

République algérienne démocratique & Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur & de la recherche scientifique



Université de Relizane
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des sciences Biologiques

Polycopié pédagogique
Titre de la matière
Pharmacologie & Toxicologie



Cours destiné aux étudiants de la 3^{ème} année licence Biochimie

Chargée de la matière
Dr. DERMECHE Keltoum

Année Universitaire : 2021-2022

Avant-propos

Ce polycopié est le résultat de nos expériences d'enseignement avec les étudiants de la troisième année du premier cycle universitaire de la licence académique Biochimie, de la faculté des sciences et de la Technologie du département des Sciences Biologiques de l'Université de Relizane.

Le présent support de cours de la matière pharmacologie-Toxicologie; unité d'enseignement fondamentale 2 (UEF 3.2.2) destiné aux étudiants de troisième année LMD Licence Biochimie avec un volume horaire semestriel de 16 semaines fait la synthèse globale sur les médicaments et leurs effets.

Le polycopié est structuré en Cinq chapitres comme suite :

Le premier chapitre concerne les généralités et les voies d'administration des médicaments, permettra aux étudiants de comprendre la base et l'utilité des médicaments. Le deuxième chapitre décrit le conditionnement et la conservation des médicaments. Le troisième chapitre est consacré à l'étude du devenir et d'effet des médicaments concernant la pharmacocinétique, pharmacodynamique et leurs paramètres d'étude. Dans le quatrième chapitre nous nous sommes intéressés à étudier la toxicologie générale, le cinquième s'achèvera sur les notions de base initiale et type de la pharmacognosie d'intérêt biologique. Nous trouverons en fin de ce manuscrit une liste de références bibliographique.

L'auteur remercie à l'avance les lecteurs qui voudront bien leur faire part des remarques et critiques que leur a inspirées la lecture de ce polycopié et souhaite que ce polycopié puisse fournir à l'étudiant les informations nécessaires.

SOMMAIRE

Avant-propos

Liste des figures

Liste des tableaux

Chapitre I : Initiation à la pharmacologie

1. Généralités.....	1
2. Domaines de la pharmacie.....	1
3. Qu'est-ce qu'un médicament?.....	1
4. Composition d'un médicament.....	1
5. Dénomination des médicaments.....	3
6. Différents types de médicaments.....	3
7. Origines des médicaments.....	4
8. Classement des médicaments.....	6
9. Développement des médicaments.....	7
10. Formes pharmaceutiques.....	9
11. Les Voies d'administrations.....	13

Chapitre II : Conservation et conditionnement des médicaments

1. Conservation des médicaments.....	19
2. Rôle.....	22
3. Critères de qualité des matériaux et articles d'emballage.....	22
4. Les conservateurs.....	22
5. Essais des matériaux de conditionnement.....	23

Chapitre III: Pharmacocinétique

1. Absorption.....	25
2. Distribution.....	28
3. Métabolisme.....	28
4. Elimination.....	30
5. Quantification du métabolisme et de l'élimination.....	30

Chapitre IV: Pharmacodynamique

1. Interactions médicamenteuses.....		32
2. Mécanismes d'actions.....		34
3. Cible des médicaments.....		35
4. Effets indésirables.....		37
5. Facteurs favorisant les effets indésirables.....		37
6. Facteurs de variation de l'activité des médicaments.....		38

Chapitre V : Toxicologie

1. La toxicologie.....		39
2. Poison ou toxique.....		39
3. Xénobiotique.....		39
4. Domaines d'étude de la toxicologie.....		39
5. Origines d'intoxication.....		40
6. Dose et modulation des effets toxiques.....		41
7. Les Voies de pénétration.....		41
8. Les facteurs de modulation de la toxicité.....		42
9. Les effets toxiques.....		43
10. La toxicocinétique et toxicodynamique.....		45
11. Principaux types d'intoxication.....		49
12. Classification des intoxications.....		49
13. Importance des intoxications.....		49
14. Les aliments altérés.....		50
15. Les symptômes.....		50

