide salicylique en **1875**
- Cette étape était suivie par la synthèse de l'acide acétylsalicylique ou **aspirine** en **1895**, comme AINS
- L'acide salicylique, est le précurseur de l'aspirine



Mode de préparation

Plantes médicinales

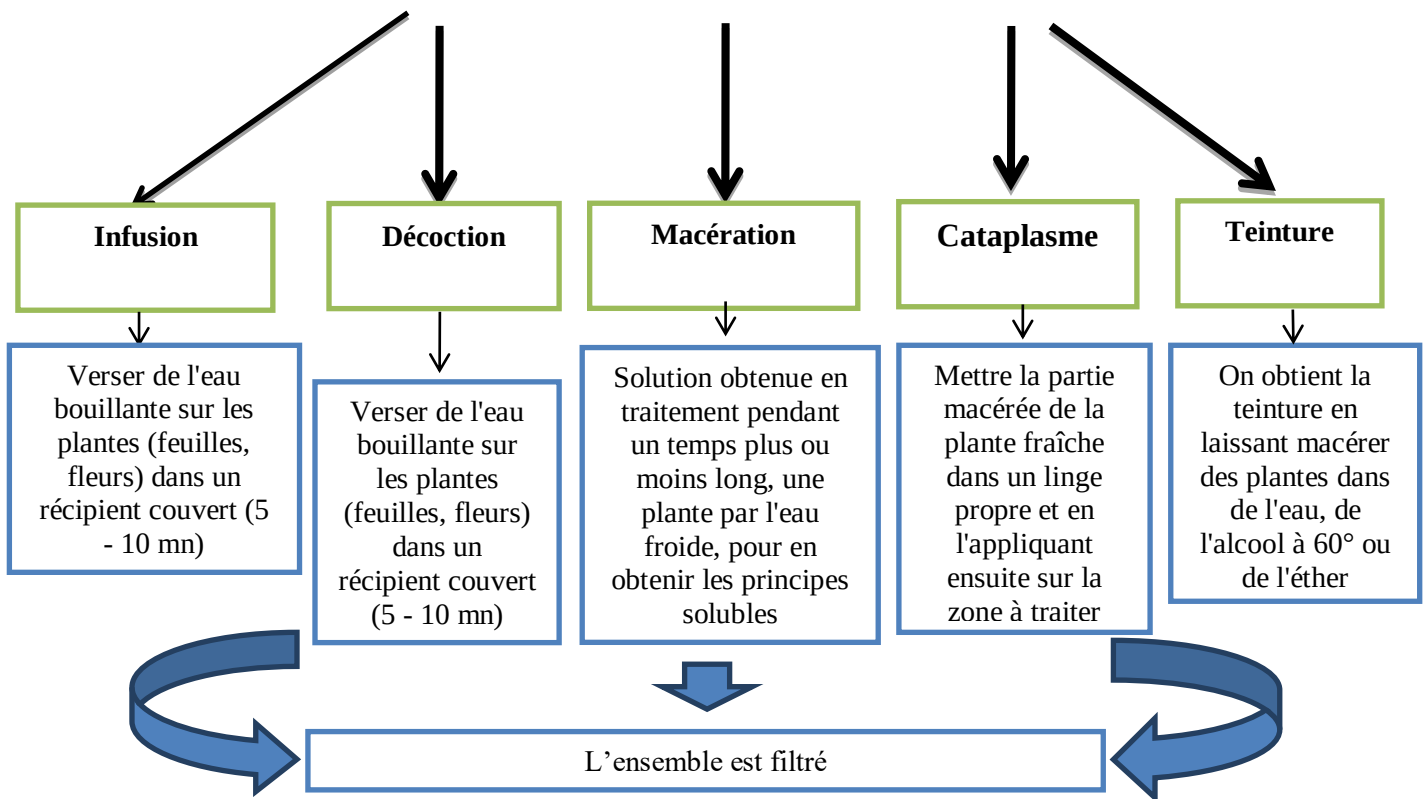


Figure n° 02 : Mode de préparation des plantes médicinales (Torche S, 2015)

I.5. PHARMACOLOGIE A L'INSTITUT D'EL KHROUB

I.5.1. INTERVENTION DES ENSEIGNANTS

- Des Etrangers (1975)
- Dr MEGUNANI (1982)
- Dr BENSEGUENI Lynda (1986-2014) et Pr HAMDI PACHA Youcef (1990-2017)
- Dr BENSEGUENI Lynda Dr BEROUAL K (2008-2013) et D^r TORCHE (2013-2014)
- Autres assistants : (2006-2010)
- Actuellement : D^r BEROUAL et D^r TORCHE (2015-2023).

I.5.2. PROGRAMME THEORIQUE

• PHARMACOLOGIE GENERALE

Introduction à la pharmacologie

Formes pharmaceutiques

Voies d'administration

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

- **PHARMACOLOGIE SPECIALE**

Médicaments par groupe (antibiotiques, antiinflammatoires, antiseptiques antiparasitaires)

Médicaments des grandes fonctions (troubles respiratoires, digestifs, urinaires)

I.5.3. PROGRAMME PRATIQUE

- Présentation du médicament
- Formes et médicaments à usage vétérinaire
- Voies d'administration parentérales
 - Animaux de la ferme
 - Animaux de laboratoire
- Voies in situ
- Préparation d'antiseptique

CHAPITRE II : INITIATION A LA PHARMACOLOGIE

OBJECTIFS

À la fin de ce chapitre, l'étudiant sera capable de :

- Savoir définir quelques notions : Pharmacologie, Médicament, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, Pharmacognosie, Ordonnance médicale.
- Connaître les origines des médicaments
- Identifier le rôle des différents composants d'un médicament
- Identifier les critères auxquels doit répondre un médicament
- Identifier n'importe quel médicament par son conditionnement (boîte *et/ou* notice)

II.1. DEFINITIONS

II.1.1. PHARMACOLOGIE

La Pharmacologie (*pharmacology*): IVent du mot grec “ *Pharmakon* ” qui veut dire remède mais aussi poison.

Elle est définie comme " une discipline scientifique qui traite la source des propriétés physiques et chimiques, des effets biochimiques et physiologiques, des mécanismes d'action et des usages thérapeutiques des médicaments".

Pour ce faire, la pharmacologie intègre des concepts fondamentaux et données de bases, issus de la physiologie, physiopathologie, biochimie, génétique et biologie moléculaire, mais aussi des **sciences médicales** (pathologie, clinique, toxicologie) et **pharmaceutiques** (préparation, dispensation). C'est la Science “Carrefour”.

II.1.2. MEDICAMENT

Médicament: en latin. Médicamentum : Drogue

En Algérie le médicament est défini par la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, dans son article 170, est considéré comme médicament “toute substance ou composition présentée comme possédant les propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques”.

II.1.3. PHARMACIE OFFICINE

C'est le lieu de vente ou de commercialisation des produits pharmaceutiques (médicaments).

II.1.4. PHARMACOGNOSIE OU MATIERE MEDICALE

C'est la science qui s'occupe de l'origine naturelle (végétale, animale, minérale) des principes Actifs.

II.1.5. CHIMIE PHARMACEUTIQUE

C'est la science qui s'occupe des relations entre la structure des corps chimiques et leurs propriétés thérapeutiques.

II.1.6. PHARMACIE GALENIQUE (LA GALENIQUE)

C'est la science qui s'occupe de la préparation, de la présentation et de la conservation des produits pharmaceutiques, sous formes de médicaments, vendus en officine prêts à l'utilisation et tenus par une réglementation.

II.1.7. PHARMACOCINETIQUE

Il étudie les différentes phases de devenir de la molécule (médicament) dans l'organisme: absorption, distribution, biotransformation et élimination.

II.1.8. PHARMACODYNAMIQUE

Elle traite des mécanismes d'action des médicaments et leurs effets biochimiques et physiologiques sur l'organisme vivant.

II.1.9. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Elle traite des effets observés directement sur l'état général de l'organisme humain et animal.

II.1.10. PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance désigne l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque des effets indésirables du médicament mis sur le marché.

II.1.11. XENOBIOTIQUE

Xénobiotique (xéno =étranger bio= organisme vivant): toute substance étrangère à l'organisme vivant et présente naturellement à l'état de trace (fine quantité). Mais dont l'accumulation est parfois *toxique*.

Toxique (ou poison)

Se dit d'une substance dangereuse qui fait aboutir l'organisme à un état morbide ou à la mort ex : Intoxication aux Rodenticides « mort aux rats ».

II.1.12. TOXICOLOGIE

C'est la science qui traite l'effet néfaste sur l'organisme humain ou animal d'un produit biologique, chimique ou d'un médicament, qui devient un « Toxique ».

Remarque: Les limites entre médicament et toxique sont très difficiles à établir, c'est surtout une question de dose, celle-ci étant elle-même fonction de divers facteurs (âge, associations de médicaments, variations de la sensibilité de l'organisme aux médicaments).

La toxicité du médicament est tenue par sa dose : « C'est la dose qui fait le poison ».

II.2. MEDICAMENT

II.2.1. ORIGINE

On désigne sous le nom *drogues* les produits naturels employés tels qu'ils existent pour leurs propriétés thérapeutiques ou à partir desquels il est possible d'extraire des médicaments (*Drug* en anglais= médicament). Les médicaments peuvent être d'origines diverses :

II.2.1.1. NATURELLE

Les drogues appartiennent aux trois règnes: végétale, animale et minérale :

- **Médicament d'origine végétale:** L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt. Il est possible d'utiliser les plantes entières (tisanes) ou les produits d'extraction qu'elles fournissent (huiles essentielles). Beaucoup de principes actifs utilisés en thérapeutique sont extraits des plantes : alcaloïdes (quinine, Morphine), hétérosides (Digitaline).
- **Médicament d'origine animale:** Sang et plasmas humains, Sérums thérapeutiques humains ou animaux, principes actifs obtenus par extraction (hormones et enzymes essentiellement): Insuline (hormone antidiabétique extraite du pancréas), Héparine: médicament anticoagulant extrait des poumons.
- **Médicament d'origine minérale :** Utilisé comme principes actifs ou excipients: eau, argiles, bicarbonate de Ca^+ , iode, argent, chlorure de Na^+ .

II.2.1.2. SYNTHETIQUE OU ARTIFICIELLE

De très nombreux médicaments sont obtenus par synthèse, ils ont le même effet de la molécule naturelle lors de la fixation sur des récepteurs spécifiques, ex: Sulfamides, Chloramphénicol.

II.2.1.3. SEMI ARTIFICIELLE OU SEMI SYNTHETIQUE

Une substance naturelle inactive peut être modifiée au laboratoire et transformée en médicament dont l'assemblage et la modification seront assurés par des moyens chimiques.

C'est ainsi qu'une série de pénicillines hémisynthétiques ont été obtenues à partir de l'acide amino-6-pénicillinique, lui-même retiré des cultures du *pénicillium*.

II.2.2. COMPOSITION STANDARD

Le médicament peut être simple (constitué d'un seul élément) ou composé (constitué de plusieurs éléments).

II.2.2.1. PRINCIPE ACTIF (PA)

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs.

Le PA est la molécule mère (ou la base) du médicament destinée à l'action pharmacologique souhaitée. C'est la partie du médicament qui lui confère ses propriétés curatives ou préventives.

La substance active est le seul principal composant fondamental (obligatoire)

II.2.2.2. ADJUVANT

Adjuvant (Ajouter) ou Auxiliaire (Accompagner) :

C'est la molécule qui ajoute son action au principe actif pour contribuer à un meilleur effet pharmacologique, cette molécule doit être précisée en parallèle avec le PA.

Exemple: Anesthésique local + Vasoconstricteur.

Généralement, le ou les principes actifs sont associés à un excipient(s) ou véhicule(s).

II.2.2.3. EXCIPIENT OU VEHICULE

Excipient : en latin Excipio = Recevoir (qui reçoit la molécule)

Véhicule : qui achemine la molécule jusqu'à son point d'absorption

Un excipient est une substance (en quantité suffisante) sans action pharmacologique dans le but de donner à la molécule une forme galénique (médicamenteuse) appropriée et doit fournir avec elle un mélange parfaitement homogène.

En plus de son rôle galénique, l'excipient idéal doit être chimiquement stable, non réactif vis-à-vis de la substance active et des autres excipients, inerte vis-à-vis du corps humain ou animal et enfin être bien caractérisé pour être accepté par l'industrie et les instances de régulations.

L'excipient doit toujours être compatible avec le PA, et il ne donne pas des effets notoires (évidents), ex: réactions allergiques ou intolérance pour les personnes intolérantes au lactose.

Il doit libérer rapidement le principe actif si on veut une action rapide ou lentement si on recherche une action retardée

L'excipient est toujours exprimé dans la composition du médicament par le QSP : quantité suffisante pour (former et véhiculer) une unité du principe actif (ml ou mg ou UI). Cependant, il reste un élément secondaire et facultatif à la composition du médicament.

II.2.2.4. NOTION DE PLACEBO

C'est une appellation donnée à toute préparation dépourvue de PA (principe actif).

Le placebo ne contient que l'excipient et possède la même forme que le médicament.

Le placebo est utilisé surtout pour son action psychologique, on parle « d'effet placebo ».

Il ne possède aucun effet pharmacologique réel.

Lors des essais cliniques, pour le développement du futur médicament, le placebo est utilisé comme « Témoin », pour vérifier que l'excipient n'a pas d'influence sur les résultats de l'expérimentation.

II.2.2.5. AUTRES ELEMENTS A ACTION SECONDAIRE

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

❖ Intermèdes (Intermédiaire)

Éléments chimiques qui facilitent l'homogénéité de médicament complexe, lorsque deux ou trois molécules de la composition sont chimiquement dissociables, c'est le cas des crèmes et des pommades par exemple.

❖ Correctifs (édulcorants)

Éléments qui sont rajoutés dans le but de corriger: le goût, l'odeur permettant de rendre une préparation destinée à la voie orale agréable et/ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

❖ Colorants

Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.

❖ Agrégants

Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.

❖ Conservateurs

Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

*** En fait, un autre facteur intervient également du point de vue pharmaceutique : **le conditionnement**, élément de protection, de présentation et d'identification d'une forme médicamenteuse. Celui-ci joue un grand rôle, principalement pour la conservation et l'emploi.

Donc, la définition pharmaceutique du médicament s'appuie sur la triade : principe actif et excipient sous une certaine forme, conditionnement.

II.2.3. DENOMINATION

Tout médicament est présenté sous une appellation spéciale. Il a un nom chimique, une dénomination commune internationale et un nom de spécialité.

II.2.3.1.DENOMINATION SCIENTIFIQUE

Elle correspond à la nomenclature chimique (nom chimique) du composé. Elle est élaborée en tenant compte des règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Elle présente l'avantage d'être univoque, mais à l'inconvénient d'être compliquée, longue à écrire et à lire et difficile à retenir.

Exemple:

- ✓ Acide Acétyl Salicylique
- ✓ Sodium 3,3- diméthyle 7- oxo 6 – phényl acétamido 4 - thia-azabicyclo 3,2 heptane 2 carbocyclate

II.2.3.2.DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)

Elle correspond au nom attribué à la molécule mère, nom simple, pratique à l'emploi et utilisable partout dans le monde, il est proposée par l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*).

Exemple:

- ✓ L'ASPIRINE est la DCI de l'Acide Acétyl Salicylique.
- ✓ La PENICILLINE est la DCI de Sodium 3,3- diméthyle 7- oxo 6 – phényl acétamido 4 - thia-azabicyclo 3,2 heptanes 2 carbocyclate

La DCI est de ce fait souvent préférée. Plus condensée, elle s'inspire de la structure chimique de la molécule.

Elle est construite à partir de segments clés qui sont soit des préfixes soit des suffixes permettent de situer une substance chimique dans une classe pharmacologique. Les principaux segments clés figurent dans le tableau suivant :

Tableau II: Principaux segments pour la DCI et leurs significations (Kopp-Kubel, 1995, Ben youssef et al, 2015)

Syllabe	Signification Pharmacologique	Exemple De DCI
Andr ou Stan	Stéroïdes androgènes	Androstanolone Stanozolol
arol	Anticoagulant dérivés de la coumarine	Acénocoumarol
caïne	Anesthésiques locaux	Lidocaïne
cef	Antibiotiques possédant un noyau acide céphalosporanique	Céfalaridine
cilline	Antibiotiques possédant un noyau dérivé de l'acide amino-6 pénicillanique	Cloxacilline
cycline	Antibiotiques dérivés des Tetracyclines	Doxycycline
est	Estrogènes	Benzestrol
gest	Stéroïdes progestatifs	Norgestrel
ium	Ammoniums quaternaires	Benzalkonium
Sulfa	Sulfamides antibactériens	Sulfadiazine

II.2.3.3.DENOMINATION SPECIALE

Elle est choisie et enregistrée par le fabricant pour commercialiser son médicament, c'est le nom marque ou le Nom déposé (ND).

Exemple: ASPEGIQUE®, ASPIRINE 500®, CATALGINE® : Ce sont des noms déposés de l'ASPIRINE.

AMOXIL, CLAMOXYL, EXTENCILLINE, ORACILLINE : ce sont des exemples des ND de la PENICILLINE

La dénomination spéciale est suivie de ND ou d'un astérisque : « * » ou : « ® » *Registered* (c'est un nom commercial protégé, officiellement enregistré : aucun autre fabricant n'a le droit de le copier à moins de changer une lettre ou plusieurs lettres).

Elle est protégée par la loi sur les marques de fabrique. Aucune règle ne préside à son choix.

Les noms de spécialités sont en général plus faciles à mémoriser. Dans ce domaine, l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux.

De nombreux noms déposés peuvent correspondre au même principe actif médicamenteux lorsque l'exploitation de celui-ci n'est plus sous brevet et tombe dans le domaine public. Cette dénomination spéciale est établie :

CHAPITRE I _____ ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOLOGIE

- ✓ soit en imaginant un nom de fantaisie pouvant rappeler l'action thérapeutique, l'origine du principe actif, le nom du laboratoire
- ✓ soit en associant à la dénomination scientifique ou commune le nom du laboratoire fabricant.

Exemples : Collyre à l'atropine CHIBRET, Aspirine UPSA

Exemple de dénominations pour un même médicament (Principe Actif):

Dénomination scientifique	(Diméthyl amino-3 propyl)-10 phénothiazinyl-3)-1 éthanone-1
Dénomination commune	Acépromazine
Dénomination spéciale	CALMIVET®, VETRANQUIL®

Remarque : La dénomination spéciale comprend deux appellations:

- ❖ **Princeps :** c'est le nom commercial du médicament donné par le laboratoire qui l'a conçu et fabriqué (Princeps : de *primus* (« premier ») et *capio* (« prendre »), étymologiquement : celui qui est le premier à prendre l'initiative.
- ❖ **Générique :** c'est le nom commercial donné aux différentes copies d'un médicament original fabriquées dans d'autres laboratoires que le laboratoire d'origine, après la période d'exclusivité (expiration du brevet du premier laboratoire).

Exemple : DCI: Loratadine / Princeps: Clarityne / Générique: Akarid

Qu'est-ce qu'un médicament générique?

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique met au point un nouveau médicament, elle reçoit pour ce médicament d'origine un brevet. Celui-ci lui permet d'être la seule à pouvoir mettre ce médicament sur le marché.

Après la fin de la durée d'exclusivité du médicament original, d'autres firmes peuvent produire une copie de ce médicament (même DCI), en lui donnant un autre nom souvent basé sur le nom scientifique de sa substance active.

Les médicaments génériques nécessitent l'obtention d'AMM (**A**utorisation de **M**ise sur le **M**arché) mais le dossier nécessaire à son obtention est moins chargé (simple) car les études ont déjà été effectuées par le laboratoire du médicament princeps (spécialités initiales). Mais le générique doit prouver la bioéquivalence (même action) de son produit (copie) par rapport au princeps (molécule d'origine).

Un médicament générique renvoie donc à la notion d'un produit « essentiellement similaire à un médicament déjà commercialisé ».

C'est donc une copie « conforme » d'un médicament de référence ou princeps. Il présente la même forme pharmaceutique et donc la même composition qualitative et quantitative que sa spécialité de référence.

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes normes de sécurité et d'efficacité que les médicaments de référence.

L'écart de prix entre un médicament de référence et un générique est de l'ordre de 30 à 60%.

Le fabricant de ces génériques n'a pratiquement pas d'investissements à faire pour la recherche et le développement et la mise sur le marché.

Un médicament générique est moins cher que le médicament original car il ne nécessite pas de programme de recherche fondamentale ; en effet, la ou les molécule(s) qui le compose(nt) a/ont déjà été étudié(es).

II.2.4. CATEGORIES

Le mode de classement des médicaments est fort nombreux. Ils peuvent être rangés, selon les modalités de leur préparation, on distingue :

A) Les médicaments à préparation extemporanée

Ils sont préparés à la demande, sur présentation d'une ordonnance, ou au moment, de leur emploi par le praticien. On distingue deux catégories principales :

- ✓ **Les médicaments officinaux**
- ✓ **Les médicaments magistraux**

B) Les médicaments préparés à l'avance

II.2.4.1. MEDICAMENTS OFFICINAUX

Ils ont leur composition parfaitement codifiée dans un ouvrage officiel, le Formulaire National ou "codex", complément de la Pharmacopée Française, celle-ci ne décrivant que les matières premières.

Le médecin ou le vétérinaire prescrivant un médicament officinal est dispensé d'en préciser la composition. Il suffit pour que sa prescription soit exécutée d'ajouter la mention « officinale » à la dénomination du médicament telle qu'elle figure au Formulaire National.

Exemple : la pommade à l'oxyde de zinc officinale contient réglementairement :

- ✓ Oxyde de zinc : 10 grammes
- ✓ Huile de vaseline : 10 grammes
- ✓ Vaseline : 80 grammes

Le pharmacien trouvera dans le Formulaire National toutes les indications nécessaires. Il n'est pas utile d'indiquer la composition de cette pommade sur l'ordonnance.

Au cas où, le prescripteur aurait écrit (libellé) sa prescription de manière telle que plusieurs préparations puissent correspondre à celle-ci, le pharmacien exécutant l'ordonnance choisira toujours de réaliser la moins active d'entre elles.

II.2.4.2. MEDICAMENTS MAGISTRAUX

Dont la composition est choisie par le vétérinaire. Leur formulation répond au souci de mieux adapter la thérapeutique à l'animal malade qui bénéficie d'un médicament « sur mesure ».

Exemple :

- ✓ Iodure mercurique : 5 grammes
- ✓ Lanoline : 95 grammes

Le praticien assume de ce fait toute la responsabilité quant à l'efficacité et la nocivité. Ces formulations doivent tenir compte des incompatibilités et avoir le souci de rechercher des associations à effet potentialisé.

II.2.4.3. MEDICAMENTS PREPARES A L'AVANCE

Les médicaments officinaux et magistraux représentaient, il y a un siècle, la quasi-totalité des médicaments utilisés. Ils ont été progressivement remplacés par des médicaments préparés à l'avance. Dans un premier temps, de nombreux pharmaciens ont préparé quelques formules (sirops, potions, pommades) et les ont vendues dans leur officine et chez un certain nombre de confrères sous le nom de "Produits maison".

Ensuite, des établissements spécialisés dans la préparation des médicaments ont vu le jour et les ont commercialisés dans tout le pays et à l'étranger. Les médicaments préparés à l'avance, utilisés sans transformation et ayant reçu une dénomination spéciale, c'est-à-dire un nom de marque ou un nom déposé sont appelés "Spécialités Pharmaceutiques".

La médecine vétérinaire a connu une évolution analogue. Les médicaments officinaux et magistraux ont été remplacés progressivement par les spécialités pharmaceutiques qui représentent la quasi-totalité du marché.

La nouveauté est l'utilisation de plus en plus grande, surtout dans les grands effectifs d'animaux, « d'aliments médicamenteux », qui facilitent considérablement l'administration des médicaments aux animaux. Les aliments médicamenteux sont préparés à partir de pré mélanges spéciaux dits "pré mélanges pour aliments médicamenteux".

❖ Aliments médicamenteux

Il convient de bien distinguer ici:

- D'une part, la fabrication d'un aliment médicamenteux, qui est aliment obtenu par incorporation d'un pré-mélange médicamenteux : ce qui correspond à une activité de nature officinale.
- D'autre part, la prescription d'une spécialité se présentant sous la forme d'une poudre orale, qui doit être incorporée par l'éleveur dans les aliments au moment de leur distribution à ses animaux et immédiatement consommée: il n'y a pas ici d'acte officinal. Particulièrement, dans le but de respecter la conservation du médicament.

II.2.5. CLASSIFICATION PHARMACEUTIQUE

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières.

La classification des médicaments tient compte des classes thérapeutiques des principales fonctions pharmacologiques (regroupées en classes pharmacologiques) et des structures chimiques du principe actif, désignées par leur DCI.

Les médicaments se classent en effet selon deux types de propriétés (qui sont étroitement liées): les propriétés thérapeutiques et les propriétés pharmacologiques; on parlera donc de classes thérapeutiques et de classes pharmacologiques. Il en sera ainsi dans ce cours.

❖ Classes thérapeutiques

C'est une classification conçue selon la pathologie traitée. Les classes thérapeutiques sont présentées dans le Vidal ou le Dictionnaire thérapeutique (en Médecine humaine) et le DMV ou le DMVM (en médecine vétérinaire).

❖ Classes pharmacologiques

=> A l'intérieur de chaque classe thérapeutique on a plusieurs "Classes pharmacologiques" (l'action du principe actif sur l'organisme),

Exemple 1: parmi la classe thérapeutique des "Anti-infectieux", on distingue les classes pharmacologiques suivantes: Antibiotiques, Antiseptiques, Antiparasitaires, Antifongiques, Antiviraux.

=> A l'intérieur de chaque classe pharmacologique on a plusieurs "Catégories pharmacologiques"

Exemple 2: parmi la classe pharmacologique des antibactériens ou antibiotiques, on distingue les catégories pharmacologiques suivantes: les Bêta-lactamines, les Macrolides, les Tétracyclines.

=> A l'intérieur de chaque catégorie pharmacologique, on a plusieurs "**Groupes pharmacologiques**"

Exemple3: parmi la catégorie pharmacologique des Bêta-lactamines, on distingue les groupes pharmacologiques suivants: Pénicillines et Céphalosporines.

*** De fait de la complexité de la classification des médicaments, ces derniers sont regroupés en « classes thérapeutiques » ou « Familles thérapeutiques » ou bien "**classe pharmaco-thérapeutiques**"

D'une manière générale, les médicaments sont: soit spécifiques à une seule famille thérapeutique soit concernent quelques familles thérapeutiques (c'est le cas de l'ASPIRINE).

Remarque : Le système de classification **ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique)** a été conçu dans les années 1970 puis recommandé comme standard international par l'OMS en 1996. C'est un système d'inventaire des préparations à usage thérapeutique auxquelles est attribué un **code** pouvant servir à leur classement.

C'est un outil didactique et administratif de regroupement des médicaments par classes en fonction de leur catégorie thérapeutique. La version vétérinaire du système ATC, **ATCvet**, est basée sur les mêmes principes que le système ATC des médicaments humains. Elle a été élaborée de manière harmonisée à partir de 1990, puis reconnue et soutenue par l'OMS comme standard international à partir de 2001.

II.3. PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DU MEDICAMENT

II.3.1. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : AMM

C'est une permission (agrément) administrative (nationale ou européenne) délivrée à un titulaire responsable de la mise sur le marché d'un médicament après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de la spécialité concernée.

Elle peut être également retirée ou suspendu par l'administration selon les modalités prévues par voie réglementaire.

❖ Demande d'AMM

Le dossier de demande d'AMM déposé par le laboratoire pharmaceutique doit comporter de très nombreuses informations sur le médicament et comporte essentiellement 3 parties:

1. Expertise analytique: caractéristiques physico-chimiques (expertise sur la formulation, les procédés de fabrication, le protocole de contrôle de la matière première, stabilité et durée de conservation)
2. Expertise pharmaco-toxicologique: études chez l'animal
3. Expertise clinique: études chez l'homme de phases I, II, III et IV (Loi Huriet-Serusclat (88.1138 du 20/12/1988) réglemente le déroulement des essais cliniques afin de protéger les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et garantir la rigueur scientifique des essais

tableau. II)). Le but de l'expertise clinique est de mettre en évidence l'activité et les effets indésirables d'un médicament.

Tableau III: Expertises cliniques pour l'obtention de l'AMM (Jorgensen , 2017)

Expertises cliniques pour l'obtention d'une AMM			
Phase	Finalité	Population Nombre de sujet	But
I	Toxicité	Volontaire sains (quelques dizaines)	Déterminer une dose toxique (cerner le profil de la molécule) Pharmacocinétique.
II	Activité	Volontaires sains, patients (dizaines, voire centaines)	Recherche de la dose efficace Pharmacodynamie
III	Efficacité	Patients (centaines, milliers): groupes homogènes	Démonstrations de l'efficacité thérapeutique (essai comparative) Tolérance
AMM- Autorisation de mise sur le marché			
IV	Utilité	Patients (centaines, milliers) recrutement large	Mesure de l'efficacité, du bénéfice, du risqué dans les conditions usuelles de prescription (Pharmacovigilance)

Après l'obtention de l'AMM, le médicament est prescrit par les médecins et vétérinaires et délivré par les pharmaciens sous son premier nom commercial avec sa DCI.