Chapitre VI : PHARMACOGNOSIE

1. Définition.....51

2. Buts de la pharmacognosie.....51

3. Principe de la pharmacognosie.....51

4. Méthodes de la pharmacognosie.....51

5. Les Principales Classe de Principes Actifs D'origine Naturelles.....52

6. Étude des plantes et des drogues.....53

7. Méthodes de recherche54

8. Conservation de la drogue.....54

9. Normalisation et pharmacopées55

10. Culture et récolte des plantes médicinales.....55

11. Stockage des drogues végétales.....56

12. Les Critères de qualité des plantes et extraits végétaux.....56

Références bibliographies

Liste de figures

Figure 1: Composition d'un médicament	2
Figure 2: Dénomination de l'aspirine	3
Figure 3: Origine des médicaments.....	5
Figure 4: Classification des formes pharmaceutiques.....	9
Figure 5: Les formes galéniques	13
Figure 6: Différentes voies d'administration des médicaments	14
Figure 7: Voies trans-muqueuses	16
Figure 8: Conservation des médicaments	20
Figure 9: Le conditionnement des médicaments.....	21
Figure 10: Acide ascorbique et benzoïque	23
Figure 11: Du matériau de départ au site d'administration.	24
Figure 12: Biotransformations	29
Figure 13: Interaction entre les médicaments et enzymes.....	34
Figure 14: Relation dose effet toxique	41
Figure 15: Les voies de pénétration.	42
Figure 16: Relation Toxicocinetique/Toxicodynamique.....	45
Figure 17: Devenir d'un toxique dans l'organisme	48
Figure 18: Les principales classes de principes actifs.....	52
Figure 19: Techniques d'extraction	53
Figure 20: L'organe utilise	55

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des médicaments	6
Tableau 2 : Le développement d'un médicament	8
Tableau 3 : Caractères généraux des voies parentérales.	15
Tableau 4: Caractères de la voie orale.	17
Tableau 5: Les différents types d'interactions médicamenteuses.....	33
Tableau 6: Les facteurs de variation	38
Tableau 7: Les différentes formes de toxicité.....	44

Chapitre I

Pharmacologie

1. Généralités

L'objet de la pharmacologie est d'étudier le devenir de médicament dans l'organisme depuis sa prise par le malade jusqu'à son effet thérapeutique puis son élimination. Le terme vient de Grec pharmakon, « médicament », et logos, « discours ». Alors la pharmacologie est la science des médicaments. C'est une science qui étudie les médicaments : leurs compositions, emplois, actions, éliminations et leurs toxicités.

2. Domaines de la pharmacie

➤ **Pharmacocinétique** : Etudie le sort des médicaments dans l'organisme, c'est-à-dire leur absorption, distribution, transformations et élimination.

➤ **Pharmacodynamique** : Etudie les effets des médicaments sur l'organisme, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables.

➤ **Pharmacothérapeutique** : L'emploi des médicaments pour traiter les maladies.

➤ **Pharmacovigilance** : Est consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments.....

➤ **Pharmaco-épidémiologie**:Médicaments et populations, discipline mettant en application les méthodes pour évaluer, sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments.

➤ **Pharmaco-économie** : Etude du prix des médicaments .

➤ **Pharmacogénétique** : Etude des gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments ou dans leurs effets.

3. Qu'est-ce qu'un médicament ?

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** (exemple : aspirine pour soulager les maux de tête) ou **préventives** (administration de vaccins) à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic** médical (produits de contrastes utilisés en radiologie) ou de **corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques (exemple : administration de soluté de réhydratation ect).

4. Composition d'un médicament : La substance de base qui sert à guérir s'appelle principe actif ou (drogue).Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients (**Fig.1**).

⇒ **Principe actif** : Est une substance qui rentre dans la composition d'un médicament et qui est responsable des effets thérapeutiques, mais aussi des effets indésirables de ce médicament. C'est le PA qui produit les effets pharmacodynamiques du médicament.

⇒ **L'excipient** : Est toute substance qui rentre dans la composition d'un médicament, mais sans avoir ni effets thérapeutiques ni effets secondaires; c'est une substance sans effets pharmacodynamiques. Est toute substance qui rentre dans la composition d'un médicament, mais sans avoir ni effets thérapeutiques ni effets secondaires; c'est une substance sans effets pharmacodynamiques.

Exemple : glucose, amidon, agglutinants etc.

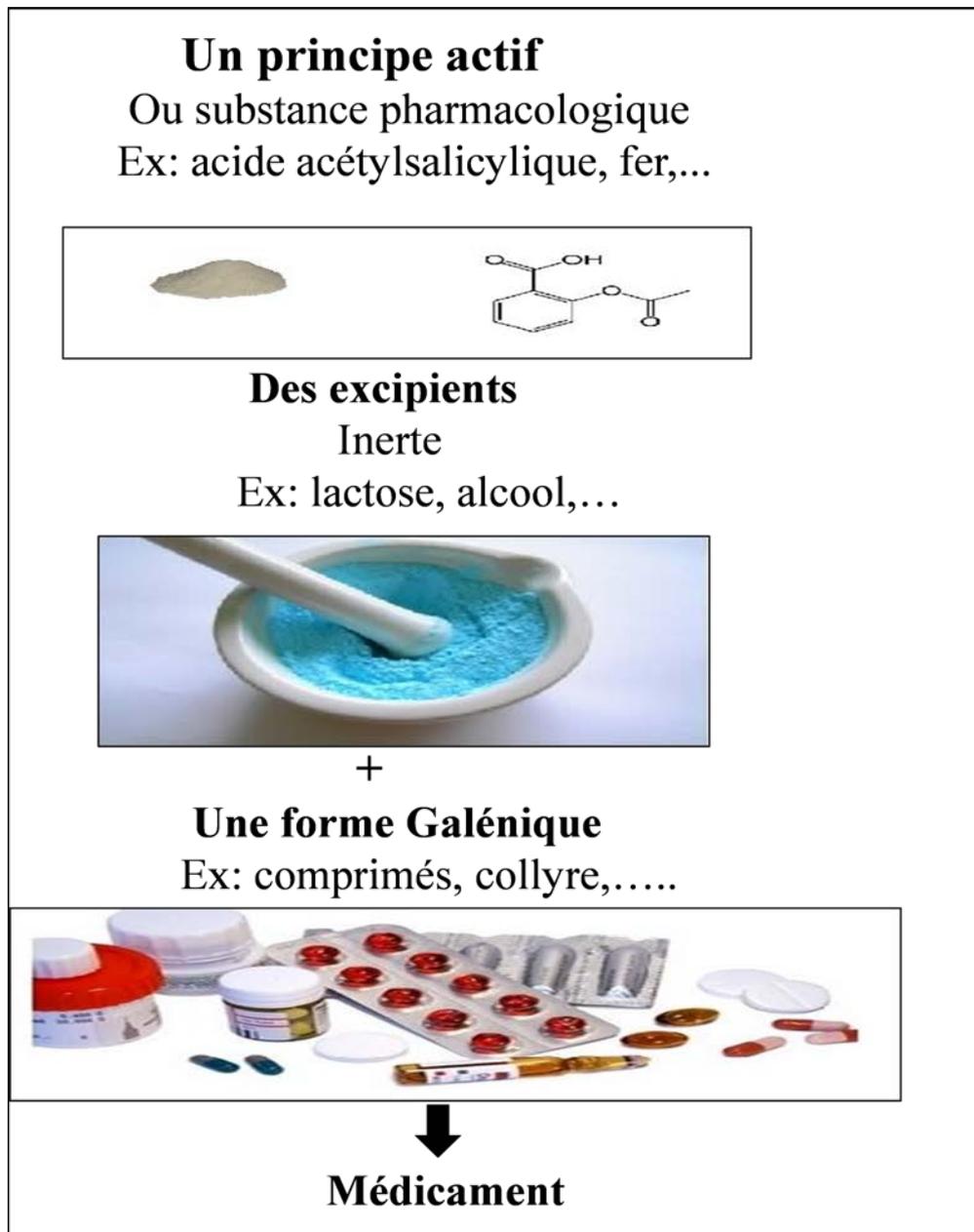


Figure 1 : Composition d'un médicament

5. Dénomination des médicaments (Fig.2) : Nous distinguons plusieurs noms pour un médicament :

- Le **nom chimique** qui correspond à la formule chimique ; exemple : acide acetyl salicylique.
- La **dénomination commune internationale** : aspirine .
- Les **noms commerciaux** : Aspegic*, Kardegic*, etc...