❖ **RCP (Résumé Caractéristique du Produit)**

Pour les médicaments possédant une AMM, le laboratoire doit éditer un RCP (différent de la notice du patient) qui permet aux professionnels de santé de pouvoir connaître toutes les caractéristiques du produit (composition, indications, mode d'emploi).

Les RCP sont disponibles sur les banques de données : **Vidal, DMV.**

II.3.2. ÉTIQUETAGE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

a) Dispositions communes

Le récipient, l'emballage extérieur et éventuellement la notice (des) médicaments doivent porter, sauf dérogation accordée lors de la délivrance de l'AMM" :

- 1) la dénomination du médicament : la dénomination commune ou scientifique seule ou précédée par la dénomination spéciale
- 2) la forme pharmaceutique
- 3) la composition qualitative et quantitative
- 4) le nombre d'unités thérapeutiques ou à défaut, la contenance du récipient

- 5) les espèces animales auxquelles ce médicament est destiné, le mode d'administration et la voie d'administration, les contre-indications, les taux et produits de dilution pour les pré- mélanges
- 6) le temps d'attente, même égale à zéro
- 7) la date de péremption en clair
- 8) le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et lorsque celui-ci ne fabrique pas le médicament, le nom et l'adresse du fabricant
- 9) le numéro et la date de l'AMM
- 10) le numéro de lot de fabrication
- 11) les précautions particulières de conservation, s'il y'a lieu
- 12) Selon les cas, la mention: "USAGE VETERINAIRE" ou " USAGE VETERINAIRE A NE DELIVRER QUE SUR ORDONNANCE" ou " USAGE VETERINAIRE A NE DELIVRER QUE SUR ORDONNANCE DEVANT ETRE CONSERVEE PENDANT LA DUREE DU TEMPS D'ATTENTE DU MEDICAMENT"

Par ailleurs, la présence d'une notice d'information pour l'utilisateur est obligatoire sauf dans le cas où toutes, les mentions qui doivent y être portées, figurent directement sur le conditionnement. Elle doit comporter des précisions supplémentaires telles que la classe pharmaco-thérapeutique, les indications thérapeutiques, les informations que le patient doit connaître avant la prise du médicament (posologie, contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables).

b) Dispositions complémentaires: substances vénéneuses

Tous les médicaments préparés à l'avance contenant des substances vénéneuses (substances qui renferment des principes actifs dangereux pour l'organisme) doivent porter **en outre** la mention "RESPECTER LES DOSES PRESCRITES" en caractères noirs sur fond rouge.

De plus, sur l'emballage extérieur doit être ménagé, sous la dénomination du médicament, un espace blanc, destiné à recevoir les mentions réglementaires qu'il est prévu d'y porter au moment de sa délivrance au public;

Cet espace blanc est encadré d'un filet de couleur:

- Rouge pour les médicaments de la liste I : médicaments Toxiques " **tableau A** " ex: (Strychnine) et les Stupéfiants " **tableau B** " (ex: Morphine).
- Vert pour la liste II : médicaments Dangereux " **tableau C** " ex: (Insuline)

Remarques : 1-Médicaments tableaux: est une appellation ancienne donnée à tout médicament qui ne peut être délivré que sur ordonnance (Il existe dans la Pharmacopée internationale 3 tableaux: A, B, C).

2-Si une spécialité contient plusieurs substances vénéneuses inscrites à des catégories différentes, seul figurera l'encadrement correspondant à la plus dangereuse.

II.3.3. ORDONNANCE

a) Définition

L'ordonnance (Ordo = Agencement = Ordre) est un document qui doit être parfaitement ordonné. Il permet à l'utilisateur de l'ordonnance de connaître et suivre son traitement puis au pharmacien de lui délivrer.

Les seules personnes autorisées à prescrire une ordonnance sont : les médecins, les chirurgiens-dentistes, les vétérinaires, les sages-femmes, les directeurs de laboratoires d'analyses de biologie.

Conseil

Une ordonnance doit être correctement présentée, explicite, parfaitement lisible.

Le Pharmacien a le droit de refuser une ordonnance qu'il juge non conforme.

b) Schéma d'une ordonnance médicale : l'ordonnance doit comporter :

- ✓ identité et qualité du prescripteur (médecin ou vétérinaire: nom, adresse, n° de téléphone).
- ✓ date.
- ✓ identité de l'animal bénéficiaire : espèce, sexe, race, âge, signes distinctifs.
- ✓ identification du propriétaire de l'animal (nom, prénom, adresse, numéro du téléphone)
- ✓ médicament(s) : Nom (ND ou DCI), concentration et quantité totale du PA (en poids, en volume ou nombre d'unités conditionnées), forme, mode d'administration, posologie c'est à dire la quantité journalière prescrite, le moment de la prise et la durée de traitement
- ✓ la signature apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.

CHAPITRE III

PHARMACOCINETIQUE

OBJECTIFS

- Décrire les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme.
- Définir les principaux mécanismes de passages transmembranaires des médicaments.
- Expliquer les facteurs influençant le passage transmembranaire des médicaments
- Etre capable à partir des caractéristiques physicochimiques d'un principe actif d'expliquer sa capacité à franchir les membranes plasmiques.

III.1. INTRODUCTION

Pour qu'un médicament puisse exercer son effet thérapeutique, il est indispensable que le principe actif atteigne son site d'action. Le devenir du médicament dans l'organisme est donc aussi important que son action pharmacologique.

La pharmacocinétique c'est l'étude **quantitative et qualitative du devenir** d'une substance active contenue dans un médicament après son administration (introduction par l'une des voies d'administration) dans l'organisme en **fonction du temps**.

C'est l'un des piliers de la pharmacologie.

L'objectif de la pharmacocinétique est l'optimisation des schémas thérapeutiques. Il est ainsi possible de définir la forme galénique, la fréquence et la voie d'administration qui permettront d'atteindre chez l'organisme vivant malade des concentrations sanguines en principe actif efficaces tout en minimisant la survenue d'effets indésirables. En médecine vétérinaire, son intérêt est finalement de pouvoir adapter **les posologies** chez les différentes espèces pour son utilisation future.

Elle traite plusieurs étapes, de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments dans des organismes divers. (Tableau I)

Ces étapes peuvent se réaliser toutes ou non, se succéder dans cet ordre ou non, se réaliser séparément ou en même temps.

Tableau IV: Paramètres pharmacocinétiques (Bousquet-Mélou , 2014)

ETAPES	PARAMÈTRES
1 ABSORPTION	Biodisponibilité
2 DISTRIBUTION	Volume de distribution % de liaison aux protéines plasmatiques
3 MÉTABOLISME	Clairance
4 EXCRÉTION/ELIMINATION	Temps de demi-vie

Pour qu'au moins une de ces phases puisse avoir lieu, la molécule du principe actif (PA) est confrontée à chaque fois à ce qu'on appelle les "Barrières biologiques". Elles sont représentées par les membranes cytoplasmiques de tous les tissus de l'organisme (tube digestif, paroi vasculaire, foie, rein) qui séparent des espaces aqueux qu'on appelle "compartiments".

Les principaux compartiments sont: le plasma, le liquide interstitiel, le liquide intra cytoplasmique, le liquide céphalo-rachidien

III.2. PASSAGE A TRAVERS LES MEMBRANES CELLULAIRES

III.2.1. MEMBRANE CELLULAIRE (RAPPEL)

La membrane cellulaire est une double couche de phosphoglycérolipides:

- L'intérieur est constitué par les queues des phosphoglycérolipides c'est la partie hydrophobe
- L'extérieur est constitué par les têtes des phosphoglycérolipides, les protéines externes et les chaînes glucidiques latérales ce sont la partie hydrophile

La membrane plasmique est une mosaïque fluide de phospholipides (60%) et de protéines (40%). Elle présente une perméabilité sélective:

- Les molécules hydrophobes ou apolaires (lipophiles), peuvent traverser facilement la membrane
- Les molécules hydrophiles ou polaires (lipophobes) ont besoin de système de transport assuré par les protéines de la membrane

La capacité de traverser la double couche phospholipidique est indispensable à l'absorption de la molécule du PA et sa distribution dans les différents tissus et espaces intracellulaires.

III.2.2. MECANISMES DE TRANSPORT TRANSMEMBRANAIRE

Compte tenu de cette structure le transfert à travers les membranes biologique pourra se faire selon 2 principaux processus:

- Transport passif
- Transport actif

III.2.2.1. TRANSPORT PASSIF

Le transport passif est représenté par

- La diffusion simple ou passive
- La filtration
- La diffusion facilitée
- La pinocytose

DIFFUSION SIMPLE OU PASSIVE

C'est le mode de passage le plus important, il est estimé à 90 % pour le transfert des médicaments. Il est conditionné par 04 paramètres:

- Le gradient de concentration.
- La lipophilie et la taille de la molécule.
- La fraction non ionisée de la molécule et son Pk_a .
- Le pH de milieu.

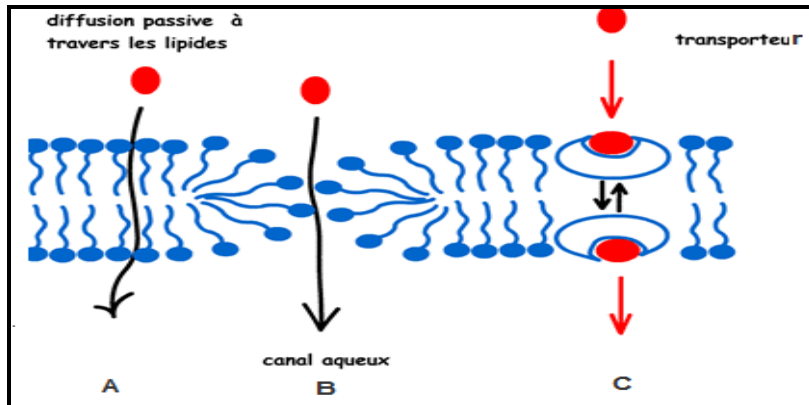


Figure.3: Diffusion passive (à travers les lipides, B: filtration, C:diffusion facilitée) (Bensegueni Tounsi, 2013)

A) Gradient de concentration

La pénétration des molécules à travers le film lipoprotéique s'effectue par simple dissolution, le passage transmembranaire se fait essentiellement à la suite de différence de concentration entre les deux faces de la membrane "gradient de concentration";

Les molécules dissoutes passent du milieu le plus concentré vers le moins concentré, jusqu'à ce que les concentrations de part et d'autre de la membrane s'équilibrent. Ce passage ne nécessite pas d'énergie.

B) Lipophilie

Le caractère **lipophile** et **hydrophile** (ou hydrophobe et lipophobe) se définit par la solubilité des molécules dans des milieux de faible polarité ou inversement de polarité élevée. Le plasma sanguin, le liquide interstitiel et le cytoplasme constituent des milieux aqueux de polarité élevée (favorisent l'ionisation des molécules) tandis que les lipides, au moins à l'intérieur d'une couche membranaire et la graisse sont des milieux apolaires.

Donc, la lipophilie est exprimée par le degré de liposolubilité de la molécule, c'est à dire sa capacité à se fondre dans la fraction lipidique de la membrane.

*** Les **molécules hydrosolubles** (très ionisables, polaires) exp: Na^+ , K^+ , Cl^- , glucose, protéines, pénètrent très peu ce qui explique par exemple la mauvaise absorption des acides forts, type Streptomycine par voie digestive

*** Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont des substances **liposolubles** et **de faible taille** exemple: les Vitamines liposolubles, les hormones, O_2 , le CO_2 , le N_2)

C) Ionisation

L'eau est un solvant polaire et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées et donc **incapables** de passer la membrane cellulaire. Seule la forme non ionisée d'un médicament si elle est suffisamment liposoluble est capable de passer la membrane cellulaire.

L'état d'ionisation dépend du pK_a (qui exprime la constant de dissociation de la molécule) et du pH du milieu. Le pK_a est défini comme étant le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme ionisée et 50% sous forme non ionisée.

Le rapport forme ionisée/forme non ionisée est défini par l'équation d'Henderson-Hasselbalch.

Pour une base faible (B): $\text{pH} = \text{pK}_a + \log [\text{HB}^+]/[\text{B}]$

Pour un acide faible (A): $\text{pH} = \text{pK}_a + \log [\text{A}^-]/[\text{HA}]$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament son rapport (fraction ionisée/ fraction non ionisée) vari et donc sa résorption est variable. (Chez l'homme adulte, le pH du plasma est 7.4, au niveau de l'estomac: 2, au niveau de jéjunum : (8).

~ Pour **un acide faible**:

- À pH alcalin **l'ionisation est importante** d'où une fraction ionisée plus grande ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance.

- À pH acide **l'ionisation est faible**, la fraction non ionisée est plus importante, le médicament franchira mieux les membranes cellulaires.

~ Pour **une base faible**, on observera l'inverse:

- À pH alcalin, **l'ionisation est faible**, le médicament traversera bien les membranes cellulaires

- À pH acide, **l'ionisation sera plus importante** d'où une fraction ionisée plus importante, le médicament passera mal les membranes cellulaires

*** La diffusion simple permet le passage des molécules **liposolubles, apolaire et non ionisée**, elle se réalise **selon un gradient de concentration, sans énergie, sans transporteur spécifique** et c'est un phénomène **non saturable**

FILTRATION

C'est un transport qui se réalise tout simplement à travers les pores membranaires, il concerne les molécules **hydrosolubles**, de **petite taille** et de **faible poids moléculaire**: eau, urée, ions (K^+ , Cl^-).

C'est au niveau des capillaires sanguins que les pores sont les plus nombreux ils ont le diamètre le plus important, notamment au niveau des reins: la filtration glomérulaire est une voie d'élimination essentielle des médicaments et des toxiques.

III.2.2.2. DIFFUSION FACILITEE

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion simple par une Vitesse supérieure non proportionnelle au gradient de concentration.

Les mouvements du médicament par diffusion facilitée à travers la membrane se font dans le sens du gradient, sans énergie et sont facilités par un transporteur spécifique (protéine membranaire transporteuse) soumis aux phénomènes de saturation ou de compétition (interactions médicamenteuses possibles).

III.2.2.3. PINOCYTOSE

La pinocytose est un processus de transport important dans les cellules des mammifères, en particulier dans les cellules épithéliales intestinales et les cellules tubulaires rénales.

Elle correspond à une invagination de la membrane cellulaire pour englober par exemple une **gouttelette lipidique** dont le contenu est ensuite intégré au cytoplasme; elle est assez analogue à la phagocytose qui se produit pour les éléments solides.

III.2.2.4. TRANSPORT ACTIF

De nombreuses molécules naturelles (acides aminés, ions Mg^{+2} , Ca^{+2} , sucres) traversent les membranes grâce à l'intervention d'une **molécule transporteuse spécifique**. Ce processus **nécessite de l'énergie contre un gradient de concentration**, c'est-à-dire que la concentration du composé peut être supérieure de l'autre côté de la membrane considérée. C'est un phénomène saturable, il peut être inhibé ou soumis à une compétition entre les molécules transportées (interactions médicamenteuses possibles).

La formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée.

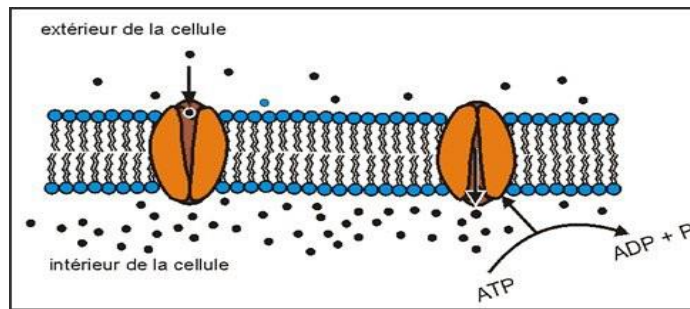


Figure.4: Transport actif (Loichot et Gima , 2005)

CAS PARTICULIER D'EAU

C'est une molécule très polaire, mais de très petite taille qui dans certaines membranes très fluides, elle peut traverser lentement, mais dans la plupart des cas, la molécule d'eau nécessite une protéine de transport. Ex: Aqua porines : canaux protéiques qui facilitent le passage de la molécule d'eau.

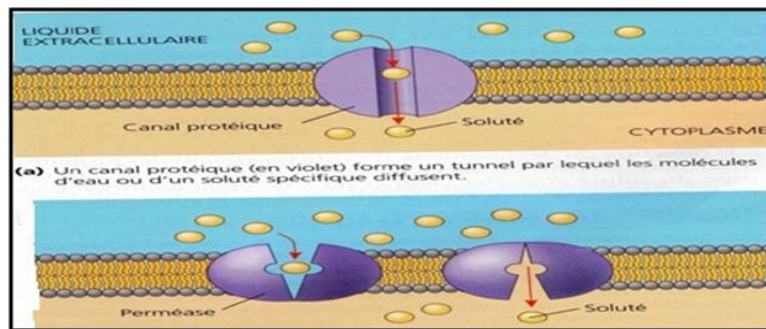


Figure.5: Récepteur protéine de transport (Jaspard E., 2012)

Les protéines de transport sont généralement très sélectives. Ex: Le passage du Glucose dans les globules rouges : ce mécanisme utilise des protéines très spécifiques qui ne laissent passer aucun autre isomère du glucose.

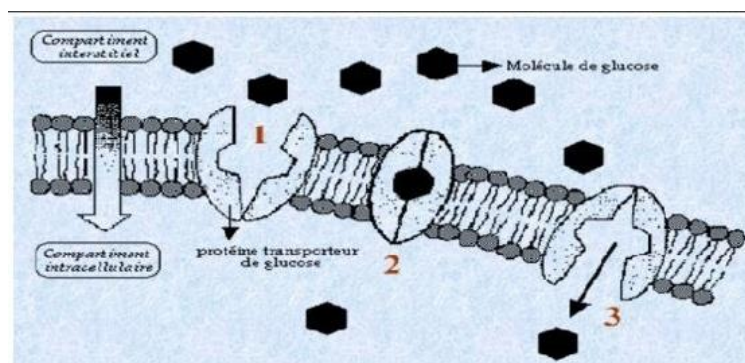


Figure.6: Protéine transporteuse spécifique au glucose (Selouani, 2014)

PROTEINES RECEPTRICES

Une protéine membranaire peut porter un site de liaison dont la forme épouse celle d'un messenger chimique, comme par exemple une hormone.

Le messenger (stimuli) peut entrainer un changement de la conformation de la protéine (réceptrice), suite à cela, la partie cytoplasmique de la protéine déclenche une cascade de réactions chimiques dans la cellule et permet le passage de la molécule.

Exemple : l'intervention de l'Insuline pour le passage du Glucose dans les cellules de l'organisme (Sauf dans le cas de la cellule nerveuse et le globule rouge).

III.3. BIODISPONIBILITE, BIOEQUIVALENCE

Seulement une fraction de la quantité administrée est résorbée et atteint les sites d'action biologiques ou toxiques.

- **La biodisponibilité** d'un xénobiotique correspond à la **quantité** de principe actif libérée de la forme pharmaceutique ou (la **fraction de la dose** administrée) qui parvient dans la circulation générale **et à la Vitesse** avec laquelle elle y parvient.
- **La bioéquivalence** s'applique à un principe actif dans une forme galénique donnée et ne vaut que pour une voie d'administration précise.

La quantité est évaluée par l'AUC. La Vitesse est évaluée par : Tmax et Cmax.

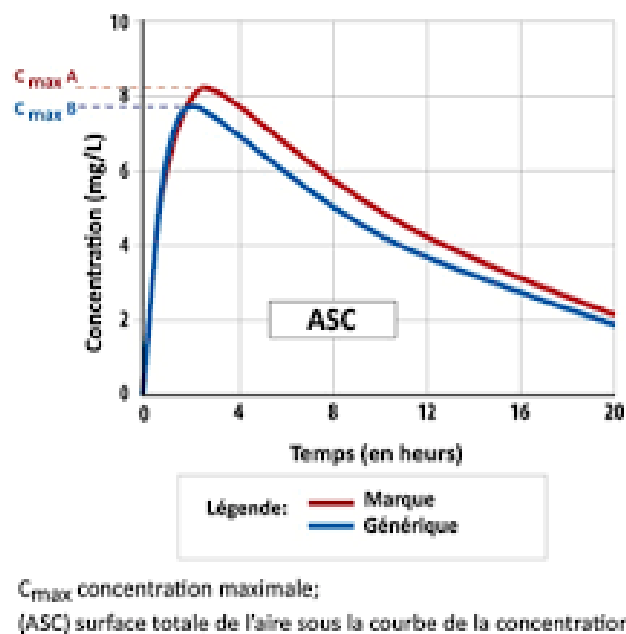


Figure 7 : Courbes de concentration plasmatiques de deux médicaments bio équivalents (ACMTS, 2011)

Deux spécialités pharmaceutiques seront dites **bio équivalentes** si elles procurent dans l'organisme **des courbes d'évolution** des concentrations dans le temps similaires.

Deux principes actifs sont dits **bio équivalents** lorsque, administrés à la même concentration, ils engendrent normalement **les mêmes effets**.

III.3.1. EVALUATION DE LA BIODISPONIBILITE

On appelle biodisponibilité d'un médicament le rapport entre la quantité de principe actif atteignant la circulation sanguine générale et la quantité administrée.

On y associe la Vitesse avec laquelle il l'atteint et la concentration maximale obtenue. Elle est donc exprimée par trois paramètres.

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient disponible pour produire son action biologique.

La biodisponibilité (rapport des quantités) est dénotée par la lettre F ; elle s'exprime par un pourcentage ($F\%$).

La Biodisponibilité peut prendre toutes les valeurs comprises entre 1 (biodisponibilité nulle) et 100 (biodisponibilité totale).

Par définition, un médicament administré par voie intraveineuse aura une biodisponibilité absolue de 1 ($F=1$), soit 100 % (absorption totale).

NB : La courbe après administration **I.V.**, décrit la **disparition du médicament** du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination.

Après administration per os (**orale**), la courbe est **biphasique** : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination. Le point où la **concentration est maximale** correspond à un **équilibre** entre la quantité de médicament qui est **résorbée** et celle qui **disparaît** du plasma.

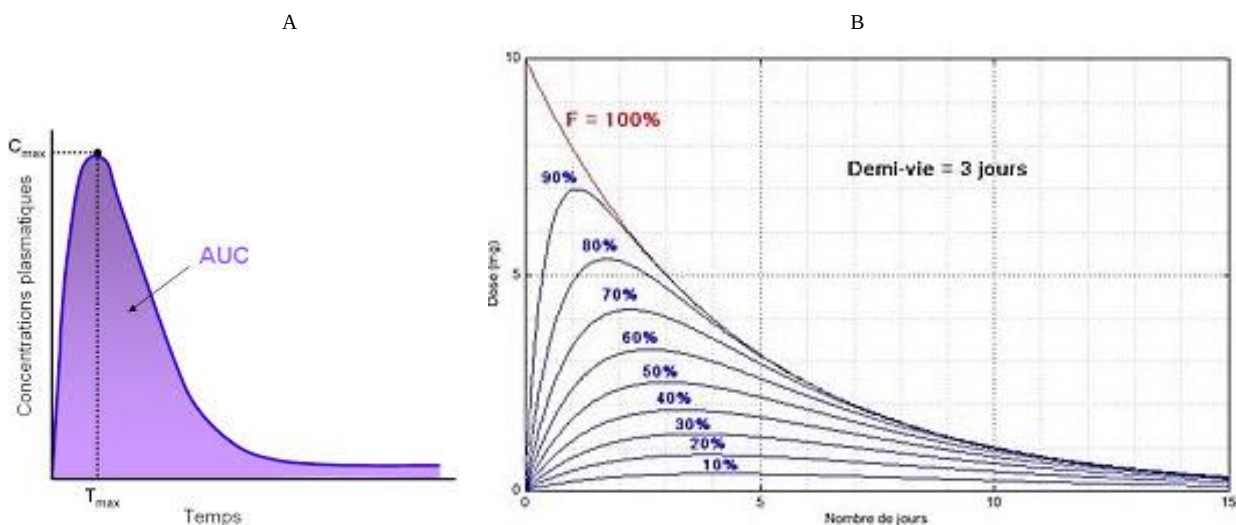


Figure 8 : A ; Surface sous la courbe (ANSM,2016) , et B ; Evaluation de la biodisponibilité absolue

Pourquoi connaître la biodisponibilité ?

La dose administrée (dose externe) n'est pas forcément égale à la dose qui va réellement agir encore appelée dose interne. Le thérapeute veut connaître l'exposition réelle de son patient qui est liée à la dose interne; la relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité. La mesure de la biodisponibilité est également informative pour les médicaments administrés localement afin d'anticiper la présence ou non d'effet systémiques ou de résidus de médicament pour la médecine vétérinaire. Il existe deux types de biodisponibilité absolue et relative:

III.3.1.1. BIODISPONIBILITE ABSOLUE

La biodisponibilité absolue permet de définir le rapport de la quantité de principe actif résorbé par une voie quelconque par comparaison à la voie intraveineuse ($F\% = 100\%$: abs totale)=le rapport de la surface sous la courbe « AUC » de la voie donnée et celle de l'IV (même dose). Son estimation implique la comparaison de l'exposition après une administration extravasculaire avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse qui sert de référence (car présumée être de 100% ce qui est généralement le cas).

EX : Biodisponibilité absolue voie orale :

F = AUC orale → pour une même dose administrée pour les deux voies **AUC i.v.**

Si l'identité des doses pour les deux voies n'a pas été possible :

F = AUC orale x dose i.v.

AUC i.v. dose orale

III.3.1.2. BIODISPONIBILITE RELATIVE

La biodisponibilité relative implique de comparer plusieurs présentations galéniques d'un même médicament=le rapport de la surface sous la courbe AUC des concentrations plasmatiques d'une forme donnée et de la forme habituelle utilisée – sans faire référence à la voie IV.

Le but d'une biodisponibilité relative est de comparer, relativement, les biodisponibilités en vue par exemple, de choisir la meilleure modalité d'administration (à jeun ou dans la nourriture par exemple).

III.4. ABSORBATION (PK1)**OBJECTIFS :**

- Connaître l'absorption et la distribution et expliquer les facteurs l'influençant
- Définir et mesurer un volume de distribution et sa signification

- Distinguer les facteurs permettant d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses faisant intervenir la liaison aux protéines plasmatiques
- Comprendre les différentes voies métaboliques
- Assimiler les conséquences du métabolisme des médicaments
- Considérer l'intérêt que peut avoir un pro médicament
- Interpréter l'information sur le métabolisme des médicaments
- Décrire les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique et leurs conséquences pharmacocinétiques et cliniques pour éviter les interactions médicamenteuses faisant intervenir ces phénomènes.

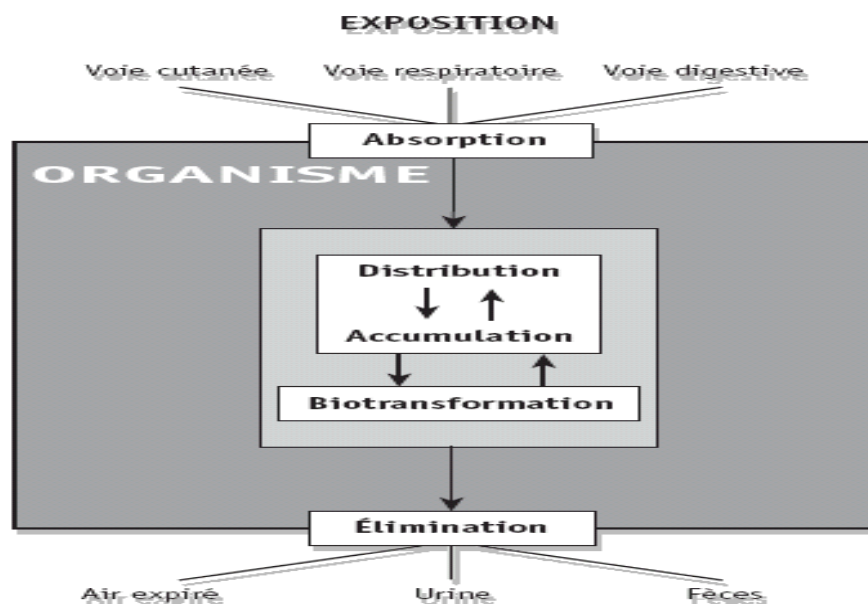


Figure n°09 : Etapes de la pharmacocinétique (Viau et Tardif., 2003)

III.4.1. DEFINITIONS

Elle concerne le premier passage de la molécule du principe actif (PA) depuis son point d'administration jusqu'à la circulation générale.