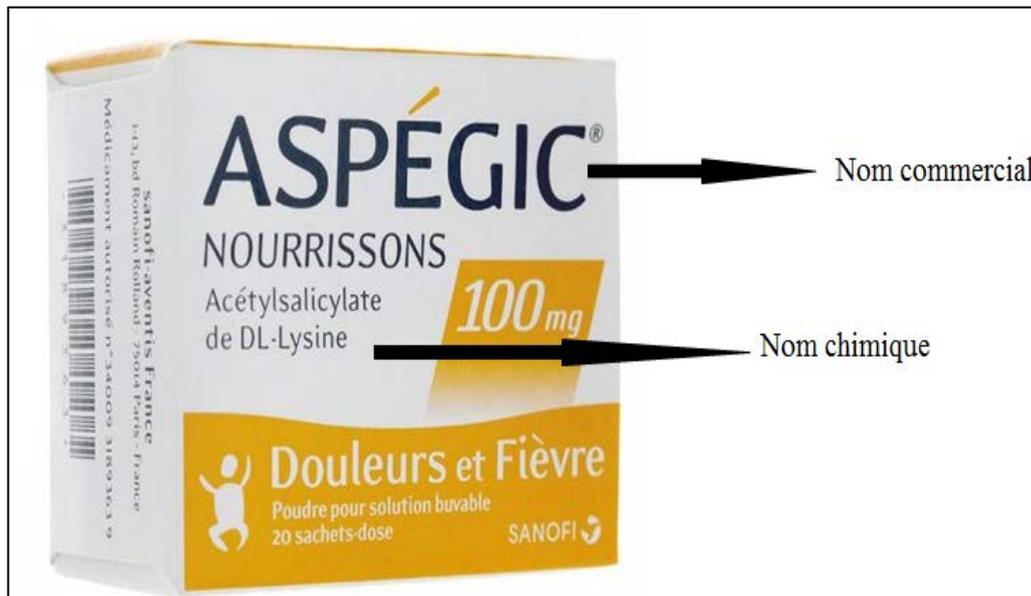


Figure 2 : Dénomination de l'aspirine

6. Différents types de médicaments.

a/ Médicaments magistraux : Un médicament magistral est préparé par le pharmacien à partir d'une formule rédigée par un médecin qu'au moment du besoin c'est-à-dire à la demande à cause de l'altération rapide, de mauvaise conservation.

Exemple : préparation médicamenteuse à usage dermatologique.

b/ Médicaments officinaux : Les médicaments officinaux sont préparés par le pharmacien à partir d'une formule inscrite sur un formulaire officiel. Ils sont de longue conservation 2, 3 ou 5 ans.

Exemple : Aspirine*.

Avant leur vente, ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché appelé A.M.M et cela après avoir vérifié leur efficacité, innocuité, toxicité, stabilité physico-chimique etc. A côté de ces A.M.M, ils existent des médicaments disposant d'une A.T.U (Autorisations temporaires d'utilisation).

c/ Médicaments essentiels: l'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini une liste de médicaments révisée régulièrement, indispensables au traitement des maladies les plus répandues et appelés pour cette raison « médicaments essentiels ». Elle comporte environ 220 principes actifs.

d/Allopathie : représente la thérapeutique traditionnelle.

e/ L'Homéopathie : emploie des préparations médicamenteuses utilisées à doses infinitésimales. Par exemple contre la fièvre, on emploiera un médicament qui provoque la fièvre.

7. Origines des médicaments

Les trois règnes de la nature (végétal, animal, minéral) fournissent des principes actifs susceptibles d'être transformés en médicaments.

7.1/ Origines naturelles : elle comprend l'origine végétale, animale et minérale (**Fig.3**).

a/Médicaments d'origine végétale: C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des « principes actifs » dans les recettes de « médecine traditionnelle » ou de façon systématique dans les extraits végétaux). Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- **Les alcaloïdes** (littéralement, « comme les alcalins ») ex : quinine, strychnine, émétine, morphine, papavérines, réserpines, etc. ;
- **Les gommes** ; ex. : mucilages laxatifs, gommes pour suspension (arabique, adragante)
- **Les glycosides** (ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques) ; ex. : digitoxine, digoxine.

b/Médicaments d'origine animale : Le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments.

- **Extrait du sang humain**. Ex. : fibrinogène et anti-hémophilique B (PPSB).....
- **Hormones polypeptidiques extractives**. Ex. : insulines, gonadotrophines.
- **Enzymes**. Ex. : trypsine, chymotrypsine, Kinases (urokinase, streptokinase).
- **Substances diverses obtenues par techniques de « génie génétique »**. Ex.: interféron, interleukines, insulines, hormones de croissances, etc.
- **Excipients pharmaceutiques**. Ex. : lanoline, axonge.

c/Médicaments d'origine minérale : Comme les sels de fer et de calcium, de chlorure de sodium (Na cl) ou de permanganate de potassium (KMNO₄), l'iode sont des médicaments importants.

7.2/ Origine chimique : **Médicaments d'origine synthétique** : La plupart des médicaments, actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse organique, réalisée par l'industrie pharmaceutique. Les progrès de la chimie moderne ont permis la synthèse de molécules complexes à moindre coût et surtout de nouveaux produits dans la plupart des grandes classes de médicaments.

Exemple Aspirine, paracétamol.

Ces produits de synthèse ont fortement contribué à mettre sur le marché des médicaments de plus en plus efficaces, actifs, mais de plus en plus dangereux.