L'absorption détermine la biodisponibilité du PA, c'est à dire. la fraction de la dose administrée qui sera disponible pour agir au niveau d'un site actif.

En fonction de mode d'administration on distingue:

- **L'absorption médiate:** le médicament est administré à l'extérieur de l'organisme ou dans une lumière, il doit traverser une ou plusieurs membranes (ex: application cutané ou muqueuse, administration orale)
- **L'absorption immédiate:** le médicament est introduit par effraction, directement dans l'espace extravasculaire au sein d'un tissu (ex: administration par injection parentérale: SC, IM, IP)

******** Lors d'administration **IV** qui conduit à l'introduction directe du médicament dans le sang, **la phase d'absorption est supprimée**

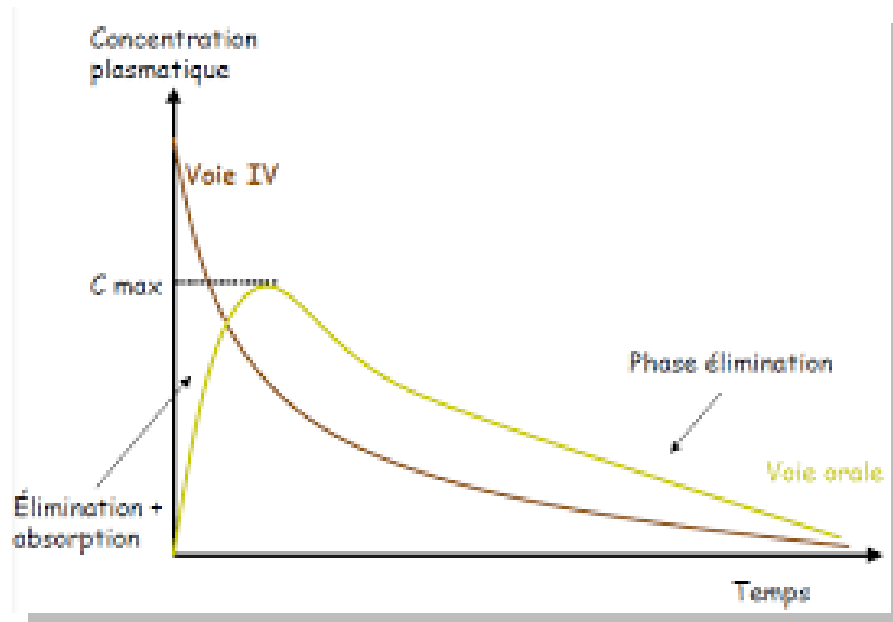


Figure n°10 : Profil cinétique d'un médicament administré en intraveineuse et par voie orale (Lüllmann et al,2010)

III.4.2. ABSORPTION PAR VOIE LOCALE (TOPIQUE)

III.4.2.1.PERCUTANEE

Les médicaments peuvent être résorbés à travers la peau après une application locale; cependant, la couche cornée présente une barrière efficace à la mobilité de la plupart des médicaments.

Dans la plupart des cas, la peau intact permet le passage des petites substances lipophiles, mais retarde efficacement la diffusion des molécules soluble dans l'eau. Généralement, les médicaments insolubles dans les lipides pénètrent lentement dans la peau par comparaison avec leur Vitesse d'absorption à travers d'autres membranes de corps.

Une peau lésée, enflammée ou hyperthermique permet la pénétration de nombreux médicaments à travers la barrière cutanée.

III.4.2.2.MUQUEUSE

Elle est plus facile que par la peau, du fait de l'absence de la couche cornée et de la dense vascularisation. Elle est provoquée soit au niveau de la muqueuse oculaire, rhinopharyngée, soit vaginale. La diffusion extra mammaire est très réduite.

NB: Certains médicaments sont administrés en vue d'une distribution locale, par exemple : oculaire (cul de sac conjonctival), nasale (muqueuse nasale), auriculaire.

Il faut savoir qu'il est souvent difficile de limiter le passage de ces médicaments dans la circulation générale. Des effets indésirables peuvent alors survenir. Exemple: les vasoconstricteurs nasaux sont susceptibles de provoquer une vasoconstriction périphérique avec une hypertension

III.4.3. ABSORPTION PAR VOIE RESPIRATOIRE

En principe, elle est plus facile que par la peau en raison de l'irrigation dense, de la grande surface de contact (100 m² chez l'homme) et sa très faible épaisseur, l'épithélium respiratoire permet une absorption intense des substances chimiques liposolubles.

L'absorption des médicaments par voie pulmonaire et surtout mise à profit en anesthésie avec des anesthésiques gazeux ou volatiles.

III.4.4. ABSORPTION PAR VOIE DIGESTIVE

C'est un processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis le tube digestif.

Le médicament est administré soit par voie orale, l'absorption pouvant s'effectuer par la muqueuse buccale, gastrique ou intestinale, soit par voie rectale.

III.4.4.1. FACTEURS DETERMINANT

Il existe plusieurs facteurs qui modifient l'absorption digestive. Ceux liés au médicament (caractéristiques physicochimiques), et ceux dépendant du patient (entité biologique). (Figure ci-dessous)

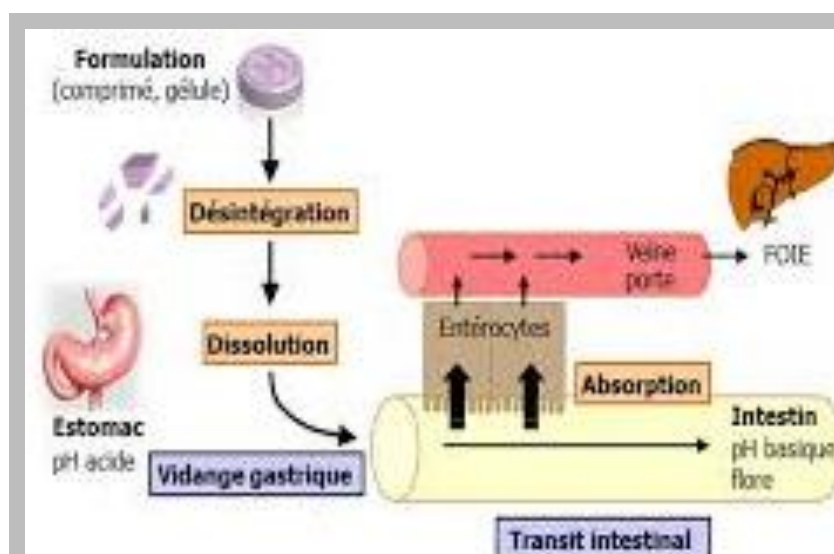


Figure n°11: Facteurs de la résorption d'un médicament solide (Laffont, 2011)

FORME GALENIQUE ET VITESSE DE DISSOLUTION

La forme galénique, joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la dissolution du médicament, condition indispensable à sa résorption.

La forme liquide (sirop, solution) traverse la barrière digestive plus rapidement que les autres formes solides (comprimé, gélule).

Par ordre décroissant la Vitesse de passage est : solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides

Les formules médicamenteuses permettant une dissolution rapide (sirop, solution, ampoule) ont un délai d'action plus court que les formulations conçues pour avoir une dissolution lente et continue (solution huileuse).

Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- Forme à libération prolongée (LP) : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.

- Forme à libération retardée : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac ex: les comprimés à enrobage gastro-résistant.

La Phase pharmaceutique dépend **du délitement**, de la forme galénique de la **solubilité** du principe actif et **de la taille** de la molécule.

TAILLE DE LA MOLECULE

La molécule de faible taille est absorbée plus facilement que la molécule de grande taille. Les petites molécules hydrosolubles (eau, alcool) sont bien absorbées au niveau de la muqueuse stomacale.

SOLUBILITE DE LA MOLECULE

La muqueuse digestive peut être considérée comme une membrane lipoprotéique à pores. L'absorption répond donc aux règles du passage transmembranaires. Elle se fait essentiellement par diffusion passive. Ce qui signifie que ce sont les substances liposolubles qui seront bien absorbées par la muqueuse digestive, mais un caractère légèrement hydrosoluble est nécessaire.

Ainsi, certains médicaments **exclusivement liposolubles** (**vaseline** et **paraffine**) ne traversent pas le tube digestif. Ces deux médicaments sont utilisés comme laxatifs.

De même, la **sulfaguanidine**, **très fortement ionisée** tout le long du tube digestif est utilisée pour le traitement local des infections intestinales.

PH DU TUBE DIGESTIF

• **L'estomac**: les acides faibles (salicylés, sulfamides, phénols) sont très peu ionisés au pH acide de l'estomac. Leur absorption se fait donc de façon rapide et intense par la muqueuse gastrique. À l'inverse, les bases faibles (alcaloïdes, morphine, éphédrine, strychnine) sont sous forme ionisée et ne sont pas absorbées.

• **L'intestin** (pH alcalin): les acides faibles sont moins bien absorbés que dans l'estomac. Quant aux bases faibles, leur absorption est excellente à ce niveau, puisque la forme non ionisée liposoluble prédomine.

VIDANGE GASTRIQUE

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la Vidange gastrique modifie la Vitesse de résorption des médicaments. (Exemple: **Métoclopramide** (PRIMPERAN)= antivomitif: accélère la Vidange gastrique des bases faibles qui gagneront rapidement l'intestin où leur résorption est maximale).

La motricité gastrique détermine la Vitesse de l'absorption qui sera plus au moins ralentie par la quantité de l'aliment et leur nature, ex: chez les poly gastriques la cellulose fixe de nombreuses molécules de médicament et retarde la réponse thérapeutique qui sera très faible ou nulle.

D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac IV de favorise la résorption.

METABOLISME AU NIVEAU DIGESTIF

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale (ex : Cytochrome P450, estérase) ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments.

Exemple les peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif :

Le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament ou prodrogue) mais, sa structure liposoluble permet le passage à travers les membranes de la muqueuse gastro-intestinale, où il se trouvera partiellement métabolisé pour libérer un composé actif (moins liposoluble).

ETENDUE DE LA SURFACE ABSORBANTE

La surface disponible pour l'absorption est un déterminant majeur du taux d'absorption.

Plus une surface est importante, plus l'absorption sera rapide. Pour cette raison, les médicaments oraux sont conçus pour être absorbés par l'intestin grêle, qui offre une plus grande surface d'absorption (200 à 300 m² contre 1 m² au niveau de l'estomac chez l'homme) grâce aux Villosités et microvillosités, du fait également de la vascularisation et des mouvements péristaltiques.

EFFET DU PREMIER PASSAGE HEPATIQUE

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. *Ce processus est appelé « effet de premier passage hépatique ».*

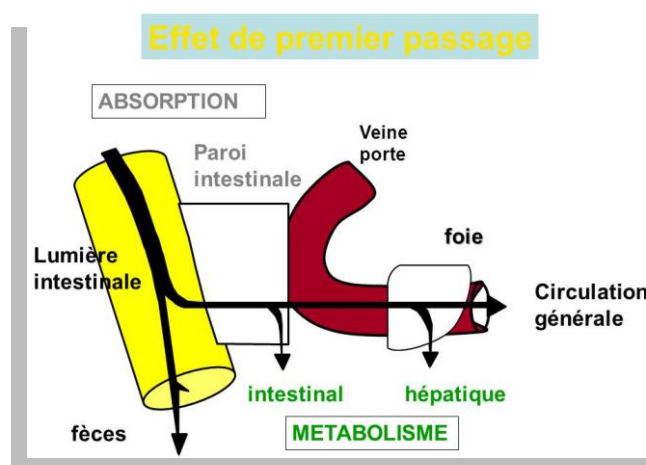


Figure 12 : schématisation du premier passage hépatique (Bousquet-Mélou A, 2019b)

NB : D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important.

L'effet du premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. Les posologies thérapeutiques utilisées en en tiennent compte.

III.4.5. ABSORPTION PAR VOIE PARENTERALE

III.4.5.1. VOIE INTRAVEINEUSE (IV)

Le médicament administré passe directement dans la circulation générale, les effets obtenus sont donc très rapides.

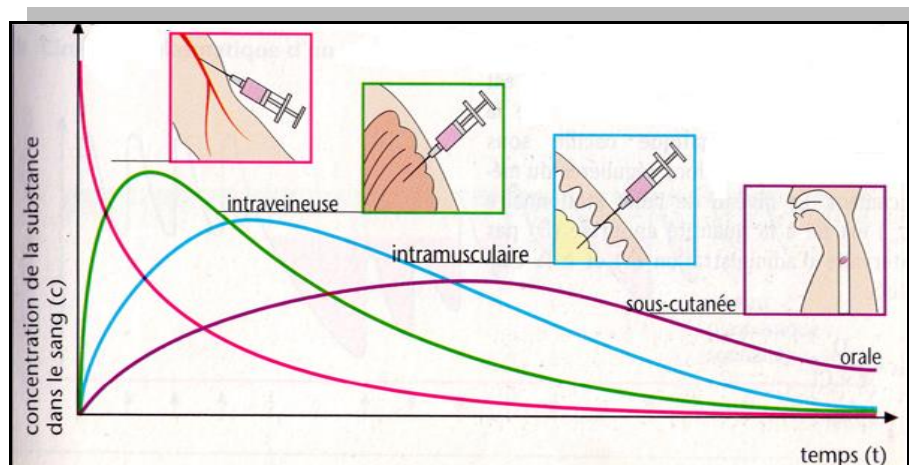
Une l'injection trop rapide peut entraîner des troubles cardio-respiratoires graves (hypotension, arythmie cardiaque respiratoire) liés aux effets de concentration plasmatique.

III.4.5.2.VOIE SOUS CUTANEE (SC) ET VOIE INTRAMUSCULAIRE (IM)

La voie IM et la voie SC comme la voie IV permettent une résorption rapide s'il existe un lit vasculaire à fort débit sanguin local au niveau de l'injection. La vitesse de résorption des médicaments par ces deux voies est généralement voisine, la voie IM est un peu plus rapide du fait de la meilleure vascularisation. La résorption sanguine des médicaments se fait par diffusion passive ou par filtration à travers les pores.

III.4.5.3.VOIE INTRA PERITONEALE

Les substances administrées par voie intra péritonéale sont rapidement absorbées, le péritoine constitue une surface importante perméable et bien irriguée par les capillaires sanguins et lymphatiques.



III.4.6. ÉVALUATION DE L'ABSORPTION

La quantité du médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la voie d'administration, la dose administrée, la quantité absorbée, mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique:

- Dégradation dans la lumière intestinale
- Biotransformation au niveau des cellules épithéliales intestinales
- Captage hépatique important au premier passage

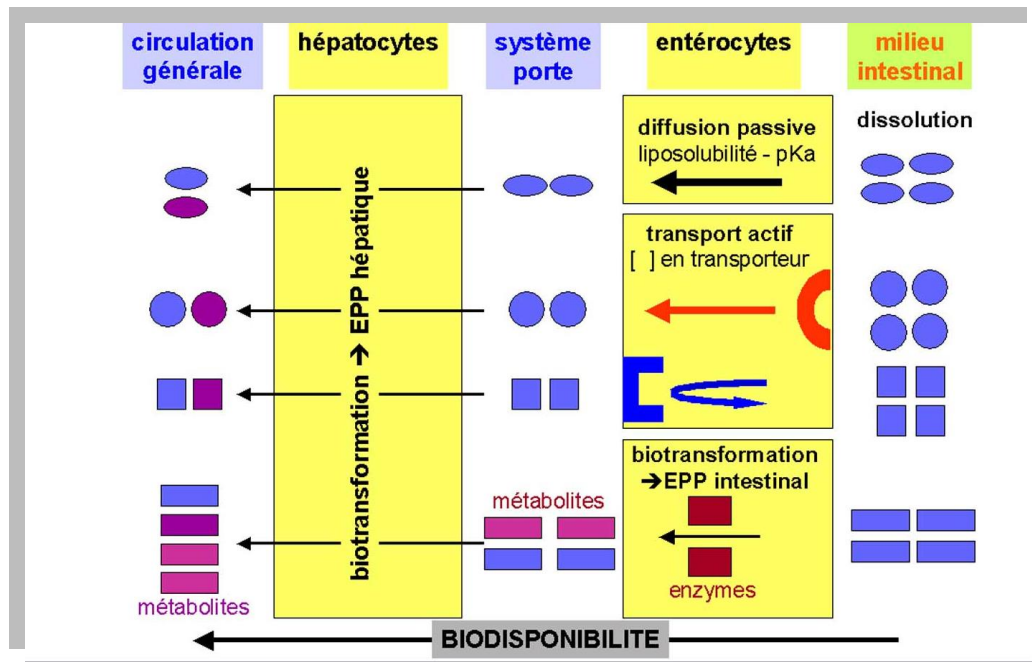


Figure 14 : Schématisation de la biodisponibilité par voie orale (Vincent, 2019)

III.5. DISTRIBUTION (PK2)

OBJECTIFS

- Définir la distribution et expliquer les facteurs l'influençant
- Définir et mesurer un volume de distribution
- Connaître les facteurs permettant d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses faisant intervenir la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques
- Comprendre la signification d'un volume de distribution

III.5.1. DEFINITIONS

Après leur absorption, les molécules médicamenteuses vont être distribuées aux différents tissus par la circulation générale; le flux sanguin est donc un élément important à considérer dans l'appréciation de la quantité de PA que cet organe reçoit par unité de temps. On aboutit en général à un équilibre entre une **forme liée**, non diffusable, et donc **sans action** et une **forme libre**, capable de diffuser vers les tissus et donc **active**.

L'interaction avec les protéines plasmatiques assure des **fonctions temporaires de fixation** (stockage et de transport) **et protège la molécule de la dégradation**.

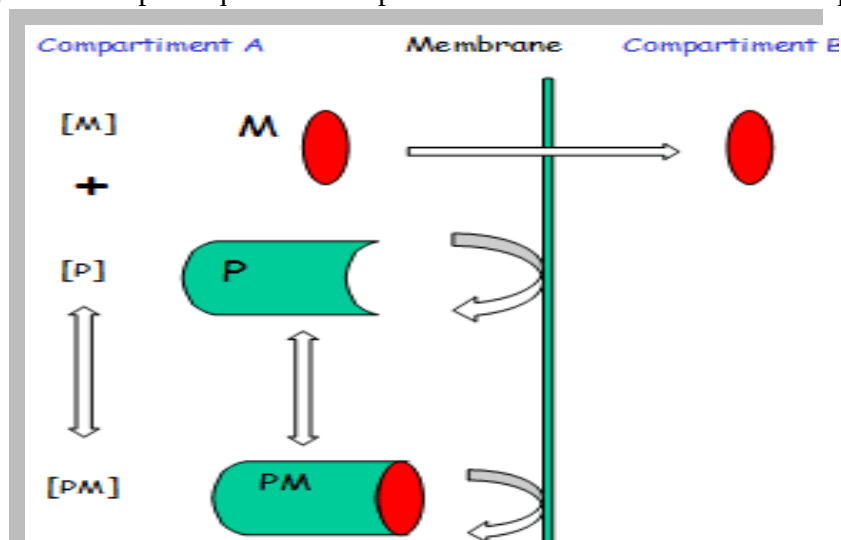
TRANSPORT SANGUIN

Dans le sang, le médicament existe sous deux formes: une forme libre et une forme liée, cette liaison, se fait par fixation principalement sur les protéines plasmatiques accessoirement sur les éléments figurés du sang (érythrocytes, polynucléaires, plaquettes).

FIXATION SUR LES PROTEINES PLASMATIQUES

La fixation (**stockage et transport**) des substances chimiques sur les protéines plasmatiques est généralement **réversible**, si non le xénobiotique devient un poison. Les protéines de fixation sont essentiellement **les sérums albumines** et secondairement **les lipoprotéines (globulines)**.

- Les albumines, fixent surtout les molécules à caractère acide: les salicylés, les sulfamides, les barbituriques.
- Les globulines, fixent les substances très lipophiles: Vitamines, hormones ainsi que certains métaux. Certains médicaments, voisins de composés biologiques (stéroïdes sexuels, corticoïdes) se fixent sur les globulines spécifiques de transport des molécules naturelles correspondantes.



(M: médicament, P: protéine plasmatique)

Figure.15: Passage transmembranaire du médicament lié aux protéines plasmatiques et (Jonville Bera, 2011)

***** C'est la détermination des proportions "in Vitro" et "in Vivo" des formes libres et liées qui déterminera la posologie et le nombre des prises par jour.**

La liaison des médicaments aux protéines est conditionnée par les propriétés physico-chimiques de la molécule qui peut être fortement ou faiblement liée aux protéines plasmatiques:

- La forme libre est diffusible à travers la membrane, elle est donc seule active et seule éliminable. Ce qui leur donne une action rapide, mais de courte durée.

- La forme liée demeure dans le sang, en raison de son poids et de sa taille moléculaire (médicament + protéine) devenus trop importants pour permettre le passage de la paroi endothéliale. Cette forme liée constitue une réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition de la forme libre. Cette forme de réserve est transitoire et elle permet de maintenir un gradient de concentration sang/tissu. Les médicaments fortement liés auront une action moins rapide mais prolongée: ils constituent des formes retard naturelles.

La connaissance de la nature physicochimique des molécules permet d'éviter les interactions médicamenteuses qui pourraient conduire à des effets secondaires parfois graves.

III.5.2. NOTION D'INTERACTION MEDICAMENTEUSE

C'est lorsque deux molécules entrent en compétition pour la même protéine plasmatique elle est conditionnée et expliquée par l'affinité propre de chaque molécule.

Exemple.1: l'administration simultanée d'acide acétyl salicylique et d'un hypoglycémiant oral peut conduire à une hypoglycémie grave chez le diabétique. Connaissant le caractère acide de l'acide acétyl salicylique ayant un tropisme pour les albumines et sachant que les molécules d'hypoglycémiant se lient aussi aux protéines plasmatiques.

Exemple.2: de nombreux médicaments à caractère lipophile, sont à proscrire chez les femmes gestantes, parce qu'elles interfèrent avec les hormones circulantes dans le sang et en raison de la grande perméabilité du placenta dans la circulation générale.

Exemple 3: 99% d'un médicament A sont fixés aux protéines plasmatiques, l'activité thérapeutique est obtenue avec 1% du produit libre et peu distribué hors du plasma.

Si un médicament B déplace A de 1% réduisant la fixation protéique à 98%, la fraction libre double. Bien qu'une partie de cette fraction libre diffuse hors du plasma, les conséquences d'une telle augmentation de la fraction libre peuvent être graves lorsque l'index thérapeutique d'un médicament est étroit

Par contre, le déplacement de 1% de A n'a pas d'importance lorsque le pourcentage de fixation aux protéines plasmatique est faible car les modifications de la fraction libre sont alors peu significatives, si non l'index thérapeutique est large

III.5.3. DIFFUSION TISSULAIRE

Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Les mécanismes du passage transmembranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption.

Cette distribution est fonction de la lipophilie, l'ionisation et de la taille de la molécule, mais également le débit de perfusion tissulaire et de l'affinité tissulaire. De ce fait, on répartie la distribution en trois principaux compartiments:

1^{er} Compartiment: "les tissus les très irrigués": comporte tous les organes nobles (poumons, foie reins, cerveau, cœur)

2^{ème} Compartiment: "les tissus moyennement irrigués": regroupe les muscles squelettiques, la peau, la moelle osseuse, les muscles lisses, certaines glande

3^{ème} Compartiment: "les tissus les moins irrigués": comporte le tissu adipeux, le cartilage, le tissu osseux, les tendons

III.5.4. FACTEURS MODIFIANT

En plus des propriétés physicochimiques de la molécule médicamenteuse (lipophile, le degré d'ionisation), le débit sanguin et tissulaire; d'autres facteurs peuvent modifier l'absorption:

III.5.4.1. LIAISON PROTEIQUE

- ✓ La compétition des molécules pour les protéines plasmatique (interaction médicamenteuse).
- ✓ La diminution du taux de protéines plasmatiques lors d'infections aiguës (diminution des albumines et augmentation des gammas globulines "défenses immunitaires"), des néphroses (fuite de protéines plasmatiques par le rein), ou encore des brûlures importantes (perte directe de plasma par augmentation de perméabilité capillaire).

III.5.4.2. AFFINITE MOLECULAIRE

Il est expliqué par le tropisme propre de certaines molécules vis-à-vis de certains tissus :

- ✓ Le tissu adipeux considéré comme un réservoir de substances liposolubles, comme la fixation des Caroténoïdes dans les graisses des animaux, ce phénomène est accentué par le fait que le flux sanguin est faible, l'élimination est donc très lente.
- ✓ Le métabolisme connu de la fixation du fluor par excès dans le tissu dentaire, ces liaisons fluoro-phosphocalcique étant irréversible, elles provoquent le brunissement dentaire.

III.5.4.3. BARRIERES BIOLOGIQUES

Pendant la distribution et l'élimination un médicament peut traverser ou non certaines barrières "physiologiques" (hémato encéphalique, placentaire et mammaire).

SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)

Pour rejoindre le liquide extracellulaire du SNC, les molécules présentent dans les capillaires doivent passer la **Barrière hémato-encéphalique**: appelée aussi **hémato-méningé**, c'est une barrière lipidique typique, hautement sélective pour les molécules étrangères (xénobiotiques), elle s'oppose au passage des substances ionisées et les substances non liposolubles. Mais le tissu nerveux reste très lipophile de part sa structure histologique, cette lipophilie est contrecarrée par une barrière constituée des cellules endothéliales très jointives, en plus le nombre et la taille des pores membranaires sont très réduits, ce qui rend le phénomène de filtration impossible.

La plupart des substances essentielles, tels que les acides aminés et le glucose seraient transportés au niveau du cerveau par des mécanismes de transport actif sélectif.

Ex: **la pénicilline** qui est une molécule d'antibiotique hydrosoluble et ionisée au pH plasmatique, elle présente donc avec les propriétés physicochimiques qui ne lui permettent pas d'atteindre le SNC. Par contre, lors de méningite par exemple, la perméabilité de la membrane du tissu nerveux change et elle est exploitée dans le traitement et l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité.

FŒTO-MATERNELLE (BARRIERE PLACENTAIRE)

La distribution à ce niveau est très importante, le placenta étant très perméable constitue une barrière ouverte non sélective d'où les nombreuses contre-indications chez les femmes gestantes.

Deux principaux facteurs sont à considérer:

Le type de placenta**L'affinité et la solubilité des molécules médicamenteuses**

- **Le type de placenta**

D'une manière générale, la perméabilité des différents types de placenta augmente dans l'ordre suivant:

- ✓ Épithélio-chorial (cheval, porc).
- ✓ Syndesmo-chorial (ruminants).
- ✓ Endothéliochorial (carnivores).
- ✓ Hémo-chorial (primates, rongeurs).

- **L'affinité et la solubilité des molécules médicamenteuses** : La plupart des substances pénétrant par diffusion passive à travers les membranes placentaire. Les substances nutritives, telles que le glucose, les acides aminés, les minéraux et même certaines Vitamines, sont transportées activement à travers le placenta.

- **Phénomène de redistribution** : Il s'effectue entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité.

Quand une molécule est très liposoluble et lorsque son administration se fait par une voie rapide.

Quand la molécule est très liposoluble et lorsque l'administration se fait par une voie rapide.

Exemple: Le Thio barbiturique" penthiobarbital" (un anesthésique générale administrée par voie IV), cette molécule est distribuée initialement au niveau du cerveau, le principe actif trouve ses récepteurs et provoque l'effet anesthésiant en 30 secondes après l'injection IV, en raison de l'irrigation importante. Mais à cause de sa grande liposolubilité, la molécule va retraverser la barrière hémato-encéphalique dans l'autre sens pour redistribuer et diffuser dans les tissus périphériques moins irrigués comme le tissu adipeux, on dit que: "le médicament est mis hors circuit".

À mesure que les graisses s'enrichissent, la concentration plasmatique diminue; en fonction de ce gradient de concentration, le barbiturique diffuse hors du cerveau.

La réponse pharmacologique se traduit par l'arrêt de l'effet anesthésiant parce qu'au niveau du tissu adipeux il n'a pas de récepteurs.

Ceci explique l'effet anesthésiant rapide mais bref des thiobarbituriques. Ce problème, se pose chez les obèses en médecine humaine et en pratique vétérinaire chez les animaux très gras.

GLANDE MAMMAIRE

L'épithélium de la glande mammaire, comme d'autres membranes biologiques, est une barrière lipidique et de nombre médicaments diffusent rapidement du plasma dans le lait. Le pH du lait varie quelque peu, mais chez les chèvres et les vaches il est généralement de 6,5 à 6,8 en l'absence de mammite. Les bases faibles tendent à s'accumuler dans le lait, car la fraction ionisée, non diffusible du médicament y est plus grande. L'opposé est vrai pour les médicaments acides.