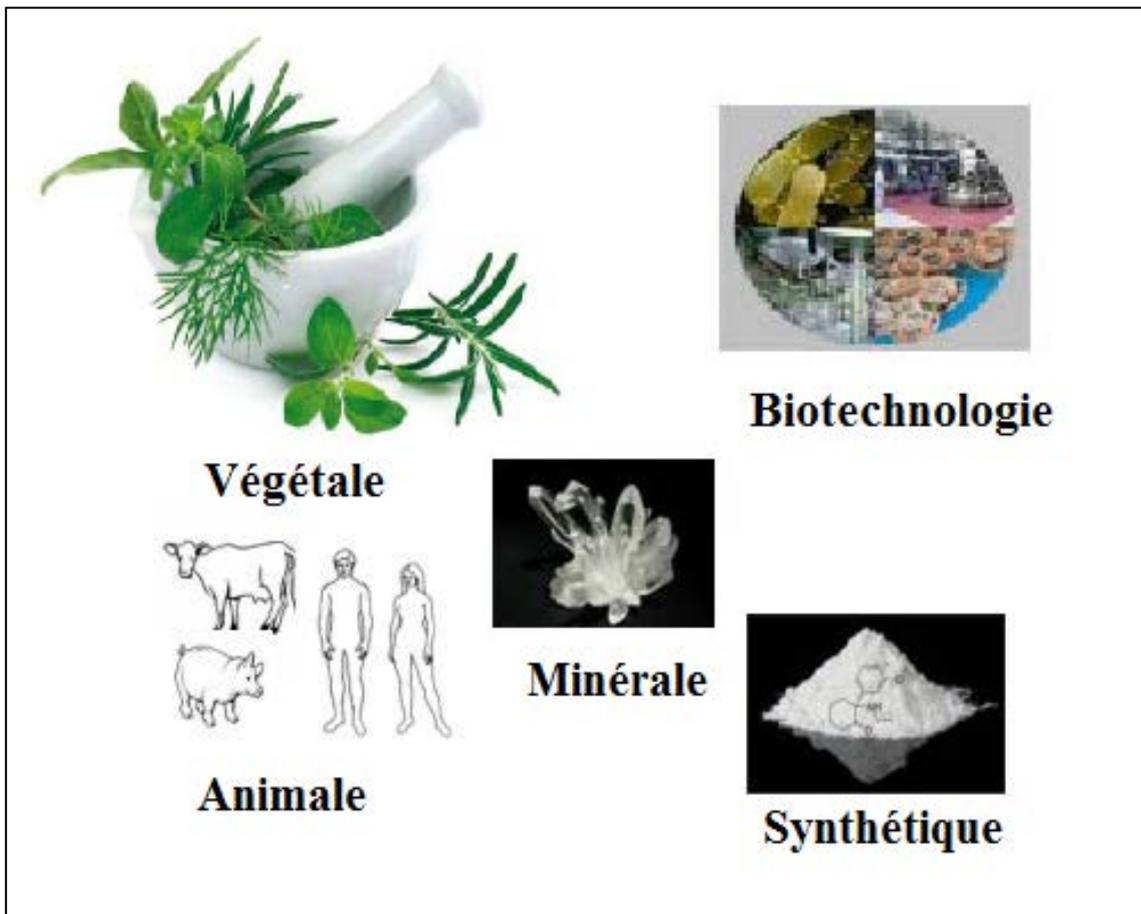


Figure 3 : Origine des médicaments

7.3/ Les nouvelles origines :

a/Origine biotechnologique ou biogénétique: Grâce à un ensemble de nouvelles techniques appelées « génie génétique » il a été possible d’isoler, de modifier ou de recombiner des gènes pour former des chromosomes hybrides qui vont conférer aux cellules qui les contiennent des propriétés nouvelles. La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d’obtenir de nouveaux médicaments : des hormones (hormones de croissance [GH], insulines dite « humanisée » ou modifiées « lispro »).

b/ Origine humaine : l’insuline humaine est fabriquée en laboratoire à partir de micro-organismes (bactérie ou levure). La fabrication de l’insuline humaine est d’ailleurs la première grande application des biotechnologies médicales.

8. Le classement des médicaments

Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention.

8.1/ Les médicaments non listés

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non. Il existe 2 catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens.

8.2/ Les médicaments listés

Liste I, Liste II, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérigène, mutagène....). Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé, en principe (**Tableau1**). Liste des stupéfiants, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

Tableau 1 : Classification des médicaments

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I	ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire « à renouveler X fois »	renouvelée jusqu'à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum ¹⁻²
Liste II	ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	limitée à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum ¹ (contraceptifs 3 mois)
Stupéfiants	ordonnance sécurisée ³	de 7 à 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	de 7 à 28 jours selon la prescription

9. Développement des médicaments

Le développement d'un médicament original de la molécule jusqu'à la commercialisation nécessite dix à quinze ans de recherche pour explorer tous les champs d'investigation, il se structure autour des différents phases (**tableau 2**).

9.1. Les essais précliniques : les essais pré cliniques permettent d'obtenir les éléments d'information nécessaire à la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme. On distingue :

- **La pharmacologie expérimentale :** permet la recherche d'activité pharmacologique qui se fait par le screening pharmacologie (criblage des molécules par des tests codifiés), la réponse biologique par établissement de courbe dose/effet et évaluation de la dose efficacité (DE50 ; qui inhibe l'apparition de 50 du symptôme de la pathologie expérimentale chez les animaux de laboratoire) .
- **La toxicologie expérimentale :** caractérise les essais de toxicité aigüe et chronique qui permettent d'évaluer la dose létale (DL50), essais de mutagénèse, cancérogénèse et des essais tératogénèse .qui sont recherchés.

9.2. Les essais cliniques : Il existe quatre phases d'évaluation distinctes les unes des autres et successives, dont chacune donne lieu à un essai clinique différent.

- **Phase I :** étude de l'évolution de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et analyse de la toxicité sur l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades (volontaires sains) ;
- **Phase II :** administration du médicament à un petit nombre de patients pour rechercher la plus petite dose efficace et observer des effets secondaires nocifs en utilisant différentes doses ;
- **Phase III :** comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) et/ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe). Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée. Les essais de phase III permettent également d'identifier les risques potentiels du nouveau médicament.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

➤ **Phase IV (Après la mise sur le marché)** : les essais sont réalisés une fois le médicament commercialisé. Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance.