III.5.5. NOTION DU VOLUME DE DISTRIBUTION

Le volume de distribution (V_d) se définit comme le volume fictif ("apparent", Virtuel, théorique) dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (C_m).

V_d se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré (mg) et de la concentration plasmatique du médicament (mg/l) une fois l'équilibre atteint.

Un PA qui a une forte affinité pour les tissus aura un volume de distribution important à l'inverse un PA qui reste dans le compartiment sanguin aura un volume de distribution faible et proche du volume sanguin.

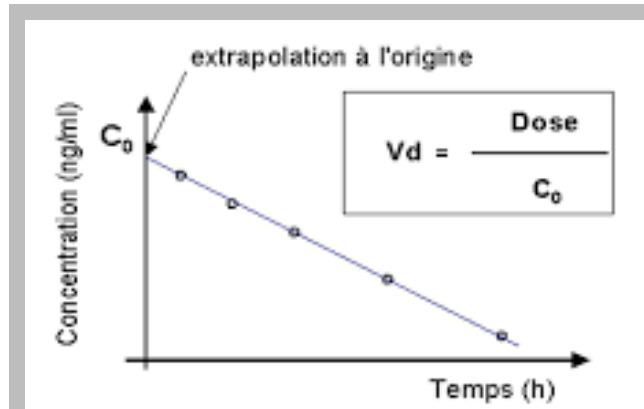


Figure16 : Volume de distribution d'un médicament administré en intraveineuse (Anonyme, 2023)

Au bilan,

Cette distribution permet de distinguer plusieurs types de xénobiotiques.

- composés neutres et liposolubles qui présentent une distribution large et homogène dans tout l'organisme
- composés neutres ou ionisables, hydrosolubles qui présentent une distribution extracellulaire
- composés liposolubles acides à distribution extracellulaire
- composés liposolubles basiques qui présentent une distribution intracellulaire

Une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse.

Enfin cette répartition des molécules, explique leurs sites d'action pharmacodynamiques, la localisation des résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale et leur délai d'attente.

III.6. BIOTRANSFORMATION- METABOLISATION (PK3)

OBJECTIFS

- Décrire les différentes voies métaboliques.
- Expliquer les conséquences du métabolisme des médicaments.
- Etre capable d'expliquer l'intérêt que peut avoir un pro médicament.
- Interpréter l'information sur le métabolisme es médicaments.

- Etre capable d'expliquer les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique et leurs conséquences pharmacocinétiques et cliniques pour éviter les interactions médicamenteuses faisant intervenir ces phénomènes.

III.6.1. DEFINITIONS

On peut définir les biotransformations comme un ensemble de réactions biochimiques, en générale enzymatiques, ayant pour effet de modifier la structure chimique des substances introduites dans l'organisme.

De nombreux tissus peuvent réaliser cette biotransformation (foie, tube digestif, reins, poumons, peau, plasma, liquide céphalo-rachidien, liquide synovial).

Mais, le foie reste le principal siège de ces biotransformations qui sont réalisées par les équipements enzymatiques des hépatocytes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes: il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 litres par la veine porte et 0,3 litre par l'artère hépatique).

*** Le principal but de ces biotransformations hépatiques est de rendre la molécule sous forme d'un **métabolite ionisé fortement hydrosoluble donc facilement éliminable**. Sur cela repose la fonction de détoxification du foie.

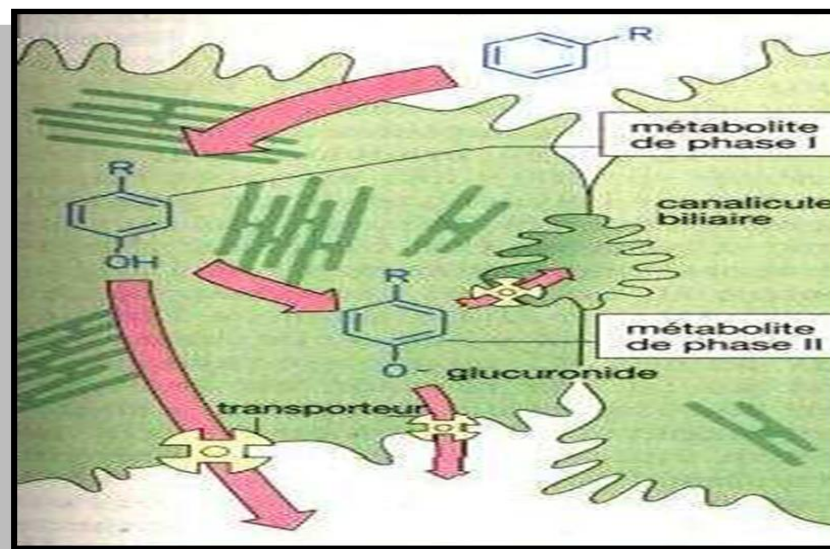


Figure.17: Devenir d'une molécule dans le foie (Lüllmann et al, 1998)

L'action des enzymes hépatiques est très variable selon la nature (particularités structurales et de leurs groupements fonctionnels) de la substance en cause.

Il existe deux types de biotransformations: les réactions de la phase I (réactions de dégradations) et la réaction de la phase II (réactions de conjugaisons).

Brièvement, elles peuvent soit altérer leur structure générale, scinder ou fusionner les molécules.

Les molécules liposolubles pénètrent facilement l'hépatocyte et subissent les réactions de dégradation et de conjugaison les plus intenses.

- A l'opposé, les molécules hydrosolubles traversent faiblement les membranes biologiques et sont par conséquent peu bio transformées.

III.6.2. REACTIONS DE LA PHASE I

Les enzymes responsables de toutes ces réactions sont concentrées essentiellement dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries de l'hépatocytes.

Les réactions de la phase I, aboutissent souvent à des métabolites biologiquement plus actifs mais parfois plus au moins toxiques.

Ces réactions de dégradations sont représentées par:

- ✓ L'oxydation.
- ✓ La réduction.
- ✓ L'hydrolyse.

III.6.2.1. REACTIONS D'OXYDATION

Ce sont des réactions très fréquentes, elles sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques.

SYSTEME D'OXYDATIONS MICROSOMALES

C'est un ensemble enzymatique abondant dans le foie, localisé dans les microsomes des hépatocytes. Il fonctionne grâce à une hémoprotéine spécifique : le cytochrome P₄₅₀, qui doit son appellation du fait que sous sa forme réduite, il peut fixer une molécule de monoxyde de carbone et former un complexe stable dont le spectre d'absorption est caractérisé par un maximum à 450 nm. Ce cytochrome P₄₅₀ permet l'oxydation des xénobiotiques grâce son couplage à un système de transfert d'électrons (NADPH, FAD).

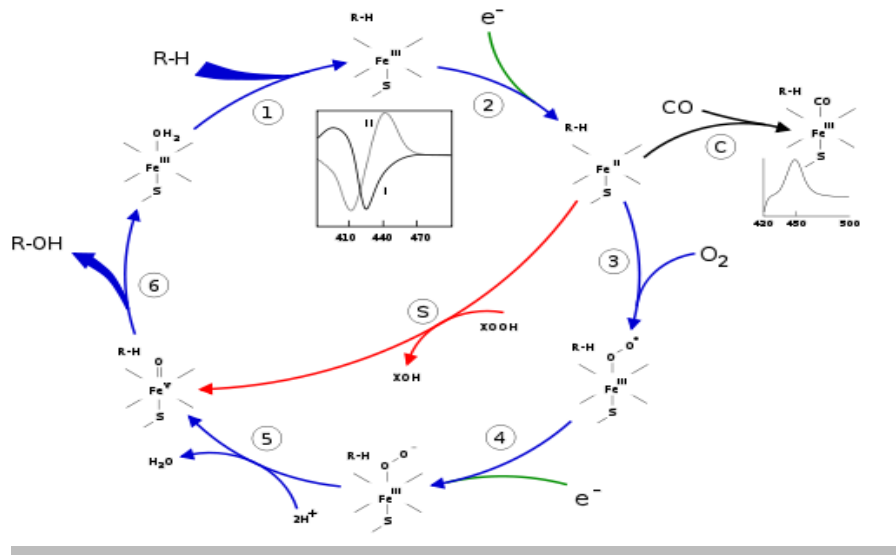
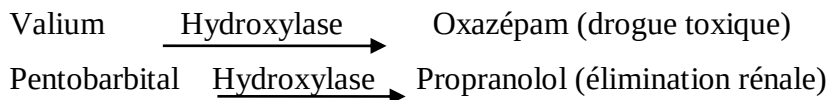


Figure 18: Cycle catalytique du Cytochrome P₄₅₀ (Meunier et al, 2004)

HYDROXYLATION

Réactions très fréquentes, elles correspondent à des fixations de groupement OH sur des chaînes linéaires ou des cycles aromatiques, grâce à des hydroxylases microsomiales.

Ex:



N ET S OXYDATION

Elles aboutissent à la fixation d'une fonction oxygénée sur des atomes d'azote ou de soufre
exemple de N oxydation: les sulfamides sont transformés grâce à l'enzyme N oxydase en dérivés N hydroxylés qui a une potentialité méthémoglobinisante.

DESALKYLATIONS OXYDATIVES

Ce sont des réactions qui détachent des radicaux alkyle (le plus souvent $-\text{CH}_3$) des atomes d'oxygène ou d'azote, on parle de O-désalkylation et de N-désalkylation, cette dernière conduit à des dérivés N.O.R (Nitrogen Ohne Radical).

DESAMINATIONS OXYDATIVES

Elles correspondent au détachement de groupements amine ($-\text{NH}_2$) avec fixation d'une fonction oxygénée. Ces réactions s'effectuent en dehors des microsomes hépatiques grâce aux monoamine-oxydase (MAO) et diamine-oxydases (DAO) localisés dans les mitochondries du foie, du rein et du système nerveux

DESULFURATION OXYDATIVE

Elles substituent des atomes de soufre par des atomes d'oxygènes

OXYDATIONS DES ALCOOLS ET DES ALDEHYDES

Elles se font en dehors des microsomes hépatiques grâce à des alcool-Déshydrogénases et des aldéhyde-déshydrogénases situées dans le cytochrome de l'hépatocyte

III.6.2.2.REACTIONS DE REDUCTION

Ces réactions sont moins importantes que les oxydations. Elles se font essentiellement au niveau hépatique. Les réactions de réduction sont celles qui attaquent les groupements cétoniques, les disulfures et groupement nitrés.

Ex: Réduction de la Cortisone (Hormone cortico-surrénalienne et Corticoïde) en Hydro cortisol (Cortisol) sous l'effet de Réductase

III.6.2.3.REACTIONS D'HYDROLYSE

Ces réactions ont lieu dans le foie mais aussi dans le tube digestif, le plasma et les poumons, les principales enzymes sont des estérases et des amidases.

Ex1: Ester $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide et alcool

Ex2: Procaïne (Anesthésique local) $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide Para-Aminobenzoïque + Diéthylaminoéthanol

Ex3:

Acide Acétylsalicylique ASPIRINE (DCI) $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide Salicylique + Acide Acétique

***Les métabolites formés par les réactions de la phase I, ont des groupements fonctionnels hydroxylés (OH), aminés (NH₂), ou carboxyles (COOH), qui peuvent être ensuite conjugués à d'autres molécules par la réaction de type II.

III.6.3.REACTIONS DE LA PHASE II

Les réactions de la phase II, aboutissent souvent à des métabolites biologiquement inactifs encore plus hydrosolubles et plus facilement éliminable par le rein ou par la bile.

Les conjugaisons sont des réactions de synthèse entre une substance exogène ou son métabolite et une molécule physiologique.

Ces réactions sont catalysées par des enzymes transférases qui impliquent l'addition d'une molécule d'acide gluconique, de groupement sulfates, de groupements méthyl ou acétyl à la molécule du principe actif ou à un de ces métabolites. On parle de glucurono-conjugaison, sulfo-conjugaison, méthylation, acétylation.

III.6.3.1.GLUCURONOCONJUGAISON

Elle consiste en la conjugaison d'un xénobiotique liposoluble, peu polaire avec l'acide glucuronique qui intervient sous forme d'acide uridine diphospho glucuronique (UDPGA).

Il s'établit une liaison éther ou Thio éther entre les deux composés. Une glucurono-transférase catalyse la réaction.

Les xénobiotiques intéressés par la glucuronoconjugaison sont les composés possédant : Une fonction **OH, COOH, NH₂, SH**.

NB : Le chat semble posséder des possibilités réduites de glucuronoconjugaison.

III.6.3.2. SULFO-CONJUGAISON

C'est une réaction de conjugaison de xénobiotiques avec des ions sulfates préalablement activés sous forme de phospho-adénosine phospho- sulfate (PAPS), elle fait intervenir une sulfo-transférase.

Les xénobiotiques intéressés sont ceux possédant : Une fonction -OH (Phénols, Alcools), Une fonction -NH₂ (Amines aromatiques).

Le taux de sulfates dans l'organisme étant limité, ces réactions sont secondaires par rapport à la glucurono conjugaison.

NB : Le porc et les poissons sont déficients en sulfoconjugaison.

III.6.3.3.METHYLATION

Elle consiste en la fixation d'un groupement méthyl apporté par la méthionine activé sous forme de S adénosyl méthionine. La réaction est catalysée par une méthyl transférase.

Le substrat peut être : Une fonction-OH (Phénols), Certains hétérocycles azotés insaturés (Pyridine, Quinoléine), Certains métaux (Arsenic, Mercure). Le mercure voit ainsi sa toxicité s'accroître en raison d'une meilleure liposolubilité du méthyl-mercure.

Ex : Méthylation de la Sérotonine, Lieu : Cellule cérébrale, CoEnzyme: S-adenosylméthionine

Métabolite : Mélatonine.

III.6.3.4.ACETYLATION

C'est une réaction de fixation d'un radical acétyl qui intervient sous forme d'acétylcoenzyme A. une N-acétyl transférase catalyse la réaction. Les xénobiotiques intéressés sont ceux possédant une fonction-NH₂ aromatique, comme les sulfamides, qui acétylés deviennent **moins hydrosolubles** et précipitent dans les tubules rénaux causant des **néphropathies**

Ex : **Acétylation de l'Acide salicylique**

Lieu : **Hépatocyte**

Enzyme: **Acétylase**

Métabolite : **Acide Acétyl-salicylique**

III.6.3.5.CONJUGAISON AVEC LES ACIDES AMINES

Elle présente une spécialité d'espèce. Elle se fait avec l'ornithine chez les **oiseaux**, alors que la glycyl conjugaison est fréquente chez les **mammifères**.

Le glycolle peut par sa fonction amine amidifié les acides. L'enzyme catalysant la réaction est la glycine N-acylase. Les substrats sont les composés à fonction **carboxylique** aliphatique ou aromatique (acide benzoïque, acide salicylique).

III.6.3.6.MERCAPTO-CONJUGAISON

La mercaptoconjugaison consiste dans la conjugaison au glutathion (tripeptide glutamyl-cystéinyl-glycine).

En fait le complexe formé est facilement dégradé, puis secondairement acétylé en acide mercapturique. Une réaction de détoxification très importante des époxydes d'hydrocarbures polycycliques aromatiques et des radicaux libres fortement réactifs

III.6.3.7.TRANS-SULFURATION

La trans-sulfuration fait intervenir une **sulfur-transférase** (autrefois appelée "rhodanèse"). Cette réaction est surtout importante dans la détoxification des **ions cyanures - CN-** apportés par l'alimentation, ces ions sont ainsi convertis en thiocyanates SCN- en présence d'ions thiosulfates S₂O₃.

III.6.4. CONSEQUENCES DE BIOTRANSFORMATIONS

Tous ces métabolismes provoquent avec le temps l'épuisement des équipements enzymatiques de l'hépatocyte ou autre et on voit apparaître des pathologies et insuffisances (ex: la cirrhose hépatique qui s'installe chez les alcooliques et les toxicomanes).

Si la substance absorbée est un médicament inactif qui va être métabolisé en un composé actif, on parle de pro médicament (ou prodrogue). Ces réactions peuvent aussi conduire à la formation de métabolites dits “réactifs” qui peuvent être toxiques. Ces métabolites réactifs sont normalement réduits (“détoxifiés”) en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique.

Lorsque le stock de glutathion est consommé, ces métabolites réactifs peuvent induire une HÉPATITE CYTOLYTIQUE MÉDICAMENTEUSE.

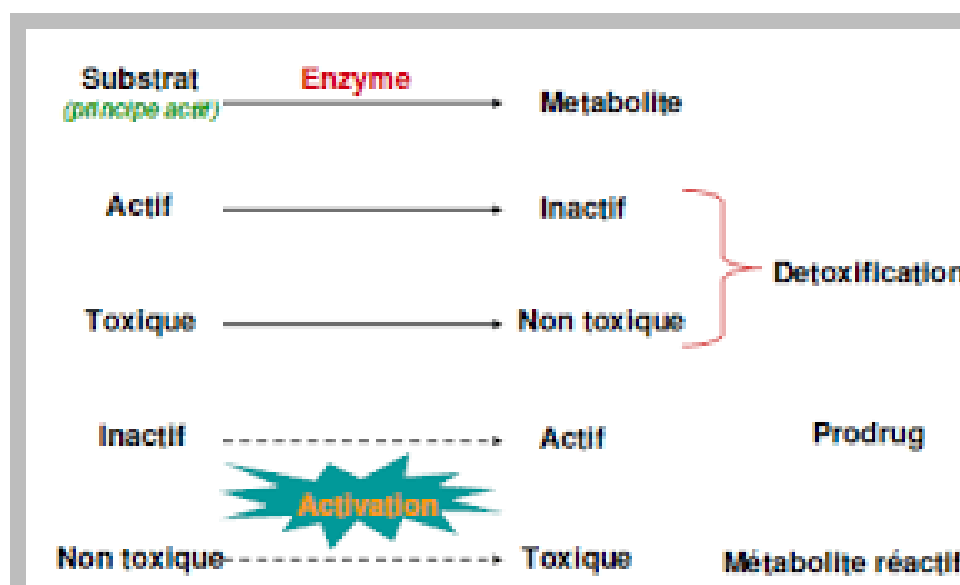


Figure 19 : Conséquences de Biotransformations d'un médicament (Bendouadi, 2020)

III.6.5. MODIFICATIONS D'ACTIVITE DES ENZYMES DU CYP450

- **Augmentation de l'activité enzymatique**

Elle est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP, certains médicaments, surtout des anti-infectieux et des anticonvulsivants, le millepertuis (à la fois plante et médicament), le tabac, l'alcool

- **Diminution de l'activité enzymatique**

Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses : antifongiques azolés, certains macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants, pamplemousse (jus ou fruit).

III.6.5.1. INDUCTION ENZYMATIQUE

Lorsque certains médicaments sont employés de façon prolongée et répétée, on constate parfois une réaction de l'organisme se traduisant par une diminution progressive des effets pharmacologiques de ce médicament.

Ce phénomène a été mis en évidence avec les barbituriques. L'administration répétée de doses identiques d'un barbiturique, Par exemple le phénobarbital induit la synthèse des CYP3A et CYP2B6 et entraîne une diminution du temps de narcose (sommeil).

- **L'administration chronique** d'une substance peut stimuler sa propre biotransformation
auto-induction : cas de la carbamazépine, Tegretol® ou la biotransformation d'une autre substance
hétero-induction : cas de la phénytoïne, Epanutin® qui induit le métabolisme de l'acenocoumarol, Sintrom®.

Les inducteurs peuvent être des médicaments ou des polluants environnementaux (herbicides, pesticides). Les systèmes enzymatiques inductibles par les xénobiotiques comprennent les cytochromes P450, les glutathion-S-transférases, les glucuronyl-transférases.

Certains substrats, inducteurs enzymatiques sont capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activité enzymatique et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme.

L'effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs iso-formes des CYP.

EXP: la rifampicine est un inducteur des CYP 3A4 et 2C19.

Délai et durée de l'induction:

L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur : effet maximal en 10 à 15 jours

III.6.5.2. INHIBITION ENZYMATIQUE

C'est le phénomène inverse de l'induction enzymatique. Elle s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP et répond schématiquement à deux mécanismes :

- * Une inactivation irréversible du CYP par l'inhibiteur.
- * Une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances :
 - Administrés simultanément.
 - Fixées et métabolisées par le même CYP.

En fonction de leur degré d'affinité pour une enzyme, certains médicaments vont inhiber le métabolisme des médicaments de plus faible affinité ou présents en concentration moins élevée.

Certains xénobiotiques inhibent les enzymes de biotransformations et notamment de l'oxydation microsomale. C'est un phénomène d'apparition immédiate qui peut durer pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines

Cette inhibition enzymatique est à prendre en considération dans les thérapeutiques associant plusieurs médicaments. La réduction de l'inactivation d'un principe actif risque d'entraîner des phénomènes de toxicité. En ralentissant le métabolisme de certains médicaments, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves.

Le pipéronyl butoxyde dénoté d'activité antiparasitaire est associé aux pyréthrinés pour les protéger du métabolisme oxydatif et prolonger leur action biologique.

L'inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits inhibiteurs enzymatiques est un autre facteur de variation du métabolisme.

L'inhibition est le plus souvent compétitive et se manifeste rapidement avec le plus souvent une augmentation de la concentration plasmatique et prolongation de l'effet pharmacologique et la demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité.

L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine d'interactions médicamenteuses.

III.6.6. FACTEURS DE VARIATION

*** De nombreux facteurs modifient les réactions de biotransformations:

Des facteurs intrinsèques, biologiques :

- Facteurs génétiques (espèce, race souche, individu).
- Facteurs physiopathologiques (Age, Sexe, Génétique, Nutrition, Pathologie et thérapie).

Des facteurs extrinsèques en relation avec le médicament ou d'autres facteurs associés :

- Variation chimique, posologie.
- Induction et inhibition enzymatique.

III.7. ELIMINATION- EXCRETION (PK4)

OBJECTIFS

- Définir la clairance totale et celle d'un organe en particulier le rein
- Expliquer les mécanismes d'élimination hépatique et rénale
- Expliquer l'influence des caractéristiques physicochimiques du médicament et du pH sur l'élimination rénale

III.7.1. DEFINITIONS

Toute substance introduite dans l'organisme doit être éliminée plus ou moins rapidement, à moins qu'elle ne se fixe de façon irréversible aux tissus pouvant être toxique à un moment donné de la IVe. Ex: l'accumulation des pesticides chez les oiseaux migrateurs.

L'élimination fait appel aux processus généraux de passage transmembranaire: diffusion passive, filtration, transport actif. Les nombreuses conséquences thérapeutiques et toxicologiques, sont envisagées.

Au terme de leur cheminement dans l'organisme, les xénobiotiques sont éliminés sous forme inchangée ou sous formes de métabolites après biotransformation.

Le processus d'élimination d'un médicament englobe les phénomènes d'excrétion (essentiellement: du point de vue quantitatif, rénale et biliaire) et de métabolisme. Mais, il existe d'autres voies d'élimination parmi lesquelles la voie mammaire prend une importance particulière en médecine vétérinaire en liaison avec les résidus de xénobiotiques dans le lait.

Le paramètre qui permet de quantifier le processus d'élimination est la clairance

III.7.2. NOTION DE CLAIRANCE

C'est le paramètre qui permet de quantifier le processus de l'élimination.

C'est le volume de sang qui est filtré et épuré par unité de temps (une clairance est mesuré en unité de débit par exemple des ml/min). On distingue:

- ✓ Clairance hépatique ou biliaire.
- ✓ Clairance rénale.
- ✓ Clairance plasmatique (ou totale).

La clairance plasmatique est définie comme le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

La clairance d'un organe correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps. Elle est égale au produit du débit sanguin dans l'organe par le coefficient d'extraction de l'organe :

$$Cl = Q \times E$$

Où Cl = la clairance, Q le débit sanguin et E le coefficient d'extraction

Le coefficient d'extraction se calcule selon : $E = (CA - CV) / CA$

Où : CA est la concentration du médicament à l'entrée de l'organe,

CV est la concentration du médicament à la sortie de l'organe

III.7.3. NOTION DE DEMI- VIE PLASMATIQUE ($T_{1/2}$)

Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie n'est pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.

Une demi-vie c'est une constante, Ça veut dire que peu importe la concentration à laquelle on se place, si on diminue cette concentration de 50%, on aura le même laps de temps qu'entre C_{max} et 50% de C_{max} .

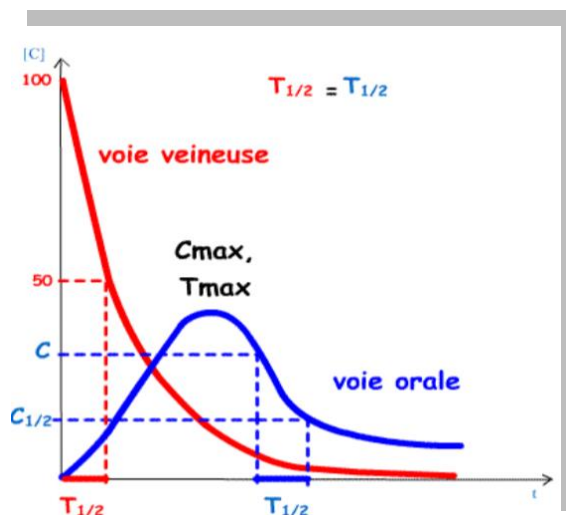


Figure 20 : Demi- Vie plasmatique d'un médicament en intra veineuse et par voie orale (Lamand, 2010)

III.7.4. PRINCIPALES VOIES D'ELIMINATION

L'excrétion d'un principe actif peut se faire par toutes les voies d'élimination des liquides de l'organisme, les urines, la bile, les sécrétions gastro-intestinales, la salive, la sueur, le lait maternel, les poumons (pour les substances volatiles).

Les deux principales voies d'élimination sont la voie rénale et la voie biliaire.

III.7.4.1. ELIMINATION RENALE

Le rein qui reçoit le quart du débit cardiaque, il élimine les médicaments comme divers autres substances de l'organisme. Du point de vue physiologique, le néphron, unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents: filtration glomérulaire, sécrétion et réabsorption tubulaire.

a) Filtration glomérulaire

La grande majorité des substances chimiques (taille faible, hydrosoluble) filtre passivement au niveau des glomérules, à travers les nombreux pores membranaires des capillaires sanguins. La forme liée aux protéines plasmatiques ne filtrera donc pas et demeure dans le liquide circulant; seule la partie libre est apte à la filtration glomérulaire, ce qui explique la durée d'action plus longue des médicaments à forte fixation protéique.

Quel que soit le degré de liposolubilité et le degré d'ionisation, il y'a filtration pourvu que la taille moléculaire soit filtrable (inférieur à 68 000 Daltons).

Chez l'homme un volume de 120ml/mn est filtré et on assiste à la formation de l'urine primitive. C'est ce qu'on appelle "**clairance glomérulaire**", elle exprime le volume filtré par unité de temps.

b) Sécrétion tubulaire

Les cellules de tube contourné proximale sont capables d'excréter activement des substances dissoutes dans le plasma vers l'urine (2 Systèmes : Acides et **bases**). Cette sécrétion se réalise contre le gradient de concentration, elle est saturable. Deux substances peuvent entrer en compétition pour le même système de transport actif, donc un médicament peut modifier l'élimination de l'autre et même provoquer son accumulation et donc une toxicité.

Cette voie active aboutit à la formation de l'urine secondaire.

c) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Elle peut avoir lieu sur le volume filtré seulement ou sur le volume filtré et sécrété. Elle est rarement active, beaucoup de substances endogènes sont réabsorbées à ce niveau, comme : glucose, acides aminés, Vitamines, Na^+ , Ca^{++} , K^+ .

Le plus souvent d'une diffusion **passive** d'une molécule de la lumière tubulaire vers le sang.

Cette réabsorption se réalise en fonction du:

- **Gradient de concentration urine/plasma de la substance:** il faut que la concentration de la molécule réabsorbée soit plus importante dans l'urine que dans le plasma.
- **Degré d'ionisation du médicament:** seule la fraction non ionisée est réabsorbée.

Pour les composés liposolubles ionisables, la réabsorption dépend des différences de pH entre l'urine et le plasma.

Le pH de l'urine est variable selon les espèces animales et selon les régimes alimentaires.

- **Degré de solubilité de la substance:** les molécules hydrosolubles, ionisées ne sont pas réabsorbées et sont éliminées par l'urine. A l'inverse les substances liposolubles diffusent facilement à travers l'épithélium tubulaire en fonction du gradient de concentration urine/plasma.

- **pH de l'urine:** dans une urine acide, un principe actif acide est réabsorbé et donc moins éliminé et l'inverse pour les principes actifs basiques. Ce qui explique la persistance plus longue des acides faibles types sulfamides ou de l'acide acétylsalicylique chez les carnivores (l'urine est à tendance acide) par rapport aux herbivores dont l'urine est en moyenne alcaline. Par ailleurs, lors d'intoxication par ces composés.

On aura intérêt à alcaliniser l'urine par administration en IV de bicarbonate de sodium, ce qui favorisera l'élimination.

*** A ce stade on aboutit à la formation de l'urine définitive qu'est généralement plus concentré que l'urine primitive.

- Chez les carnivores ce pH est de 5,5 à 7,0, chez les herbivores de 7,3 à 7,6 et chez les omnivores de 5 à 7,5.

Vitesse d'excrétion = Vitesse de filtration + Vitesse de sécrétion - Vitesse de réabsorption

La Vitesse d'excrétion d'un principe actif détermine sa clairance rénale et par conséquent sa demi-vie.

d) Variation de l'élimination rénale

- Les processus de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire n'atteignent leur plein développement que deux jours après la naissance chez le veau, 3 et 7 jours chez l'agneau et le chevreau et le 10ème jours chez le porcelet.
- La filtration glomérulaire est environ 2 fois plus faible que chez l'animal adulte.
- Lors d'insuffisance rénales, on note une diminution de l'élimination urinaire des xénobiotiques.
- A cet effet, on doit espacer les administrations ou en administrant des médicaments éliminables par d'autres voies.

III.7.4.2. ELIMINATION BILIAIRE

L'excrétion biliaire des substances métabolisées par le foie, nécessite un fonctionnement physiologique (normale). C'est une voie qui ressemble à celle de la sécrétion tubulaire rénale, ce processus de transport est saturable et peut être utilisé par une autre substance qui nécessite le même transporteur; on parle de clairance hépatique ou biliaire, le médicament est conjugué et libéré dans la lumière intestinale il peut entrer dans un cycle entéro-hépatique.

❖ Le cycle entéro-hépatique

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans le duodénum et rejoindre la circulation générale. Ce phénomène intervient pour des principes actifs ayant une excrétion biliaire.

Après le premier passage hépatique, la molécule peut être métabolisée et après transformation en dérivé conjugué sous forme glucuronides, elle est éliminée par voie biliaire.

Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés par une glucuronidase des bactéries digestives et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée au niveau de la muqueuse intestinale, et par le biais du système portal, elle repasse dans le foie puis dans la circulation générale, ainsi une partie du principe actif peut être redistribuée dans l'organisme.

Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques et la durée de séjour du PA dans l'organisme et donc un effet retard souvent exploité en thérapeutique.

Beaucoup de médicament possèdent un cycle entéro-hépatique persistant, ceci est exploité dans les traitements spécifiques du tube digestif. Ex: Douvicides (traitement des parasites des canaux biliaires).

III.7.4.3. ELIMINATION SALIVAIRE

Elle n'est pas considérée comme une voie d'excrétion importante, car l'élimination du principe actif n'est pas quantitativement importante. Le passage vers la salive se fait par diffusion passive à partir du plasma. Elle dépend de la liposolubilité du composé de son degré d'ionisation dans le sang ainsi que du pH et du débit salivaire.

C'est une voie exploitée dans certains traitements de la sphère bucco-pharyngée.

- Légèrement alcalin ($\text{pH} \approx 8,0 - 8,4$) chez les ruminants, 100 à 190 litres /J.
- Neutre chez le cheval ($\text{pH} \approx 7,3 - 7,6$), 10 à 12 litres.
- Plutôt acide chez les carnivores et l'homme ($\text{pH} \approx 6,5 - 7,2$), 0,5 l.

III.7.4.4. ELIMINATION PAR LA MUQUEUSE DIGESTIVE

En dehors de l'élimination biliaire et salivaire, les xénobiotiques peuvent être directement excrétés par les cellules stomacales et intestinales par diffusion simple.

Compte tenu du pH acide de l'estomac et du duodénum par rapport au pH sanguin, ce sont par suite du phénomène de piégeage ionique_uniquement les xénobiotiques basiques qui sont susceptibles d'être ainsi excrétés

Ce processus a une importance assez limitée sauf chez les ruminants du fait de la masse relative considérable des estomacs.

III.7.4.5. ELIMINATION LACTEE OU MAMMAIRE

L'élimination lactée est très importante en thérapeutique dans le choix des traitements lors de mammite et quand la voie galactophore n'est pas possible ou lors de traitement associés.

Le lait est légèrement acide que le plasma: chez les chèvres et les vaches, il est généralement de 6,5 à 6,8. Dans les mammites, il peut se rapprocher du pH sanguin.

Les substances basiques plasmatiques passent dans le lait facilement, on aboutit rapidement à des concentrations élevées.

Les composés acides diffusent très faiblement du sang vers le lait et sont incapables d'atteindre des teneurs efficaces. Toutefois cette diffusion n'est jamais complètement nulle.

Dans le lait le xénobiotiques peut rester à l'état libre ou se fixer sur de nombreux supports ce qui **diminue sa capacité** à atteindre les sites d'action.

Certains anthelminthiques (nitroxinil, rafoxanide) sont fortement éliminés par le lait, nécessitant des temps d'attente relativement longs (**Inconvénient économique**).

Le temps d'attente étant le temps qui s'écoule entre la dernière administration thérapeutique et la commercialisation des denrées alimentaires d'origine animale d'une bonne innocuité, sans aucun danger pour le consommateur.

La résorption sanguine à partir du lait suite à une diffusion extra-mammaire constitue la deuxième voie d'élimination des composés administrés par voie galactophore. Ce sont les composés liposolubles qui sont ainsi éliminés de la mamelle par diffusion passive.

III.7.4.6. ELIMINATION PAR LES ŒUFS

La présence de xénobiotiques dans les œufs est en relation avec la physiologie de la formation de l'œuf dans l'ovaire et avec les lieux de synthèse respectifs du Vitellus (foie) et l'albumen (oviducte).

Les médicaments liposolubles persistent dans le Vitellus même après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que tous les ovocytes contaminés au niveau de l'ovaire soient éliminés.

La production d'un œuf, notamment du jaune, prend plusieurs jours, de telle sorte qu'il existe un décalage entre les concentrations plasmatiques et les teneurs dans l'œuf, de près d'une semaine. De ce fait, il est en pratique difficile de mettre en œuvre des traitements thérapeutiques en élevage de poules pondeuses en ponte, en raison des temps d'attente qui doivent être respectés.

III.7.4.7. ELIMINATION PULMONAIRE

Malgré sa richesse de vascularisation, sa surface d'échange et son équipement enzymatique, le poumon n'est pas considéré comme organe d'élimination absolue car, seules les molécules caractères volatiles et gazeuses subissent ce mode d'élimination ex: les essences végétales comme le camphre, l'eucalyptol, le thymol, les alcools ; Les anesthésiques généraux : fluothane et méthoxy-fluorane et les expectorants : eucalyptol et gaïacol.

III.7.4.8. ELIMINATION PAR LES VOIES SECONDAIRES

Les autres voies d'élimination n'ont presque pas d'intérêt thérapeutique, on observe des excrétions par le nez, par la peau, par la sueur, par les larmes, par les phanères (ongles, cheveux, griffes, les poils, les dents). Ces voies sont, aucun doute, très accessoires pour l'élimination des médicaments qui sont retrouvés à l'état de traces mais peuvent présenter une importance thérapeutique notamment dans le traitement d'infections microbiennes et parasitaires. Toutes ces voies reposent sur l'affinité des molécules pour les tissus.

CONCLUSION

L'étude de la cinétique d'un xénobiotique permet de connaître son devenir dans l'organisme à partir de données relatives aux propriétés physico-chimiques de la substance d'une part et des caractéristiques anatomo-physiologiques de l'espèce animale considérée d'autre part. Ses conséquences thérapeutiques et toxicologiques sont évidentes.

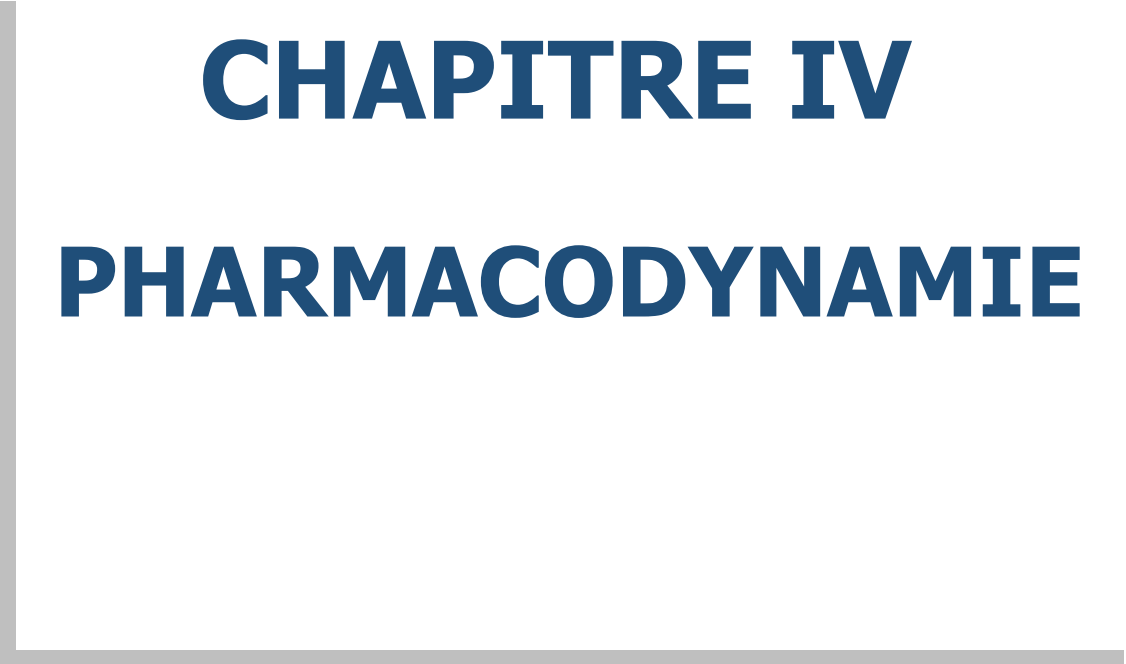
- En thérapeutique, le choix du médicament par le vétérinaire doit reposer sur les données pharmacocinétiques faisant appel aux notions de résorption, distribution, biotransformation et élimination du principe actif.

La posologie indiquée doit tenir compte du fonctionnement du foie et du rein de l'animal ainsi que des administrations simultanées d'autres principes actifs.

- En toxicologie, la connaissance de cette cinétique a un double intérêt.

Elle permet de mettre en route le traitement avec ses différents objectifs à savoir limiter la résorption, lutter contre les effets toxiques et faciliter l'élimination du toxique.

Elle permet par ailleurs de connaître les niveaux en résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale à la base de la fixation des temps d'attente afin de mettre à la disposition du consommateur des produits ne présentant aucun danger.



CHAPITRE IV

PHARMACODYNAMIE

OBJECTIFS

- Identifier les principaux types de récepteurs aux médiateurs.
- Connaître les mécanismes d'action d'un médicament sur un récepteur.
- Énumérer les facteurs qui font varier l'action du médicament.

IV.1. DEFINITIONS

La pharmacodynamie est définie par le mode d'action des médicaments, qui se traduit par les effets cliniques recherchés.

Cet effet clinique s'explique par les différentes étapes biochimiques induites par la molécule du principe actif et son interaction avec les mécanismes enzymatiques et moléculaires de l'organisme.

Le terme substance active, ou principe actif, désigne la substance chimique qui, dans un médicament (entendu comme produit pharmaceutique), possède un effet pharmacologique. Cependant, l'effet de la plupart des médicaments, résulte de leurs interactions avec les "Récepteurs".

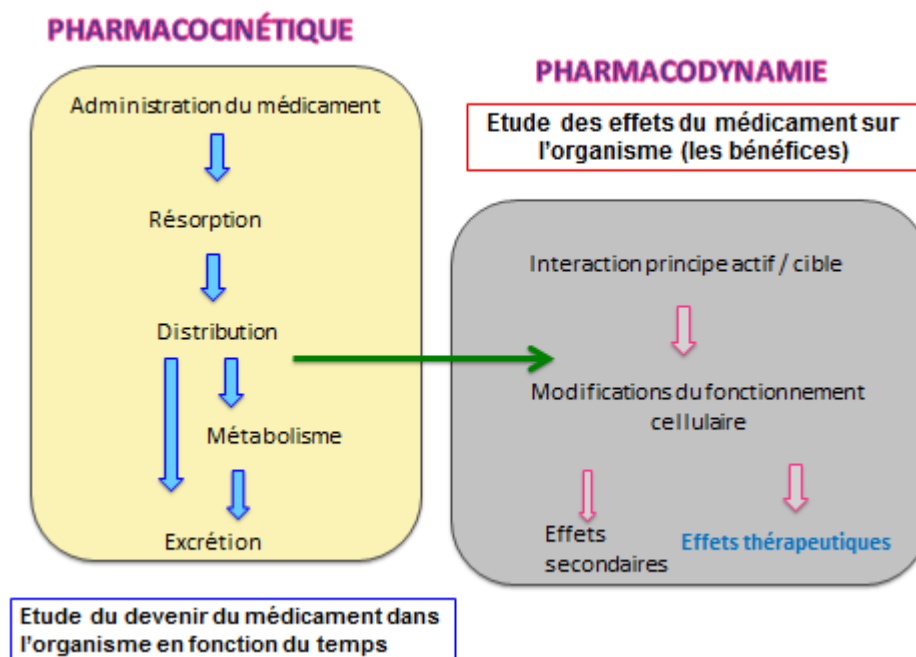


Figure n° 21 : Interactions de l'organisme sur le médicament et celui-ci sur l'organisme (Bousquet-Mélou, 2014)

Définition d'un Médicament (drug, medicine, medication)

“ Toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ”.

L'action d'un principe actif dépend de la dose, la relation " Dose-effet", elle traduit le pouvoir pharmacodynamique.

L'intensité de l'effet clinique dépend à la fois de la dose et du temps d'action de la molécule, donc de sa concentration plasmatique, qui elle-même dépend de sa distribution et de son élimination, donc de sa pharmacocinétique; c'est ce qu'on appelle temps de "Demi-Vie" de médicament dans l'organisme.

IV.2. MECANISMES D'ACTION D'UN MEDICAMENT**Mécanismes d'action****■ Actions non-spécifiques : propriétés physico-chimiques**

- ☐ Pansements gastriques, intestinaux
- ☐ Modificateurs de l'équilibre acido-basique
- ☐ Modificateurs de l'équilibre osmotique (mannitol)

■ Actions spécifiques : interactions avec des macromolécules☐ **Lipides**

- Amphotéricine B : agent surfactant à propriété antifongique

☐ **Acides nucléiques**

- Agents anticancéreux, stéroïdes

☐ **Protéines :**

Récepteurs, canaux ioniques, enzymes, transporteurs

D'autres classifications sont disponibles :

- Action physico-chimique.
- Action substitutive.
- Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène.
- Interaction avec des micro-organismes.
- Interaction avec l'ADN.
- Action sur le phénomène de transport ionique.
- Interaction avec les cibles des substances endogènes.

IV.3. CIBLE DES SUBSTANCES

Un médicament est une molécule dont on peut attendre une action pharmacologique au niveau des tissus cibles. Cette molécule est souvent la copie conforme d'un neurotransmetteur ou d'une hormone naturelle dont elle est supposée reproduire l'action dans l'organisme. L'action relève parfois d'une simple propriété chimique, la molécule active réagit avec une entité moléculaire, le RECEPTEUR. L'ancien concept: (*corpora non agunt nisi fixata*) : (les substances médicamenteuses n'agissent pas, si elles ne sont pas fixées).

L'action pharmacologique engendre une séquence d'événements cellulaires que l'on peut décrire comme un effet thérapeutique.

$$M+R \quad MR = \text{action pharmacodynamique}$$

L'action d'un principe actif dépend de la dose, la relation " Dose-effet", traduisant le pouvoir pharmacodynamique.

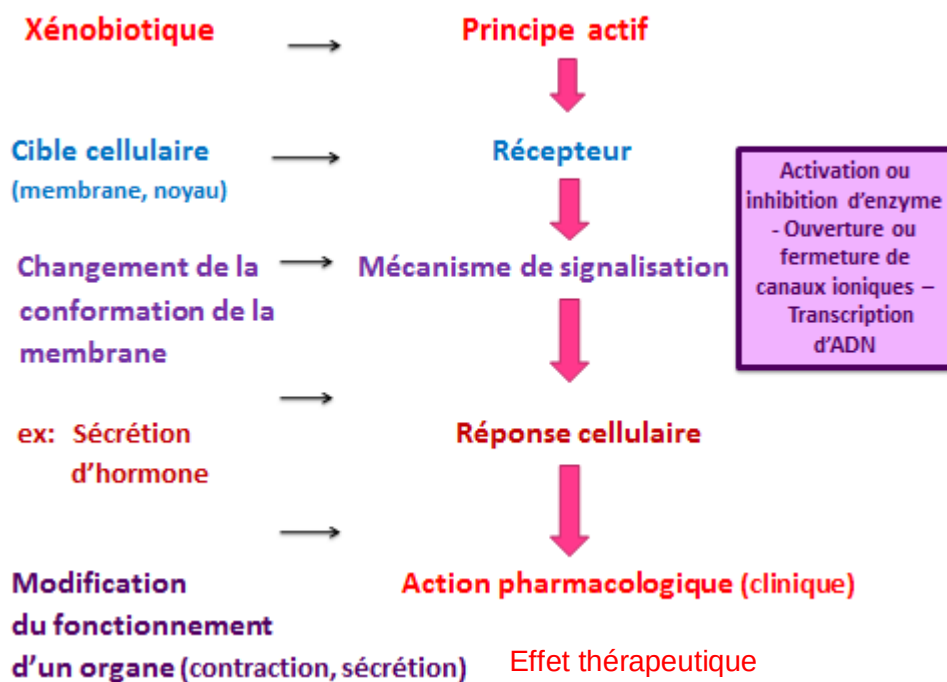


Figure n°22 : exemple de cible d'action comme canaux ioniques (Bensegueni Tounsi, 2014).

- Effet recherché d'un traitement, celui pour lequel le médicament a été conçu et commercialisé
- « amélioration mesurable immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, a priori, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques ».

Effets latéraux

- Non thérapeutiques inévitables surviennent aux doses normales chez la majorité des patients
ex: antihistaminiques entraînent de la somnolence.

Effets indésirables

- Imprévisibles apparaissent aux doses normales chez certaines patients.
ex: hépatotoxicité de l'isoniazide.

Effets toxiques

- Inévitables apparaissent aux cours d'un surdosage, ex: hépatotoxicité du paracétamol.

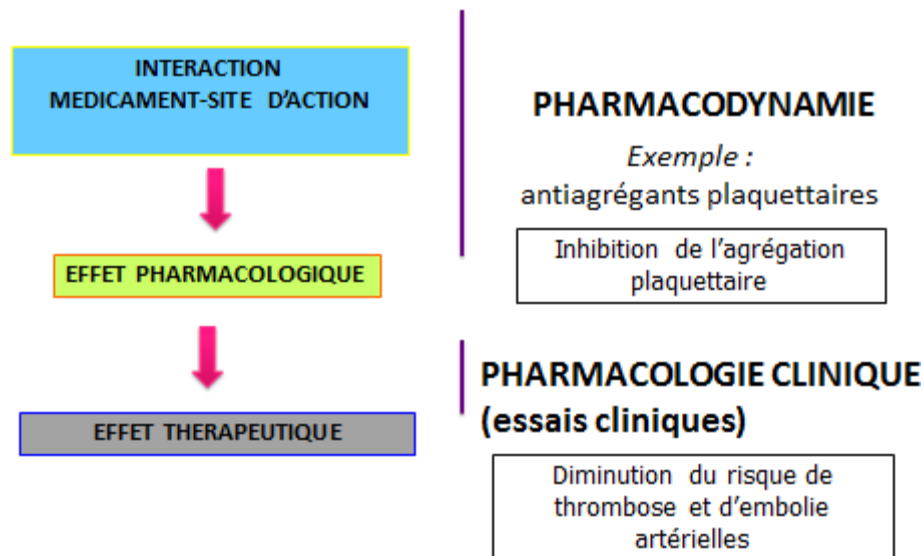


Figure n°23 : Effet pharmacologique et effet thérapeutique (Bousquet-Mélou A, 2014)

- L'intensité de l'effet clinique dépend à la fois de la dose et du temps d'action de la molécule,
Donc de sa concentration plasmatique, qui elle-même dépend de sa distribution et de son élimination, donc de sa pharmacocinétique; c'est ce qu'on appelle temps de "**Demi-Vie**" de médicament dans l'organisme.

IV.4. NOTION DE DEMI-VIE

La Demi-Vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique maximale du principe actif diminue de la moitié par rapport à sa concentration initiale. Elle permet finalement d'évaluer le volume de distribution de ce principe actif et sa Vitesse d'élimination, elle s'exprime par la durée d'action et la persistance de l'effet clinique. Si la Demi-Vie du principe actif est **longue**, le médicament possède un **effet retard**.

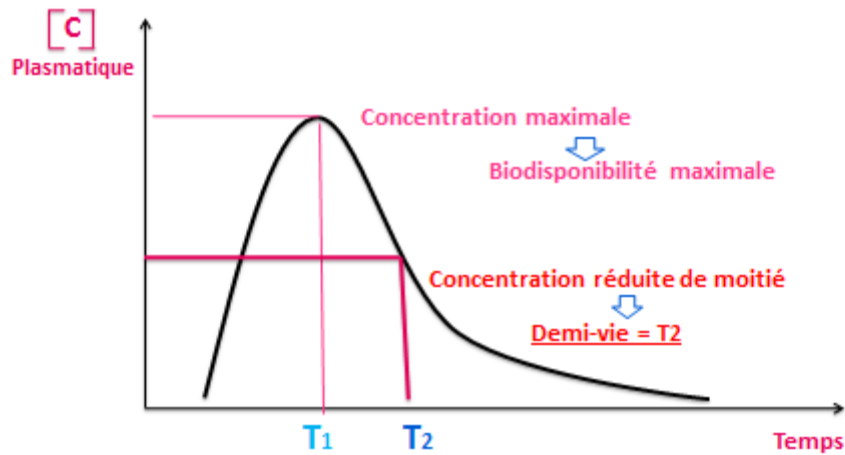


Figure n°24: Biodisponibilité maximale et temps de Demi-Vie (

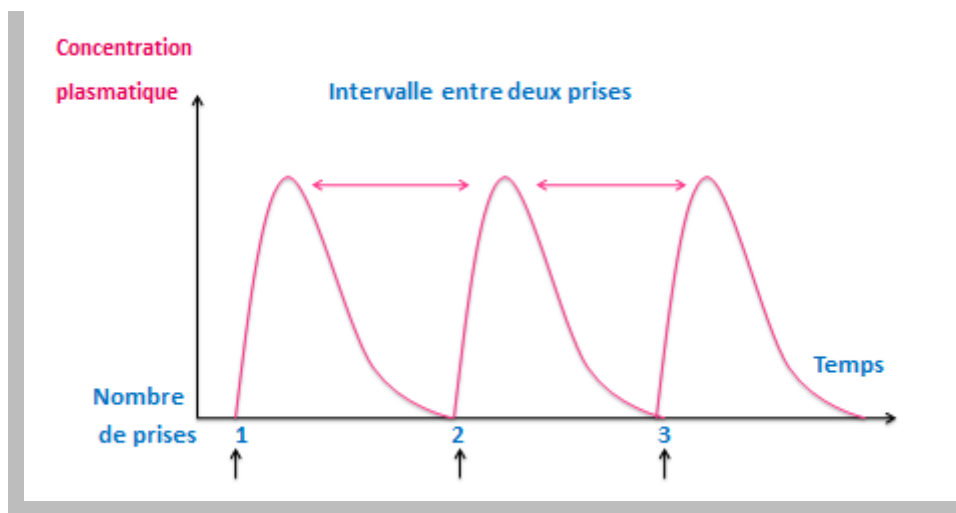


Figure n° 25 : demi-vie détermine la répétabilité des doses (Bensegueni Tounsi, 2014)

IV.5. NOTION DE RECEPTEURS

Après diffusion dans l'organisme, un médicament arrive au niveau des sites récepteurs où il exerce une réponse biologique.

Les récepteurs sont par définition des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon le plus souvent spécifique des "Médiateurs" ou "ligands" qui sont les molécules endogènes et exogènes (xénobiotique).

- Les neurotransmetteurs, ou neuromédiateurs, sont des composés chimiques libérés par les neurones agissant sur d'autres neurones, appelé neurone postsynaptique, ou, plus rarement, sur d'autres types de cellules.

- ❖ En biologie, un ligand (du latin ligandum, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible sur une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle

fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal.

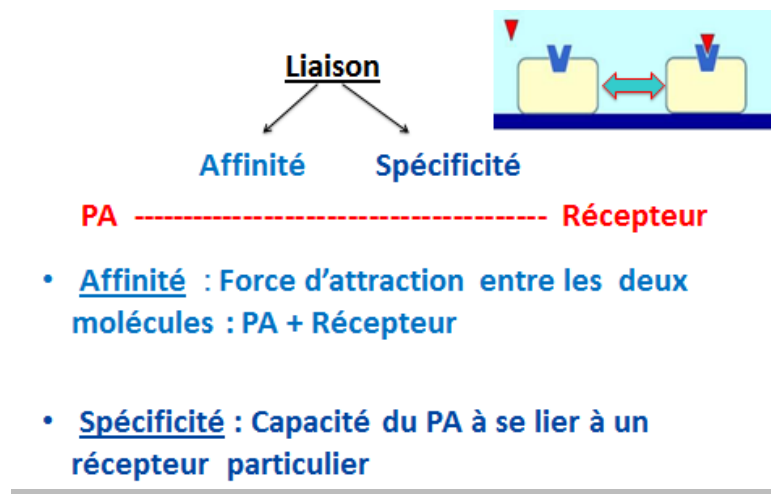


Figure n° 26 : liaison du principe actif avec ses récepteurs (Landry et Gies, 2009)

La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur (ex: protéine G).

La dénomination des récepteurs se fait à partir de leur ligand ou médiateur usuel, exemple: les récepteurs Adrénérgiques, GABAérgiques, morphiniques, nicotiniques.

✓ L'interaction du médicament avec le site de liaison du récepteur, est la force d'attraction entre les deux molécules, est appelée "Affinité".

Cette affinité est expliquée par le nombre de liaisons moléculaires (Covalentes-ioniques-liaison de Van derWalls) qui peuvent s'établir entre le médicament et son récepteur.

✓ La capacité des médicaments à se lier à un type particulier du récepteur est appelée "spécificité".

La liaison du ligand au récepteur est une liaison spécifique qui déclenche un effet biologique ou au contraire bloque cet effet. Cette liaison est **saturable** alors qu'une liaison avec un site non spécifique tel qu'une liaison à l'albumine plasmatique ne déclenche pas d'effet biologique et n'est pas saturable. La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible.

✓ Sélective.

Lorsqu'il existe des sous type de récepteurs, un agoniste est sélectif s'il interagit qu'avec un de ces sous types (ex : β bloquant cardiosélectif). Elle n'est pas absolue.

IV.5.1. DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS

Les récepteurs sont localisés à deux endroits de la cellule: dans la membrane cytoplasmique et dans le noyau cellulaire.

- Récepteurs membranaires
 - Liaison directe avec un effecteur (canal ou enzyme).
 - Récepteurs-canaux : *R. nicotinique à l'acétylcholine*.
 - Récepteurs-enzymes : *R. à l'insuline* (activité tyrosine-kinase).
 - Liaison indirecte avec un effecteur
 - Récepteurs couplés aux protéines G : *R. muscarinique à l'acétylcholine*.
- Récepteurs intracellulaires
 - Récepteurs facteurs de transcription.

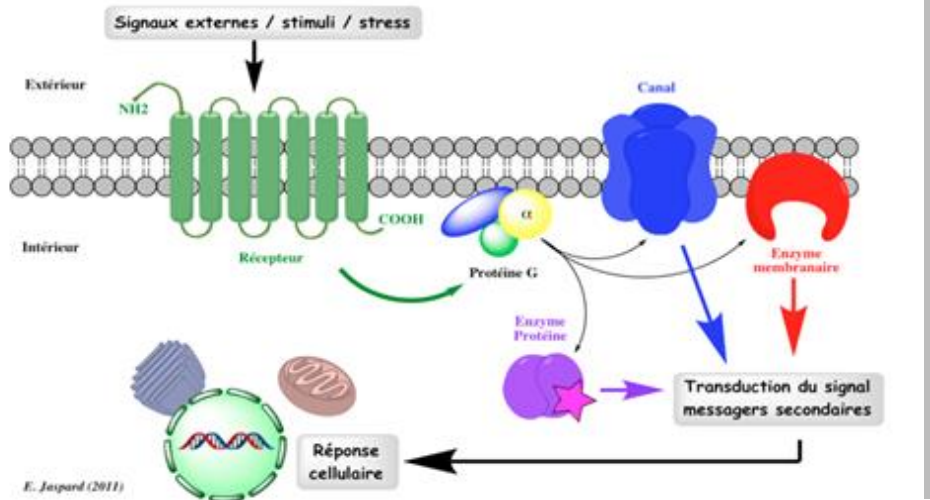


Figure n° 27 : différents types de récepteurs membranaires (Jaspard , 2012)

IV.5.1.1. RECEPTEURS A CANAUX IONIQUES

Ce sont des récepteurs polymériques (constitués de plusieurs sous unités), ils subissent un changement de conformation lors de la fixation du ligand, ce qui ouvre un canal et permet le passage des ions.

- **Ligand :**
(Fixation de la molécule du mdt)
- **Changement de la membrane**
- **Ouverture du canal**
Passage des ions
- **Détachement du ligand**
- **Fermeture du canal**

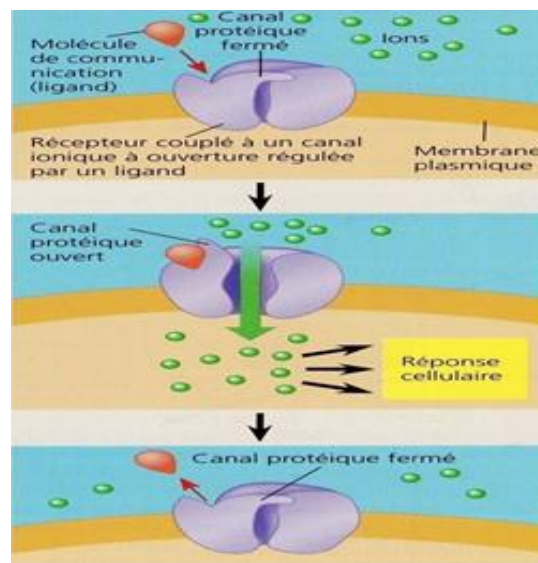


Figure n° 28 : Récepteur à canal ionique (Marieb, 2008)

Exemples:

1) Le **récepteur nicotinique de l'acétylcholine** au niveau de la plaque motrice est un exemple d'un canal ionique activé par un ligand. Le complexe récepteur se compose de 5 sous-unités protéiques qui contiennent chacune quatre domaines transmembranaires. L'ouverture d'un canal ionique avec une entrée de Na^+ (et une sortie de K^+) une dépolarisation membranaire et le déclenchement d'un potentiel d'action.

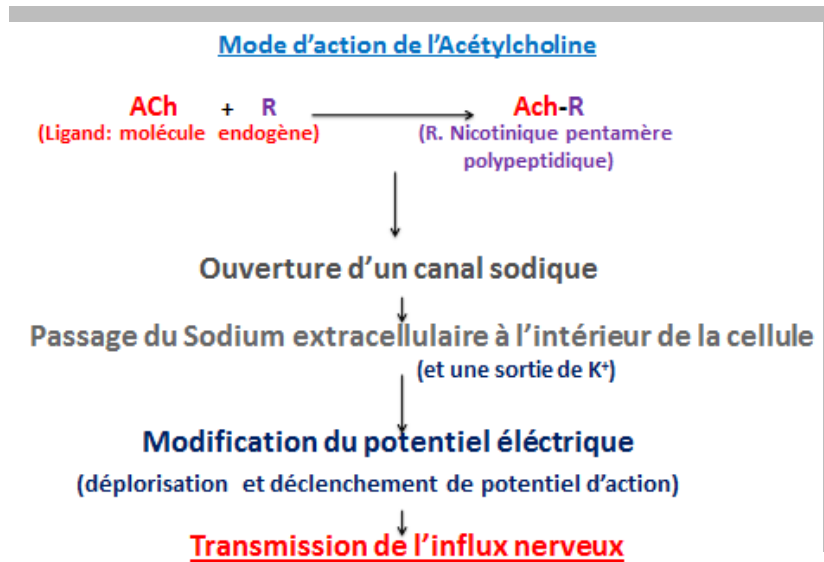


Figure n° 29 : récepteur nicotinique à l'acétylcholine (Bousquet-Mélou, 2019c)

2) Le **récepteur-canal sodique** est un exemple de récepteur dont l'activité est régulée par la variation du potentiel membranaire; il est présent sur les membranes des **cellules nerveuses et cardiaques excitables et sur les cellules musculaires squelettiques**. Dans ces cellules à l'état de repos, la pompe Na^+/K^+ -ATPase maintient une concentration intracellulaire de Na^+ beaucoup plus basse que celle de milieu extracellulaire. La dépolarisation membranaire suscite l'ouverture du canal ionique et un influx transitoire des ions Na^+ , suivi d'une étape d'inactivation et de retour à l'état de repos.

3) Le **récepteur GABAergique** à la molécule d'ivermectine (antiparasitaire), permettant l'ouverture des canaux de chlore ce qui provoque la paralysie du parasite.

IV.5.1.2. RECEPTEURS-ENZYMES

Ils associent sur une même protéine de la membrane cytoplasmique une fonction réceptrice (liaison de médiateur) et une fonction enzymatique. La fixation de la molécule sur le récepteur module l'activité d'une enzyme donnée.

Exemple n°01 :

- L'**Hopostamine** (antihistaminique), qui se fixe et inhibe l'histidine décarboxylase, enzyme responsable de la décarboxylation de l'histidine en histamine et du déclenchement de la réaction allergique.
- L'**Enzyme** est un biocatalyseur protéique capable d'accélérer une réaction biochimique,

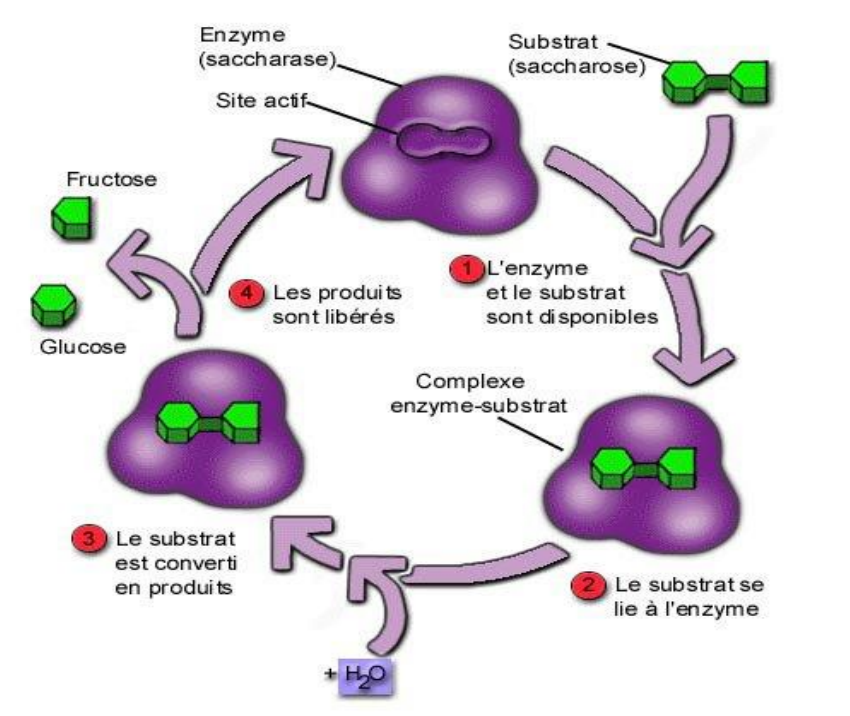


Figure n° 30 : récepteurs- enzymes (saccharase) (Neil, et al, 1999)

Il y'a deux (02) sites:

- Site actif fixant le substrat
- Site régulateur liant des composés biochimiques capable de contrôler l'action de l'enzyme.

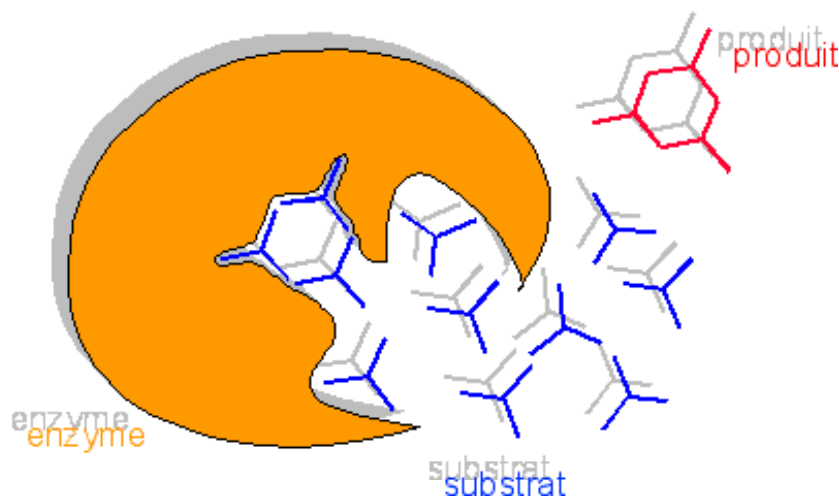
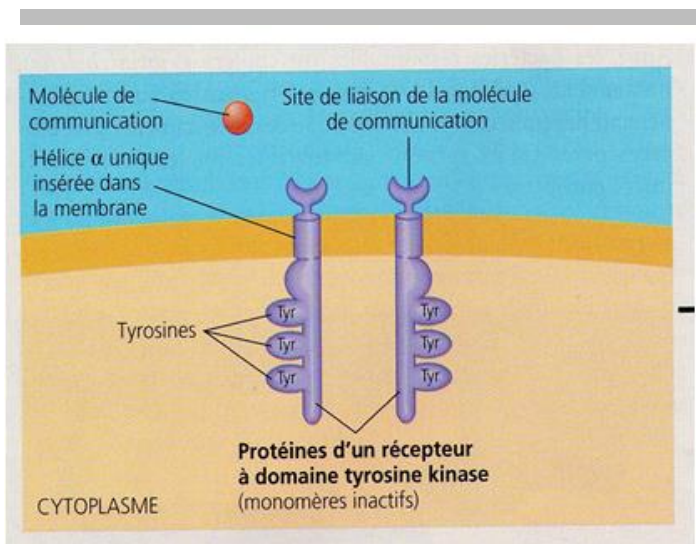


Figure n° 31 : dégradation du substrat par son enzyme (Danchin, 2023)

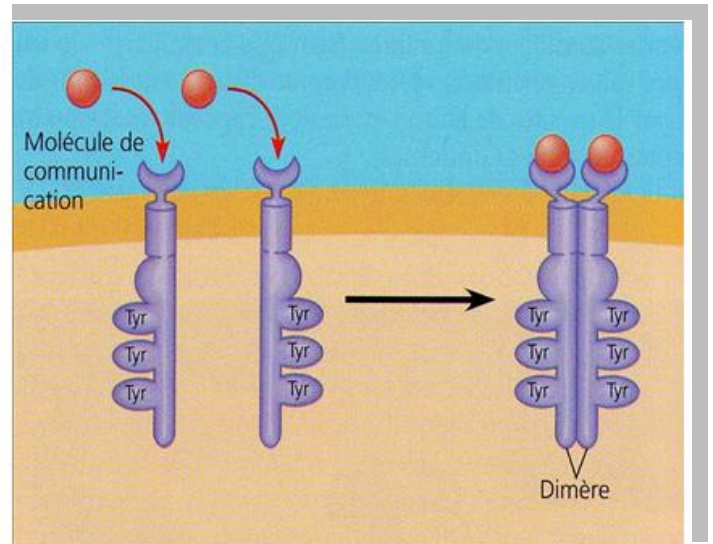
Exemple n°02 :

Le récepteur de l'insuline constitue une enzyme activée par un ligand. Lorsque l'insuline se lie au site de fixation extracellulaire, une activité tyrosine kinase dans la partie intracellulaire du récepteur se déclenche. La phosphorylation de protéines déclenche une modification des fonctions cellulaires :

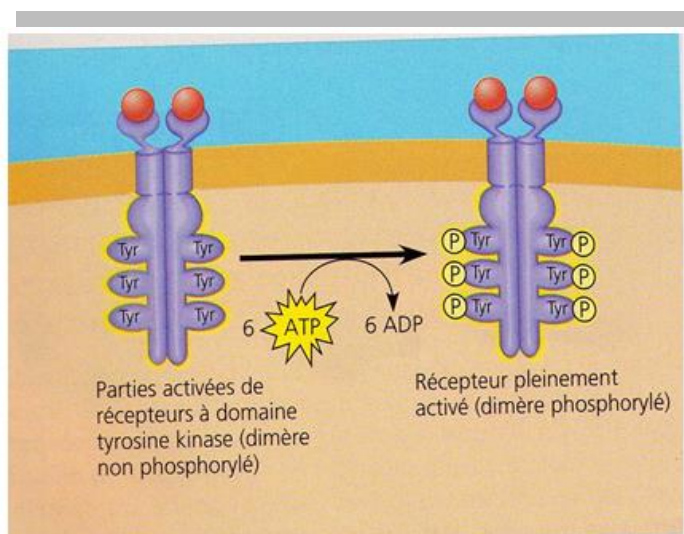
- Activation de la protéine membranaire qui capte et transporte le glucose sanguin à l'intérieur de la cellule (Réponse cellulaire).
- Activation des protéines intracellulaire du métabolisme de la synthèse du glycogène (Réponse métabolique).
- Chute de la glycémie (Réponse clinique).



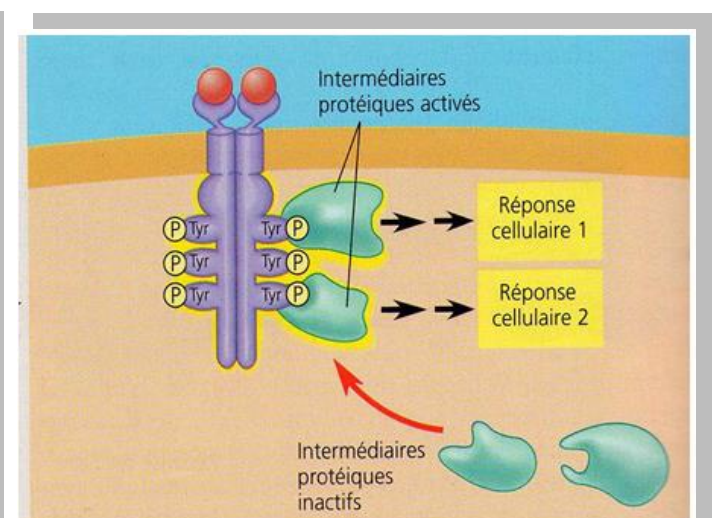
**Figure n° 32 : Récepteur enzymes
à domaine kinase (a)**



**Figure n° 33 : Récepteur enzymes
à domaine kinase (b)**



**Figure n° 34 : Récepteur enzymes
à domaine Tyrosine (c)**



**Figure n° 35 : Récepteur enzymes
Tyrosine kinase (d)**

IV.5.1.3. RECEPTEURS COUPLE A UNE PROTEINE G

Ces récepteurs se composent d'une chaîne d'acides aminés sous forme d'hélice organisée en sept segments. Les sept segments transmembranaires sont vraisemblablement organisés en un cercle qui contient en son centre une cavité et un site de liaison pour la molécule signal.

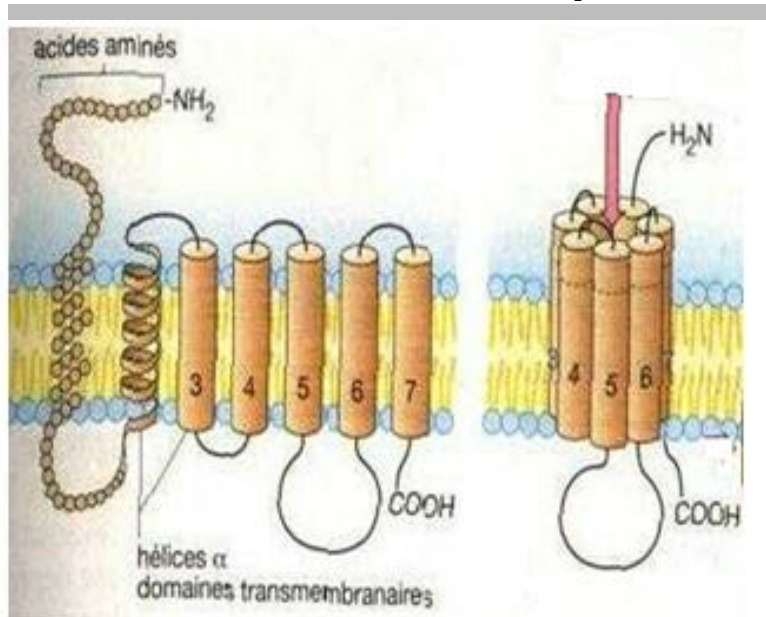


Figure n° 36 : récepteur sous forme d'hélice

L'association du ligand, ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur et lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques).

Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités alpha, Bêta et Gama.

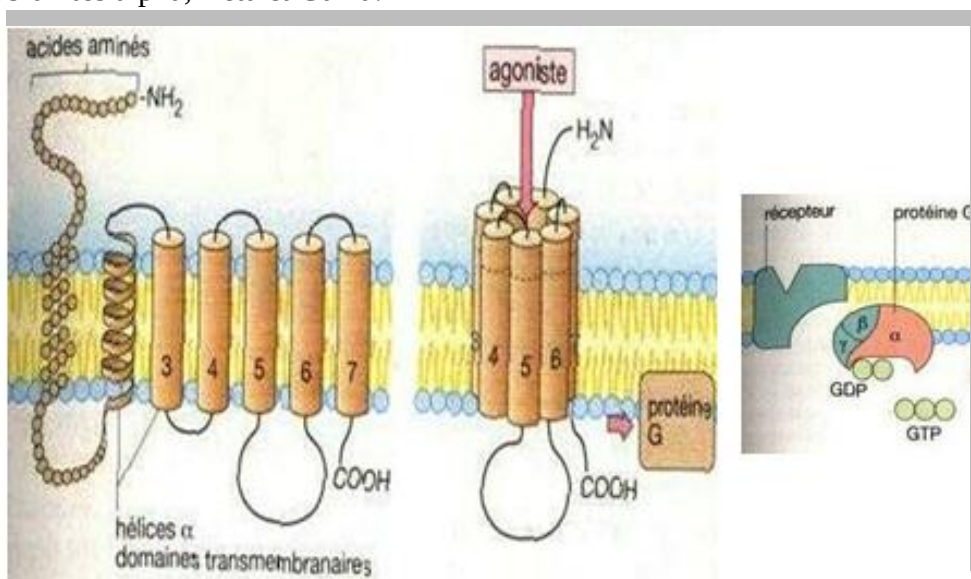


Figure n° 37 : protéine G et ses trois sous-unités

L'interaction avec le récepteur active la protéine G (la sous-unité alpha libère le GDP et fixe le GTP), qui va à son tour moduler l'activité d'une protéine effectrice (qui fonctionne soit avec une enzyme ou un canal ionique) ce qui engendre l'effet pharmacologique.

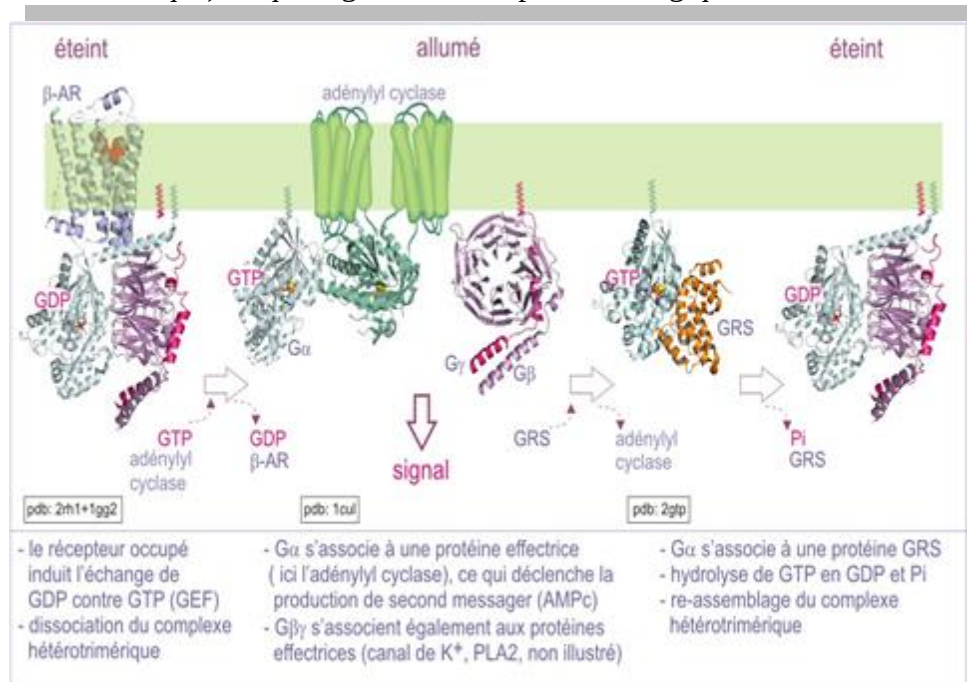


Figure n° 38 : rôle du récepteur, de l'effecteur et de la protéine GRS dans le cycle de GTPases

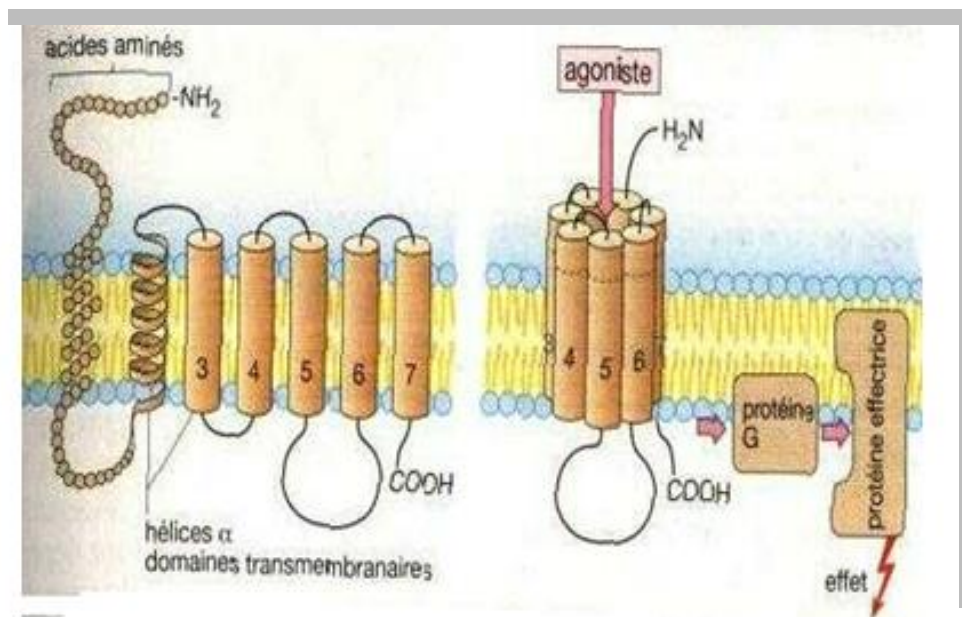


Figure n° 39 : fixation de la protéine G avec protéine effectrice

Ce type de mécanisme est commun au fonctionnement de nombreux récepteurs spécifiques à certaines molécules endogènes (Adrénaline - Dopamine – Histamine) ou exogènes (Morphines - Tous les Opioides - Hormones synthétiques).

Parmi les protéines effectrices des récepteurs couplés aux protéines G, il faut citer principalement l'adénylate cyclase (ATP - seconds messenger intracellulaire: inositol triphosphate, diacylgcérol, AMPc), la phospholipase C (phosphatidyl inositol) et la protéine canal.

L'élévation de la concentration d'AMPc stimule par exemple le tonus des muscles lisses, la force de contraction du muscle cardiaque et augmente la glycolyse et la lipolyse.

L'inositol triphosphate (IP3) déclenche la libération d'ions Ca^{+2} à partir de stocks intracellulaires, ce qui déclenche par exemple la contraction des cellules musculaires lisses, et la dégradation du glycogène.

La sous-unité alpha de certaines protéines G, est capable de déclencher l'ouverture d'une protéine canal. C'est de cette façon que seront par exemple activés des canaux potassiques (action des opioïdes sur la transmission de l'excitation nerveuse).

Exemple de (Guanosine triphosphate GTP)

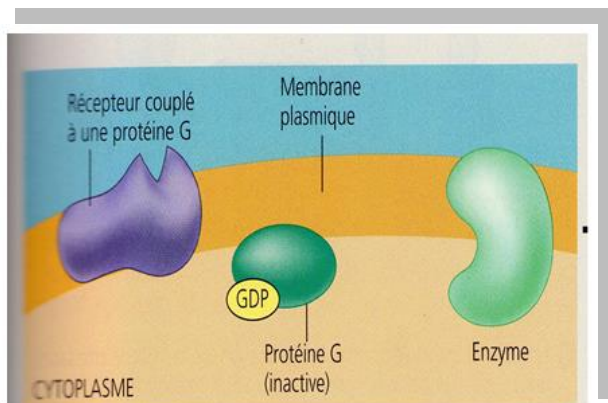


Figure n° 40 : Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP)a

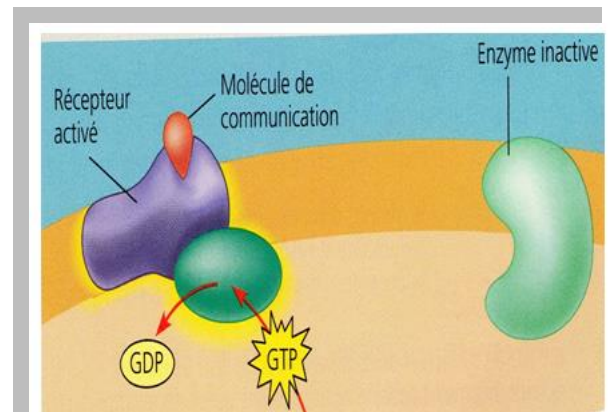


Figure n° 41 : Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP)b

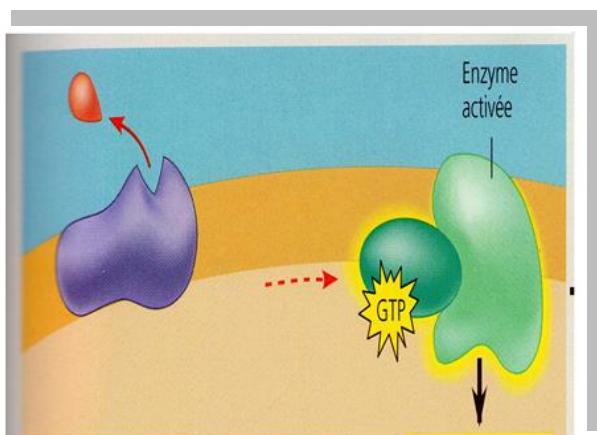


Figure n° 42 : Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP)c

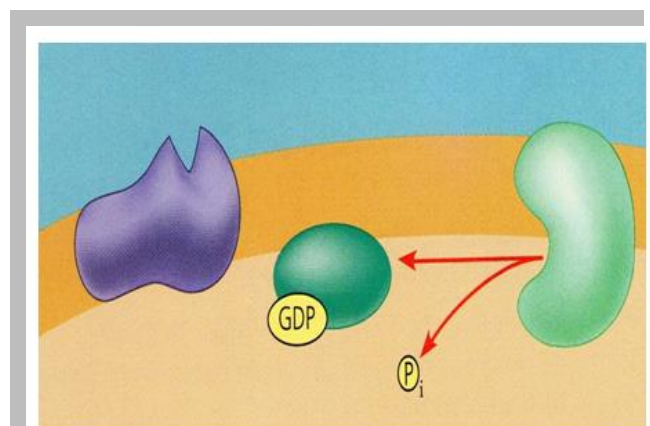


Figure n° 43 : Récepteur couplé à une protéine G (Guanosine triphosphate GTP)d

IV.5.1.4. RECEPTEURS, PROTEINE DE TRANSPORT

Quand la molécule traverse la membrane, elle peut constituer un "canal" ou un Tunnel dans lequel un seul type de soluté passe.

Exemple : des Aquaporines (Tunnel protéique spécifique). Ou bien la protéine de transport est une "perméase" qui oscille entre deux conformations et déplace un soluté à travers la membrane.

■ **Transporteurs de molécules organiques**

□ Noradrénaline / sérotonine *antidépresseurs, cocaïne, amphétamines*

□ Acides faibles *probénécide*

■ **Transporteurs d'ions**

□ Cotransporteur Na⁺/K⁺/2Cl⁻ *diurétiques de l'anse furosémide*

□ ATPase Na⁺/K⁺ *glycosides cardiotoniques digitaliques*

□ ATPase Na⁺/H⁺ *oméprazole*

Figure n° 44 : cibles de médicaments : transporteurs

Exemple des Aquaporines (Tunnel protéique spécifique) et des Perméases:

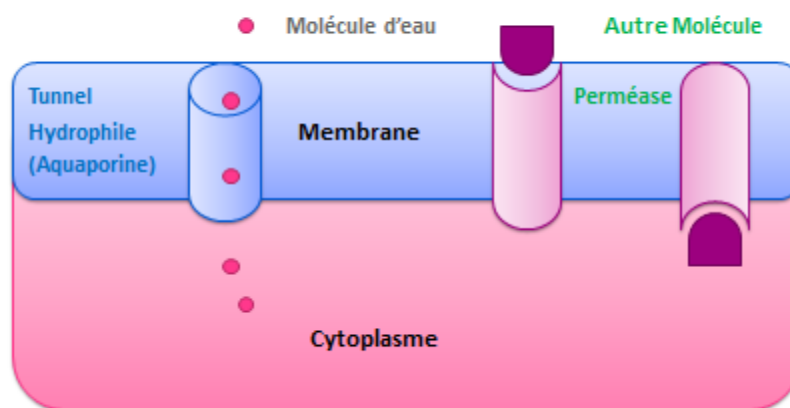


Figure n° 45 : récepteur, protéine de transport (exemple)

IV.5.1.5. Dans le noyau cellulaire

Ce sont les récepteurs nucléaires, spécifiques à de nombreuses hormones telles que les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes. Ils se fixent après leur activation par le ligand sur l'ADN et induisent les modifications de la transcription de certains facteurs, par exemple la stimulation de la synthèse de protéines.

Ces hormones, qui régulent l'expression génique dans le noyau, sont lipophiles et diffusent librement à travers la membrane cellulaire pour atteindre le récepteur.

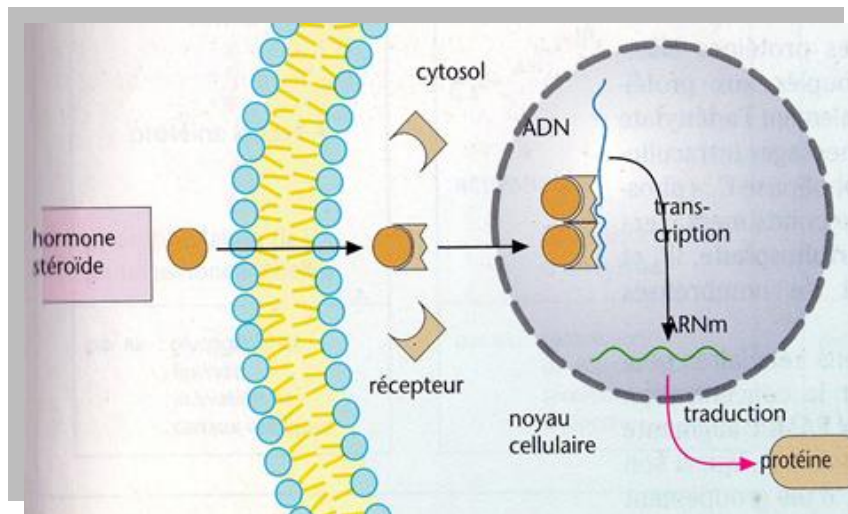


Figure n° 46 : Récepteur nucléaire

Remarque:

- Certains médicaments agissent par interaction physicochimique, comme indiqué précédemment : par exemple action osmotique des laxatifs qui augmentent la pression infraliminale et fait un appel d'eau vers la lumière intestinale.

- Des agents pathogènes tels que les Virus, les champignons, les bactéries et les parasites, les médicaments agissent sur des cibles spécifiques de ces agents tels que des enzymes, des récepteurs,

Exemples:

Les QUINILONES antibiotique de troisième génération comme l'ENROFLOXACINE qui agit par blocage de l'ADNgyrase des bactéries, aussi les BENZYMIDAZOLES antiparasitaires qui agissent par blocage de fumarate réductase enzyme nécessaire au métabolisme de parasite.

IV.6. NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE

IV.6.1. DEFINITION DE L'AGONISTE

Un "**Agoniste**" ou encore "**Mimétique**", est une molécule exogène capable de se fixer sur un récepteur le stimule et entraîne une réponse biologique.

Un agoniste mime les effets d'un ligand endogène du récepteur (activation du récepteur). Ex: L'éphédrine : agoniste des récepteurs adrénergique.

IV.6.2 DEFINITION DE L'ANTAGONISTE

Un "**Antagoniste**" ou encore "**Lytique**" est une molécule exogène capable de se fixer sur un récepteur sans produire une réponse biologique. Un antagoniste agit en inhibant les effets produits par un ligand endogène (inactivation du récepteur).

Ex: Phloroglucinol: antagoniste des récepteurs muscariniques.

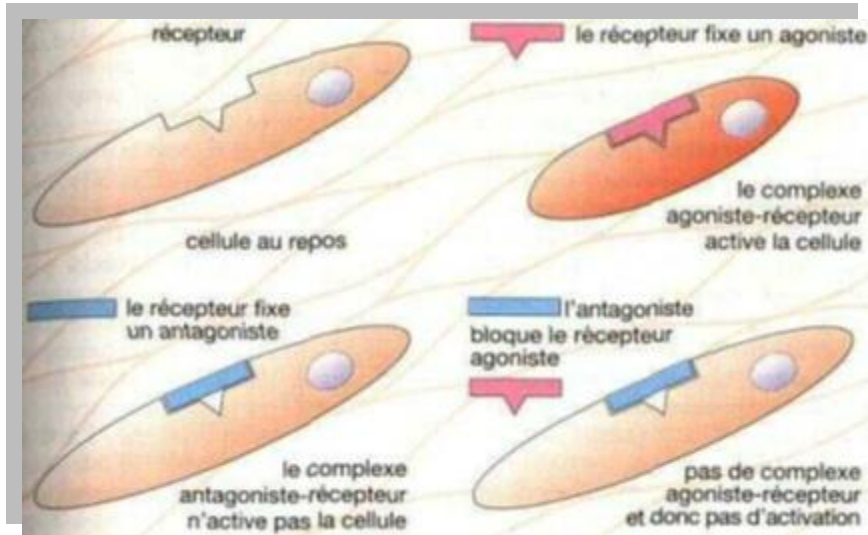


Figure n° 47 : Agoniste et antagoniste

Deux types d'antagonistes sont décrits : **les antagonistes compétitifs et les antagonistes non compétitifs**

✓ **Les antagonistes compétitifs:**

Lorsque l'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur le même site que l'agoniste, il y a compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action

Antagonisme direct

Un antagoniste compétitif produit une inhibition réversible (surmontable) qui peut être surmontée en augmentant la concentration de l'agoniste.

✓ **Les antagonistes non compétitifs:**

L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique) Antagonisme indirecte. Il entraîne des modifications de conformation du récepteur avec diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste.

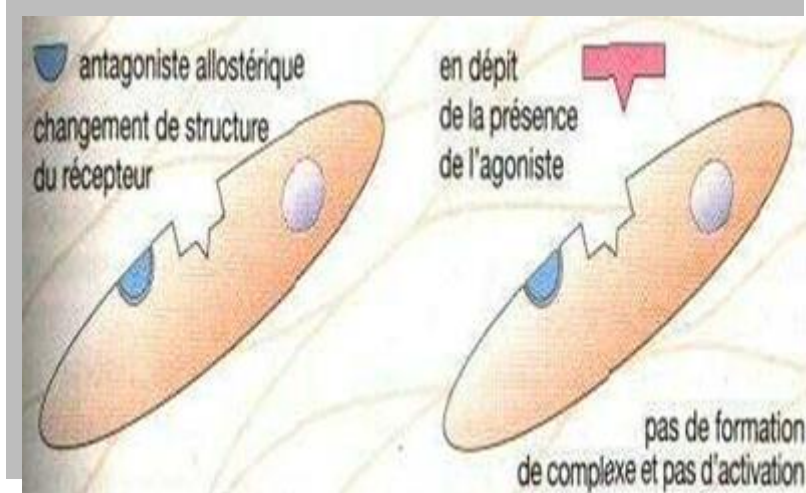


Figure n° 48 : Antagonisme indirecte

Un antagoniste non compétitif suscite une inhibition irréversible (insurmontable), qui en générale, ne permet pas à l'agoniste de produire un effet maximal.

NB : Les antagonistes ont un intérêt toxicologique important.

IV.7. APPROCHE EXPERIMENTALE FONCTIONNELLE

IV.7. 1. COURBE DOSE- REPONSE

En mesurant les modifications (c'est-à-dire les effets) apportées à un système biologique par une substance à différentes concentrations, on peut établir une courbe. Ces courbes sont connues en pharmacologie comme des courbes doses /effets (ou dose-action, dose - réponse).

La courbe dose réponse forme une courbe sigmoïde, qui exprime l'effet obtenu (en ordonnées) en fonction du logo de la dose ou la concentration (en abscisse).

L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

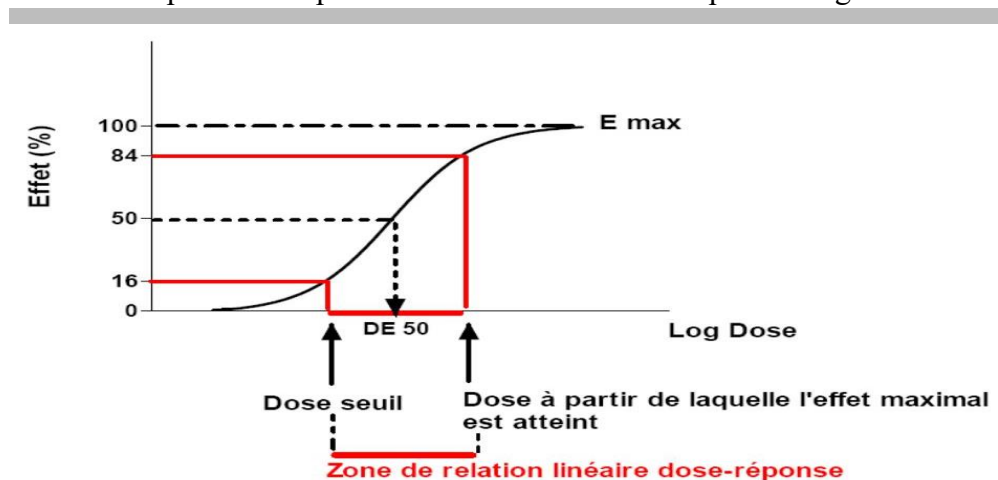


Figure n° 49 : courbe dose-réponse

L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, soit sur des modèles in Vivo (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés (modèles ex-Vivo, par exemple mesure de la réponse contractile sur des artères isolées).

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

IV.7.2. DISTINCTION DES NOTIONS DE PUISSANCE ET D'EFFICACITE

La courbe dose-action d'un agoniste permet de définir : l'efficacité et la puissance de l'agoniste.

➤ **E max** => mesure l'efficacité de l'agoniste.

➤ **DE₅₀ ou CE₅₀** => mesure la puissance de l'agoniste.

- **E_{max}**: effet maximal possible : c'est la hauteur du plateau (courbe 2).

- **La DE₅₀ (dose efficace 50)** (ou puissance=CE₅₀ concentration efficace 50): dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum (ou la moitié de l'effet maximum 1/2 E_{max}).

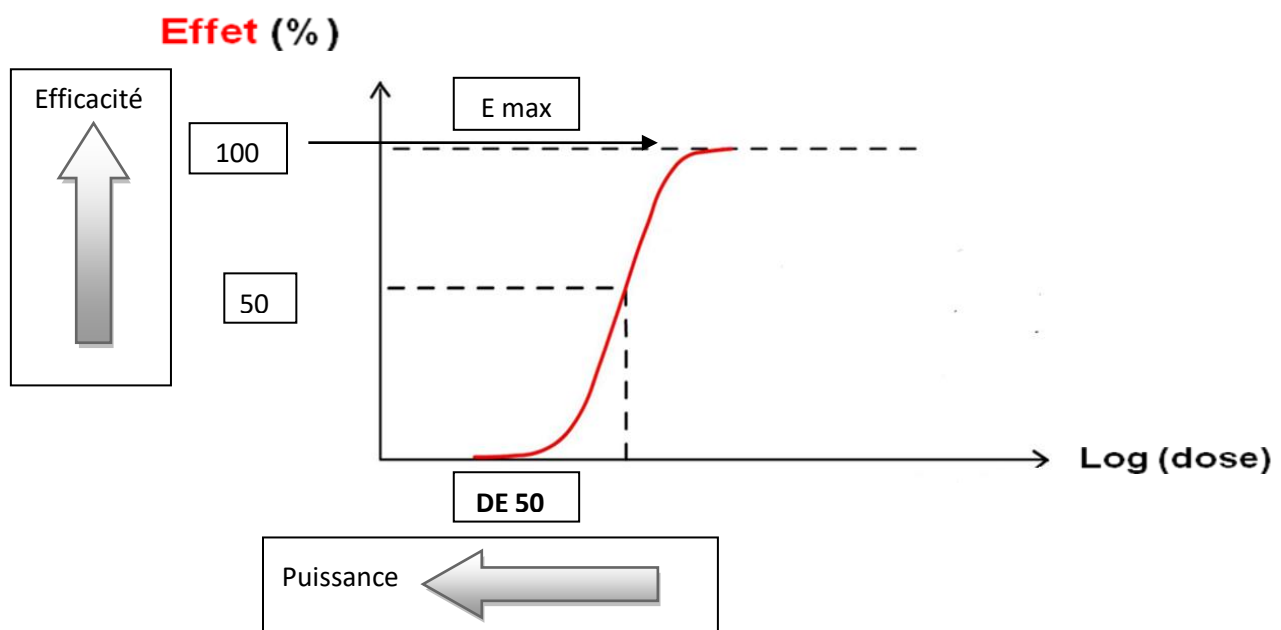


Figure n° 50 : efficacité et puissance sur la courbe dose effet

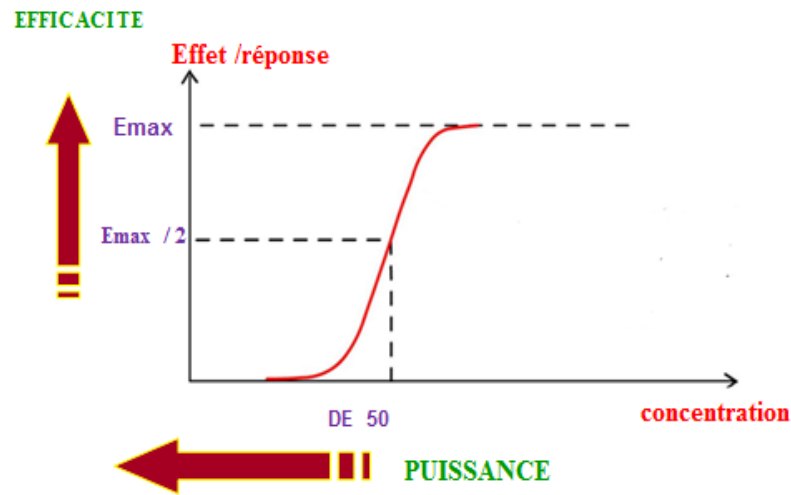


Figure n° 51 : distinction des notions de puissance et d'efficacité

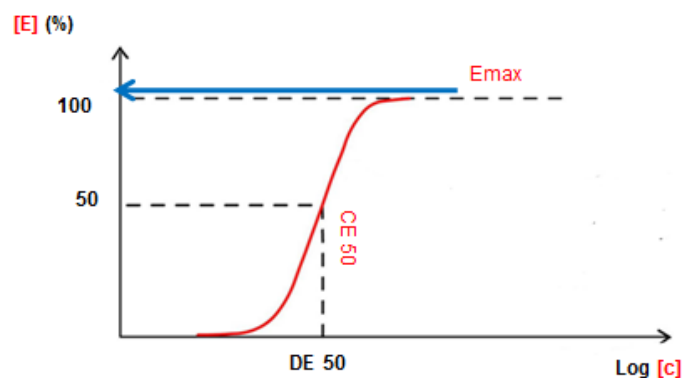
La DE_{50} est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La DE_{50} caractérise la puissance de l'agoniste.

Plus la DE_{50} d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

La courbe dose-action d'un agoniste permet de définir l'efficacité et la puissance.

L'efficacité d'un médicament est sa capacité à générer une réponse lorsqu'il se fixe à son récepteur.

La réponse maximale obtenue par un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur α , qui exprime l'activité intrinsèque propre à chaque agoniste.



$\text{Log } [c]$: dose

$[E]$: intensité de l'effet

E_{max} : intensité maximale de l'effet

DE_{50} : dose efficace 50 ou puissance = CE_{50} concentration efficace 50

Figure n° 52 : DE_{50} sur la courbe dose -effet

- E_{max} => effet maximal possible: c'est la hauteur du plateau. La mesure de l'efficacité de l'agoniste
- La DE_{50} (dose efficace 50) (ou puissance= CE_{50} concentration efficace 50): => dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum (ou la moitié de l'effet maximum). La mesure de la puissance de l'agoniste

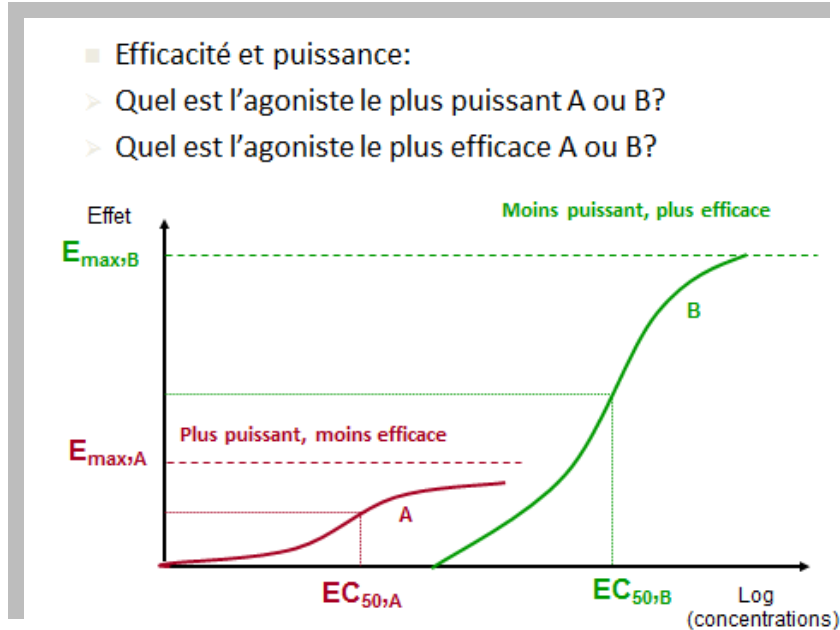


Figure n° 53 : efficacité et puissance de deux médicaments

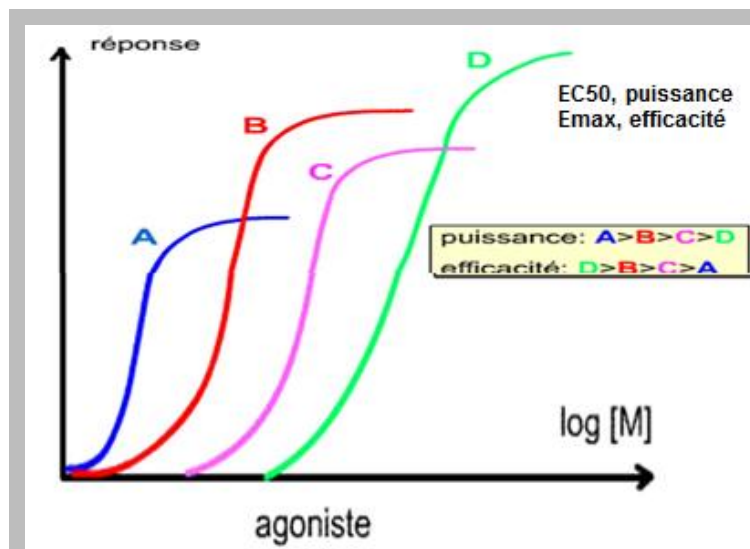


Figure n° 54 : puissance et efficacité de plusieurs ligands agonistes

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité.

Sur la figure, A est plus puissant que B et C.

La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité: plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée.

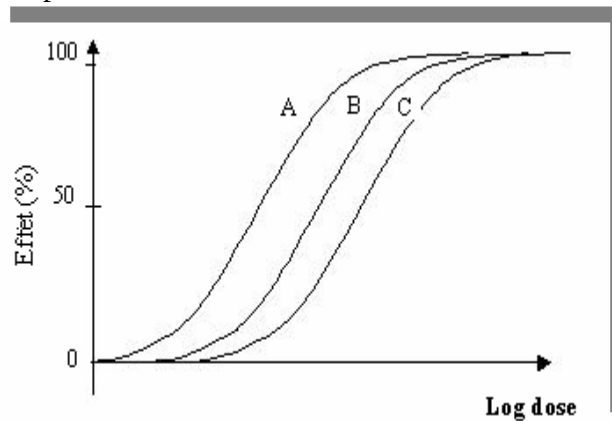


Figure n° 55 : agonistes entiers (A.B.C)

A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des **agonistes entiers**.

IV.7.3. NOTION DE CONSTANTE D'AFFINITE

Concentration d'agoniste nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs = constante caractérisant l'affinité du médicament pour son récepteur, plus K_d est faible, plus l'affinité est élevée.

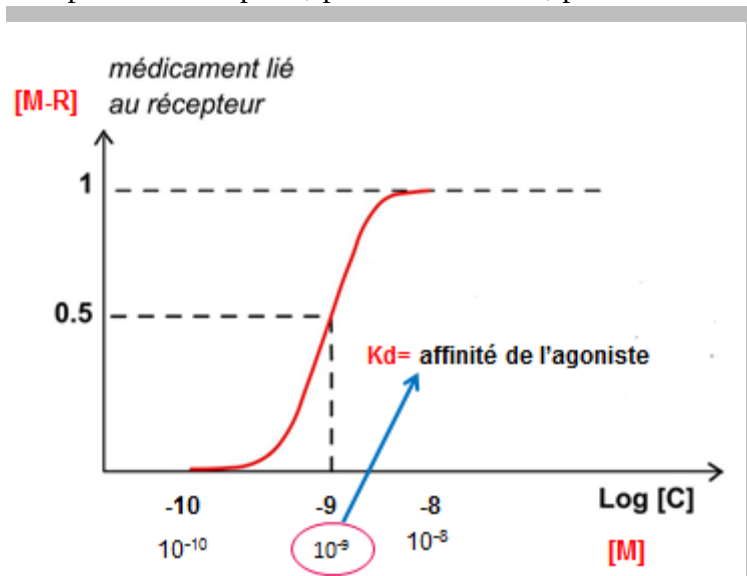


Figure n° 56 : constante d'affinité

IV.7.4. AGONISTE

- Médicament qui provoque un effet similaire à celui du médiateur naturel (ligand endogène) après liaison sur sa cible.
- L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre.

- **Agoniste entier** ou pur : produit l'effet maximal
- **Agoniste partiel** (réponse incomplète): effet < effet maximal,
- Son affinité pour le récepteur est plus faible que l'agoniste pur
-

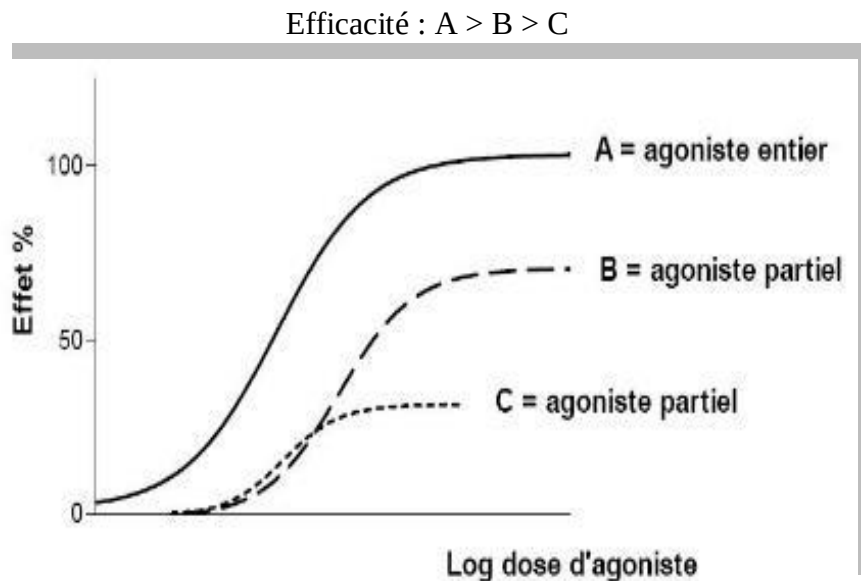


Figure n° 57 : agoniste entier et partiel

La réponse maximale obtenue par un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre ; la réponse maximale tient compte d'un **facteur α** propre à chaque agoniste, c'est l'activité intrinsèque de l'agoniste (efficacité).

L'activité intrinsèque permet de définir des agonistes varie de 0 à 1.

- Si $\alpha=1$ agoniste entier,
- Si $0 < \alpha < 1$ agoniste partiel

Un agoniste entier ou pur ($\alpha=1$): peut produire une réponse maximale en occupant la totalité ou une fraction des récepteurs,

Un agoniste partiel ($0 < \alpha < 1$): ne peut pas produire une réponse maximale enregistrée par les agonistes entiers (réponse maximale inférieure à l'AE) même lorsqu'il occupe la totalité des récepteurs.

IV.7.5. ANTAGONISTE

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet (réponse cellulaire nulle), et qui bloque l'action du médiateur endogène (empêche sa liaison au récepteur).

Il y a deux types d'antagonistes :

- Antagoniste compétitif : se lie sur le même site que le médiateur endogène (compétition pour la liaison sur le même site)
- Antagoniste non compétitif : se lie à un autre site du récepteur

L'antagoniste n'ayant pas d'effet propre, il est dépourvu d'activité intrinsèque c'est-à-dire : capacité à induire une réponse suite à sa fixation sur un récepteur.

IV.7.6. AGONISTE-ANTAGONISTE

Avec une double potentialité d'agoniste et d'antagoniste.

- En absence du médiateur endogène (ou quantité très faible) est un agoniste partiel.
- En présence du médiateur endogène ou d'un agoniste entier est un antagoniste.

Exemple : Buprénorphine (TEMGESIC) – Nalbuphine

- Diminution de l'efficacité de la morphine
 - Liaison aux récepteurs opioïdes μ : effet antalgique.
 - En présence de morphine: déplace la morphine des récepteurs (effet antagoniste) .
 - Un agoniste partiel à une double potentialité d'agoniste et d'antagoniste.
- Lorsque le médiateur endogène est absent ou présent en quantité très faible au niveau du récepteur, l'agoniste partiel va se lier au récepteur et exercer son effet d'agoniste partiel.
- Lorsque le médiateur endogène (qui a la qualité d'agoniste entier) est en concentration plus élevée ou bien lorsqu'un agoniste entier est aussi présent, la substance considérée va être en compétition avec le médiateur endogène ou l'agoniste entier.
- Si la substance considérée a une affinité suffisante pour déplacer le médiateur endogène ou l'agoniste entier, l'agoniste partiel va agir en tant qu'antagoniste.
- Lorsque le médiateur endogène (qui a la qualité d'agoniste entier) est en concentration plus élevée ou bien lorsqu'un agoniste entier est aussi présent, la substance considérée va être en compétition avec le médiateur endogène ou l'agoniste entier.
- Si la substance considérée a une affinité suffisante pour déplacer le médiateur endogène ou l'agoniste entier, l'agoniste partiel va agir en tant qu'**antagoniste**.
- Par exemple, la pentazocine (Fortal[®]) agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ , est analgésique morphinique lorsqu'elle est utilisée seule, elle se comporte en tant qu'agoniste des récepteurs opioïdes μ .
- Par contre, en présence de morphine, par exemple chez le morphinomane, elle se comporte en tant qu'antagoniste : elle déplace la morphine des récepteurs opioïdes μ , elle induit des symptômes de type syndrome de sevrage de la morphine.

- Ex: l'utilisation des analgésiques opioïdes entraîne la disparition de la douleur mais aussi des effets gênants comme l'euphorie par exemple,
- L'euphorie est une sensation de bien être observée surtout chez l'homme, qui s'endorme à la prise de morphine (moins d'anxiété, moins de détresse).
- Ainsi s'installe chez l'homme le phénomène de la dépendance psychique et physique, qui est expliqué par le désir d'atteindre de nouveau cet état en répétant l'administration d'opioïdes avec des doses de plus en plus fortes.

IV.8. EFFETS INDESIRABLES

- Toute réaction nocive et non voulue d'un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché AMM ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).
- Deux grands types
 - Les EI prévisibles: liés aux propriétés pharmacologiques (liées à la dose le plus souvent)
 - Les EI non prévisibles : sans lien avec les propriétés pharmacologiques
- Très fréquent ($\geq 1/10$).
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).
- Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$).
- Très rare ($< 1/10.000$).

Les médicaments sont supposés exercer des effets thérapeutiques seulement, mais souvent des effets secondaires indésirables sont associés à cette activité, le degré de gravité de ces effets secondaires est variable, ils doivent être minimisés par les pharmacologues à des effets bénins (ex: nausées), parfois, les effets secondaires qui apparaissent sont assez graves (ex: anémie aplasique).

Ces effets secondaires évaluent la toxicité du médicament qui est exprimée par la mesure de la DL_{50} (Dose létale 50).

La DL_{50} , évalue la dose de médicament capable de tuer 50 % d'un lot d'animaux d'expérience, cette DL_{50} est définie dans chaque expérimentation pour la mise au point d'un nouveau médicament.

Plus la DL_{50} d'un médicament, est élevée moins le médicament est toxique et les effets secondaires moindres.

IV.9. SELECTIVITE/SECURITE

Index thérapeutique : rapports entre des concentrations thérapeutiques ou toxiques

- Ex: Antihistaminiques (Antagonistes)

Bloquent les récepteurs histaminiques

- Récepteurs H1: Bronches, Peau, Capillaires L'activation de ces récepteurs entraîne une contraction des muscles, Augmentation du rythme cardiaque, accroissement de la perméabilité vasculaire donc des rougeurs et démangeaisons
- Récepteurs H2: Estomac Sont responsable d'une hypersécrétion d'acide gastrique
- Récepteurs H3 : Tissu neural

Ces récepteurs déterminent une régulation négative, frein naturel à la production d'histamine (hormone de l'éveil).

Sur ces sites repose le principal effet secondaire des

Antihistaminiques  Somnolence

IV.10. SELECTIVITE D'UN MEDICAMENT

Pour qu'un médicament ait une utilité thérapeutique, il faut que son action soit ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis : on parle d'effet spécifique.

Souvent une molécule n'a pas de spécificité absolue pour un mécanisme biologique: son activité peut s'étendre à différents récepteurs mais avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres. On parlera de molécule sélective pour tel ou tel récepteur. C'est la sélectivité de liaison ou la sélectivité d'effet.

→ TOLERANCE

La diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'administration répétée de cette même dose.

Pour retrouver l'effet de la dose initiale, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée.

→ PHARMACODEPENDANCE

Usage répété, compulsif d'un médicament pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (syndrome de sevrage).

Dépendance physique à syndrome de sevrage

Dépendance psychique à état compulsif

Ex: Analgésiques opioïdes, Barbituriques, Benzodiazépines

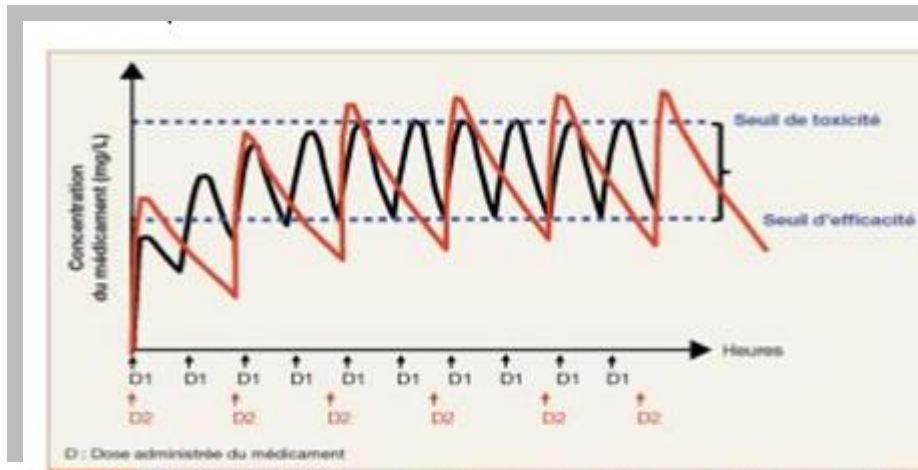


Figure n° 58 : courbe dose effet dans le cas du non-respect de la posologie

La posologie et l'intervalle entre les prises doivent être strictement respectés, pour éviter :

- 1- D'exposer le patient à un risque toxique.
- 2- Périodes d'inefficacité.

IV.11. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il y a deux types d'interactions :

Pharmacocinétiques très fréquent: Perturbation du devenir de certains médicaments.

Pharmacodynamiques : Mécanismes d'action au niveau des récepteurs.

- Modifications des effets pharmacodynamiques et/ou de la pharmacocinétique d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un autre médicament, d'un aliment ou de consommation d'alcool ou de tabac
- Doivent être **cliniquement significative**
- **Bénéfiques**
- **Défavorables⁺⁺⁺ → toxicité et/ou inefficacité**

IV.11.1. ABSORPTION

- Diminution de la quantité absorbée risque d'être inférieure à la concentration thérapeutique.
- Diminution de la Vitesse d'absorption : modification du C_{max} et T_{max} .

Facteurs d'interaction :

- Motilité gastro-intestinale : Vidange gastrique retardée.
- Bol alimentaire: absorption diminuée.
- Formation de complexes → absorption diminuée.

Exemple : *Fluoroquinolones et sels de calcium* → *séparer les prises.*

Action sur le pH :

Modification de l'acidité gastrique peut modifier l'absorption d'un autre médicament.

Exemple : *Antiacides et médicaments absorbés sous forme acide* → *nécessité de décaler les prises médicamenteuses.*

Création d'une barrière physique

Exemple : SMECTA® (Diosmectite) → administration de l'autre médicament à distance du SMECTA®.

Intérêt clinique

- Le charbon actif capte les médicaments au niveau du tube digestif et empêche leur absorption
→ Utilisation dans les tentatives de suicide.

IV.11.2. DISTRIBUTION

- Fixation aux protéines plasmatiques.
- Le médicament qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et majore la forme libre active du second.

IV.11.3.MÉTABOLISME HEPATIQUE

- Quand 2 médicaments sont métabolisés par le même système enzymatique
→ Compétition → risque.
- Inhibiteurs enzymatiques.
- Diminution du métabolisme d'autres médicaments.
→ Accumulation → surdosage.
- Inducteurs enzymatiques.
 - Augmentation du métabolisme d'autres médicaments.
→ Baisse de l'efficacité.
- Action des inhibiteurs et des inducteurs principalement sur Cytochromes P450 (CYP450) au niveau du foie.
- Quand 2 médicaments sont métabolisés par le même système enzymatique
→ Compétition → risque.
- Inhibiteurs enzymatiques.
 - Diminution du métabolisme d'autres médicaments.
→ Accumulation → surdosage
- Inducteurs enzymatiques.

- Augmentation du métabolisme d'autres médicaments.
- Baisse de l'efficacité
- Action des inhibiteurs et des inducteurs principalement sur Cytochromes P450 (CYP450) au niveau du foie.

IV.11.4. ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

- **Additivité** : Effet de $(A+B) = \text{Effet de A} + \text{Effet de B}$.
- **Synergie ou Potentialisation** : Effet $(A+B) > \text{Effet de A} + \text{Effet de B}$.
 - => ↗ Effet thérapeutique, associations recherchées, bénéfiques.
 - => ↗ Rapport bénéfice/risque.
 - => ↘ Posologies des médicaments.
- **Antagonisme** : Effet de $(A+B) < \text{Effet de A} + \text{Effet de B}$.
 - => Echec de la thérapie, ↗risques d'effets indésirables.

Inclus dans les **RCP** (Résumé des caractéristiques du produit).

- **Contre-indication**
 - Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée**
 - A éviter, étudier rapport bénéfice/risque, surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi**⁺⁺⁺
 - Association possible si respect des recommandations (surveillance clinique et biolog.).
 - Ex : cyclines + calcium => ↘absorption digestive des cyclines: prise à distance des cyclines (2h).
- **A prendre en compte**
 - Addition d'effets indésirables⁺⁺⁺ ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Le médecin évalue l'opportunité de l'association.
 - Ex: zopiclone + erythromycine => légère augmentation des sédations.
- **Exemple 1 : De L'interactions Médicamenteuses**
 - Incompatibilités de perfusion.
 - Incompatibilités physico-chimiques.
 - Précipitation de 2 médicaments mélangés.

=>Respect des solutés de dilution car Risque d'embolie vasculaire.
- **Exemple2:**
 - Vancomycine + Héparine sodique.

- Amphotéricine B + NaCl.

Conduite à tenir

- Toujours vérifier la compatibilité des médicaments injectables.
- Rincer la perfusion avant l'injection d'un second produit.

IV.12. VARIABILITE DE LA REPONSE PHARMACOLOGIQUE

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique.

Cette variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les effets bénéfiques et les effets indésirables. Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle au médicament. On peut observer un patient « hypo réactif » ou « hyper réactif » selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est plus faible ou plus importante que celle observée chez la majorité des individus. On peut observer un patient "**Hypo-réactif**" ou au contraire " **Hyper-réactif**" par rapport à la majorité des individus.

Exemple typique en clinique canine ISV Constantine:

Acépromazine (DCI).

Calmivet (ND).

Vetranquil (ND).

Posologie de base proposée par le fabricant: 0.25ml/10kg poids vif, pour les petites espèces.

Constatacion clinique:

- Chien Caniche 4 à 5 kg ne répond pas à la dose de 2 ml.
- Chat (certains cas), environ 3 kg ne répond pas à une dose totale de 1.5 ml.
- Chien Berger Allemand 30 à 35 kg, complètement tranquilisé au bout de 10 mn avec une dose totale de 1ml.

IV.13.FACTEURS INFLUENCANT L'EFFET PHARMACOLOGIQUE

Cette variabilité peut être liée à :

- L'état physiologique: âge, gestation, lactation.
- L'état pathologique: insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pathologie ancienne.
- Interactions médicamenteuses.
- Sensibilité individuelle d'origine génétique ou non.
- Aux effets propres du médicament, comme la tolérance et la dépendance.

La tolérance correspond à la diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'administration répétée de cette même dose.

Pour retrouver l'effet de la dose initiale, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée.

La pharmacodépendance, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression ».

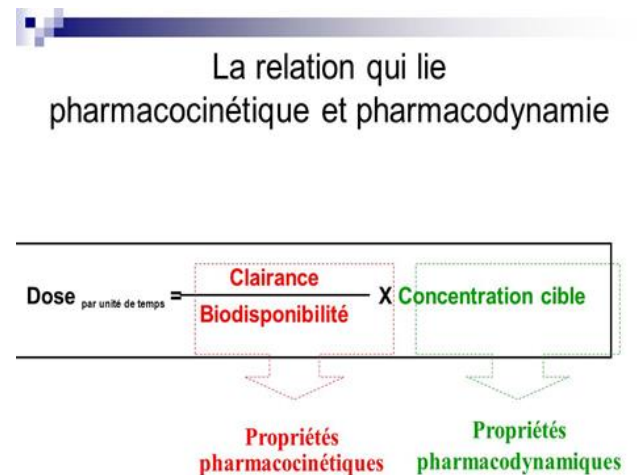
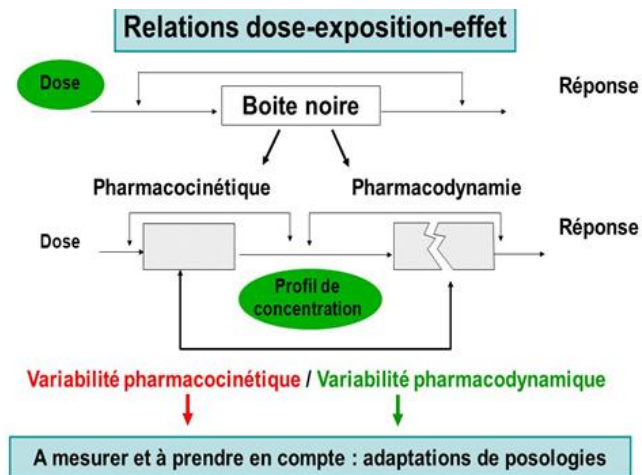


Figure n° 59 : liaison pharmacocinétique et pharmacodynamique (Bousquet Melou, 2014)

CONCLUSION

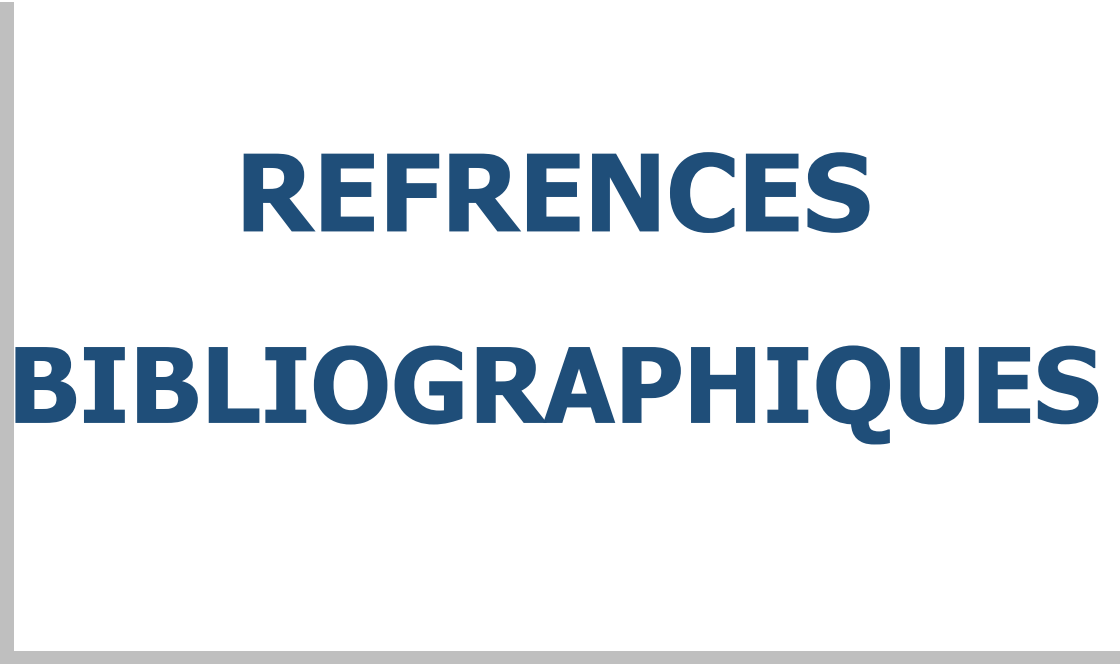
GENERALE

L'étude de la cinétique d'un xénobiotique permet de connaître son devenir dans l'organisme à partir de données relatives aux propriétés physico-chimiques de la substance d'une part et des caractéristiques anatomo-physiologiques de l'espèce animale considérée d'autre part. Ses conséquences thérapeutiques et toxicologiques sont évidentes.

La connaissance de la pharmacodynamie est nécessaire pour rationaliser la prescription des médicaments. Elle permet en conséquence une meilleure efficacité et tolérance de ces médicaments. Elle fournit par ailleurs, des bases fiables pour la création de nouvelles molécules thérapeutiques. Selon la spécificité physiologique de l'espèce animale considérée, l'adaptation de posologie est représentée par la quantification du principe actif par unité de temps. Ainsi cette dose dépend des propriétés pharmacocinétique de la molécule d'une part et d'autre part de ses propriétés pharmacodynamie. Ces facteurs de variabilité agissent sur le profil de concentration et de la relation dose effet.

Toutes ces investigations devraient assurer le bien-être animal et sauvegarder aussi l'environnement que l'homme consommant des denrées animales salubres.

Au final, ce polycopié s'est révélé très stimulant du fait de désirer préparer un future document pour traiter les différents travaux pratiques réalisés par l'équipe, et pourquoi pas un autre dédié à la pharmacologie spéciale. Notre ambition est toujours de faire de son mieux.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **ACMTS, 2011** 'Académie Canadienne de Management et Technologie et de Science, : Preuve à l'appui, Biodisponibilité et bioéquivalence ; 1-3
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/What_Are_Bioavailability_and_Bioequivalence_f.pdf consulté le 12/10/2022
- 2- **Anonyme, 2023**: Pharmacocinétique , Collège National de pharmacologie Médicale,
<https://pharmacomedicale.org/>, consulté le 14/10/2023
- 3- **ANSM, 2016** : agence nationale de sécurité de médicament et produits de santé, Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ?
- 4- **ANSM, 2020** : Thésaurus des Interactions médicamenteuses.
<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1.L> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- 5- **Bendaoud I, 2020** : **Métabolisme des médicaments**, Cours de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Laghouat. https://univ.ency-education.com/3an_lessons-pharmaco.html, consulté le 19/10/2023
- 6- **Bengeloun F, 2014**: Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11. IFSI 1ère année Pharmacocinétique;
<https://slideplayer.fr/slide/3005647/>
- 7- **Bensegueni Tounsi L, 2013-2014**: Cours pharmacologie générale, 3ème année Dr vétérinaire, ISVK Constantine
- 8- **Benyoussef S., Belguith J., Hadiji R., 2016**: Introduction à l'enseignement de pharmacie. Ecole nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet, Tunisie, 55p <https://pharmatox.files.wordpress.com/2016/01/introduction-c3a0-la-pharmacie-poly-2016-2017.pdf>
- 9- **Ben Youssef Samir, Jamel Belguith, Rim Hadiji, 2017** : Notions de pharmacocinétique vétérinaire. Ecole nationale de médecine vétérinaire. Sidi Thabet. 74p. <https://pharmatox.files.wordpress.com/2016/01/pharmacocinetique-2016-2017.pdf>
- 10- **Beroual Katiba 2020** : Cours de pharmacologie Générale et Spéciale A3,
https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/Prem_semestre21.html
https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/index.html)
- 11- **Boulanger T (2014)** : Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration 1 pharmacie galénique. IFSI. chcarcassonne.fr/imgfr/files/lesformespharmaceutiquesetlesvoiesdadministrationdrboulanger.
- 12- **Bousquet-Mélou A, 2014** : Cours pharmacologie générale : introduction, école nationale vétérinaire Toulouse. <https://slideplayer.fr/slide/1640591/>
- 13- **Bousquet-Mélou A, 2019a** : Pharmacologie – Biodisponibilité, 1-6 : école nationale vétérinaire Toulouse
<https://physiologie.envt.fr/wp-content/uploads/2020/03/5-Biodisponibilit%C3%A9-VU.pdf>
consulté le 15/10/2022
- 14- **Bousquet-Mélou A, 2019b** : Pharmacologie – 10 : La clairance hépatique, 1-7 ;
<https://physiologie.envt.fr/wp-content/uploads/2020/03/10-Clairance-h%C3%A9patique-VU.pdf>
consulté le 15/10/2022
- 15- **Bousquet-Mélou A, 2019c** : Mécanisme d'action des médicaments ; <https://slideplayer.fr/slide/17887896/>,
consulté le 19/10/2023
- 16- **Chambin Odil 2013-2014**: **Voies parentérales o**. Université de Bourgogne – Dijon
<https://slideplayer.fr/slide/12300906/>, Consulté le 14/09/2020
- 17- **Cynthia M, Khan B.A, 2008**: Le manuel du vétérinaire Merck- 9^{ème} édition, France 2700p.

- 18- **Danchin A, 2023** : catalyse enzymatique, liaison faible, encyclopédia universalis France, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/liaisons-chimiques-liaisons-biochimiques-faibles/3-liaisons-faibles-et-activite-biochimique/> consulté le 19/10/2023
- 19- **Dangoumau J, et al 2006**: Pharmacologie générale, département de pharmacologie, Université Victor Segalen – Bordeaux. 558p, http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf
- 20- **Desmeules J et al, 2002**: interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Pharma-Flash Volume 29, N°4: 13-16. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
- 21- **Dominique P, 2002**: Pharmacologie. (ed.). Vuibert.
- 22- **Effo K. Etienne, 2022** : Méthodes d'études de la liaison ligand-récepteur, Master de pharmacologie. UFR SPB / UFHB. . Université Félix Houphouët- Boigny COTE D'IVOIRE. <https://msmvsn-ufhb-ufrspb.ci/>. Consulté le 18/12/2021
- 23- **Fagnoni P, 2014** : Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11.S1 Notions élémentaires. Institut de Formation en Soins Infirmiers de Dijon. fsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2018/10/Notions-élémentaires-Mr-FAGNONI.pdf
- 24- **Filali Houda (2017)** : Pharmacocinétique. Cours de 3ème année de Médecine on ligne Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca Service de Pharmacologie-toxicologie. <https://slideplayer.fr/slide/3820797/>
- 25- **Foissac F, Necker C 2014** : Pharmacocinétique principe et pratique. DIU infirmiers et TEC en recherche clinique. <https://docplayer.fr/28470307-Pharmacocinetique-principe-et-pratique-frantz-foissac-urc-cic-cochin-necker-diu-infirmiers-et-tec-en-recherche-clinique-21-novembre-2014.html>
- 26- **Garaffo Rodolph (2005)** : Pharmacologie, Institut de pharmacologie et toxicologie. Université Nice. <https://slideplayer.com/slide/10313515/>
- 27- **Garaffo Rodolph (2011)**: Principaux pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Institut de pharmacologie et toxicologie. Université Nice. <http://docplayer.fr/44697687-Principaux-pharmacocinetiques-et-pharmacodynamiques.html>
- 28- **Gazengel Jean-Marie et Orecchioni Anne-Marie, 2013**, Le préparateur en pharmacie-pharmacologie. 3ème réimpression. Office des publications universitaire Algérie ;282p
- 29- **Goole J., 2008**: Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, université de Bruxelles. 291p. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01671233/document>
- 30- **Hakim A et Sahnoun Z, 2014** : Mécanismes de transport transmembranaire des médicaments, laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax.
- 31- **Hamdi pacha Y, 2008-2009**: cours pharmacologie générale (chapitre pharmacocinétique) 3^{ème} année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine
- 32- **Jaspard E., 2012** : Transports membranaires membrane Bioénergétique Enseignement et recherche biochimie Université Angers, <http://biochimej.uni-vangers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm#DescripNaK>. Consulté le 20/11/2020

- 33- **Joachim A, 2015.** Principes de Pharmacocinétique, Collège national de pharmacologie médicale. Université De Caen Basse Normandie.1-36
https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/desc/J_ALEXANDRE_Notions_PK_de_base
- 34- **Jonathan Okafor et Ham Rebecca, 1999:** Identification, utilisation et conservation des plantes médicinales dans le sud-est du Nigeria in AfricaBiodiversity3: 1-7. ethnopharmacologia.org/prelude2020/pdf/biblio-ho-12-okafor.pdf
- 35- **Jonville-Béra AP, 2011 :** Particularités de la pharmacologie du sujet âgé et spécificités en cancérologie, https://oncocentre.org/wp-content/uploads/181111_bera.pdf, Consulté 12/10/2023
- 36- **Jorgensen C, 2017 :** Des essais thérapeutiques, Université Montpellier Unité Clinique Thérapeutique ImmunoRhumatologie. <https://slideplayer.fr/slide/515763/>, consulté le 19/10/2023
- 37- **Kopp-Kube S, 1995 :** Denominations communes internationales (DCI) pour les substances pharmaceutiques. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 73 (4): 425-429
https://www.researchgate.net/publication/26104619_Denominations_communes_internationales_DCI_pour_les_substances_pharmaceutiques, consulté le 21/10/2023
- 38- **Laffont C, 2011 :** Introduction à la pharmacocinétique, ENV Toulouse,
<http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?article117>
- 39- **Lamand V, 2010 :** Principes pharmacocinétiques, IFSI Croix-Rouge Française - <https://slideplayer.fr/slide/500405/>, consulté le 10/10/2023
- 40- **Landry Y et Gies JP, 2009 :** Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique Dunod, Paris 531 p
- 41- **Langer R., 1990.:** New methods of drug delivery. Science 249: 1527-1533.
- 42- **Lechat P, 2006:** Pharmacologie, Niveau DCEM1, Université Pierre et Marie Curie, Service de pharmacologie.
<https://docplayer.fr/1885506-Universite-pierre-et-marie-curie-pharmacologie-niveau-dcem1-2006-2007-service-de-pharmacologie-pr-philippe-lechat.html>
- 43- **Le Hir, 2001:** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Organisation mondiale de la Santé Genève. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68476/WHO_EDM_TRM_2000_1_fre.pdf?sequence=1
- 44- **Letellier D, 2011 :** Pharmacocinétique et métabolisme du médicament. Hopital Manchester. <https://slideplayer.fr/slide/491426/>
- 45- **Lezzar N, 2007-2008:** Cours pharmacologie générale, 2ème année vétérinaire LMD- ISVK Constantine.
- 46- **Lezzar N, 2006-2007:** cours pharmacologie générale (chapitre pharmacocinétique) 2^{ème} année vétérinaire L.M.D- ISVK Constantine.
- 47- **Loichot C et Gima M, 2005-2006:** Pharmacologie générale DCEM1- faculté de médecine de Strasbourg.
https://elearn.univ-tlemcen.dz/pluginfile.php/116367/mod_resource/content/1/pharmacogenetique.pdf
- 48- **Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, 1998:** Atlas de poche de pharmacologie 2^{ème} édition, Flammarion médecine sciences Paris.

- 49- **Lüllmann H, Mohr K, Hein L, 2010:** Atlas de poche de pharmacologie 4^{ème} édition, Médecine Sciences Publications. Lavoisier Paris.394p
- 50- **Madjour A, 2014-2015 :** Cours de pharmacologie 3ème Année Biochimie, licence
LMD. Université D'El-Oued.
- 51- **Marieb E N, 2008 :** Biologie humaine, principes d'anatomie et de physiologie. 8ème édition nouveaux horizons, traductions française coordonnées par Lachaine Réne.707p
- 52- **Meissonnier I, Devisme PH et Join-Lambert P, 1997:** Livre : Dictionnaire des médicaments vétérinaires: DMV, page:18, édition des points vétérinaire.
- 53- **Meunier, B., de Visser, S. P. & Shaik, S. 2004.**Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes. Chemical reviews 104, 3947–80
- 54- **Michael J. Neal, 2010 :** Pharmacologie médicale, ,6ème édition De Boeck. Traduction de la 8ème édition anglaise, 110p
- 55- **Michael J. Neal, 2013 :** Pharmacologie médicale, ,5ème édition De Boeck. Traduction de la 7ème édition anglaise, 114p
- 56- **Montrsruc J L et al , 2020:** Lexique de pharmacologie médicale; Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique Faculté de Médecine. Toulouse. 135p,
https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lexique_2020.pdf
- 57- **Neil A. Campbell, Jane B. Reece, Lawrence G. Mitchell, 1999 :** biology, 5th ed.Addison Wesley Longman, Inc, Menlo Park, Calif
- 58- **Khiati Mostéfa 2013 :** La médecine en Algérie au cours de la période d'ottomane,
Houma edition, Alger, 159p
- 59- **Khiati Mostéfa 2013 :** La médecine en Algérie au moyen Age, Houma edition, Alger, 175p
- 60- **Saleh A 2017 :** Absorption des médicaments. Département de médecine Faculté de médecine
Mostahganem. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharmaco27-absorption.pdf>
- 61- **Selouani, 2015 :** Les transports membranaires, Université ABDELHAMID IBN BADIS Mostaganem
https://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio27-03transports_membranaires.pdf,
Consulté le23/02/2021
- 62- **Shorderert M et all, 1992:** Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, volume 1. Edition : Office des publications universitaires Alger, 507p
- 63- **Stank Labesk F, 2011-2012:** pharmacologie chapitre.1: aspects pharmacodynamiques,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble; université Josef Fourier de Grenoble.
- 64- **Tulkens, Paul M. 2012 :** Pharmacologie générale : Faculté de Pharmacie et de Sciences Biomédicales, l'Université de Mons, Belgique 103p
- 65- **Torche S, 2016 :** Cours pharmacologie générale, - ISVK Constantine
- 66- **Vercauteren J, 2011:** Plan formule et illustrations du cours de Pharmacognosie
Formation Commune de Base édition. Université Montpellier I. Laboratoire de Pharmacognosie.
2ème cycle des études de Pharmacie.
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Montpellier_Vercauteren_Pharmacognosie.pdf, Consulté le10/10/2022
- 67- **Viau C, Tardif.R, 2003.** Toxicologie : en vironnement et santé publique. Fondement et pra tique. Editions TEC & DOC. Chapitre 5. 143p

68- **Vincent J, 2019** : Physiologie de l'absorption des antibiotiques. Université Paris, UFR, SMBH

[https://programme.europa-organisation.com/slides/programme_ricai-2019/163-20191216_1430_Salle_353_Jullien_Vincent_0000_\(126\)/Jullien_Vincent_20191216_1430_Salle_353.pdf](https://programme.europa-organisation.com/slides/programme_ricai-2019/163-20191216_1430_Salle_353_Jullien_Vincent_0000_(126)/Jullien_Vincent_20191216_1430_Salle_353.pdf)

Consulté le 10/10/2023

69- **Wehrlé P, 2012**: Formes pharmaceutiques et voies d'administration pharmacologie et thérapeutique - IFSI s1 faculté de pharmacie – université de Strasbourg.