Les essais cliniques nécessitent un avis favorable du Comité de protection des personnes et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Tableau 2 : Le développement d'un médicament.

PHASE	OBJECTIF	SUJETS	NOMBRE DE PARTICIPANTS
Préclinique	Collecter des informations sur l'efficacité, la toxicité et la métabolisation (pharmacocinétique)	Non-humains	Non applicable (études dites "in vitro" et "in vivo": en laboratoire, sur des cellules ou des animaux)
Phase I	Déterminer la dose thérapeutique (au delà de laquelle il y a des toxicités)	Volontaires sains	20-100
Phase II	Déterminer l'efficacité et la sécurité	Patients	100-300
Phase III	Déterminer l'efficacité, les bénéfices et la sécurité	Patients	1000-2000
Phase IV	Surveillance après commercialisation	Patients	Population à qui le médicament est prescrit

10. Formes pharmaceutiques

Les médicaments sont préparés par l'industrie pharmaceutique à partir de matières premières d'origines végétales, animales ou de produits réalisés par synthèse chimique : tous ces médicaments prennent alors le nom de spécialités pharmaceutiques. Le choix de la forme pharmaceutique (forme galénique) c'est-à-dire la manière dont sera présenté le médicament (**Fig.4**).

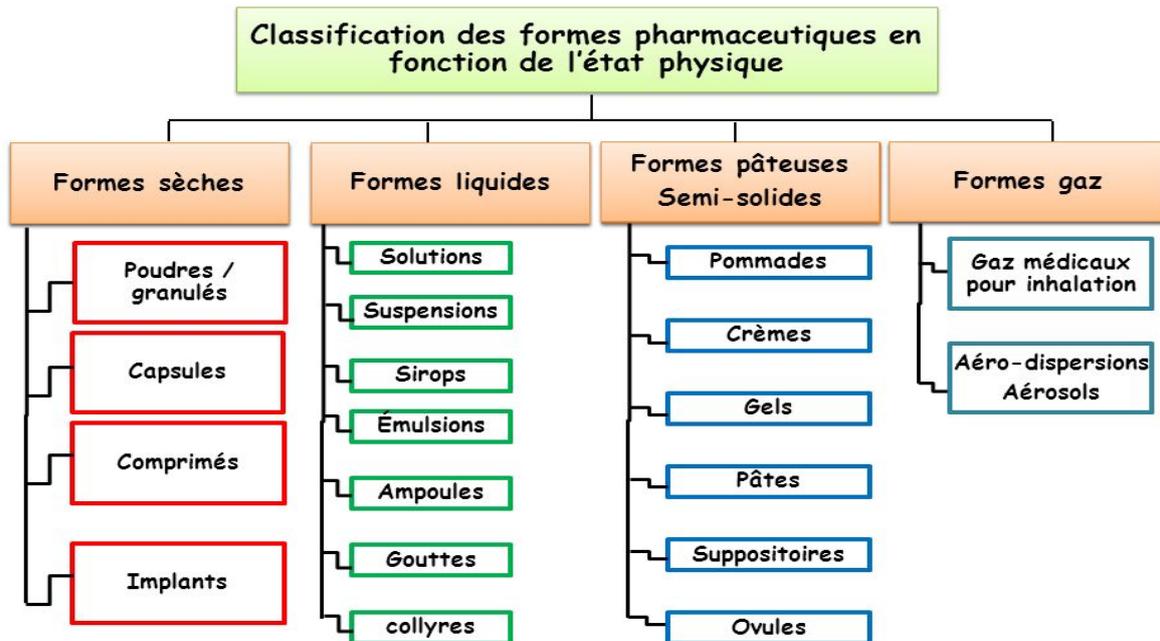


Figure 4 : Classification des formes pharmaceutiques.

10.1/ Définition :

La forme pharmaceutique signifie toute forme médicamenteuse sous laquelle sera présenté le médicament (**Fig.5**). Elle tient compte à la fois du malade et de la nature du principe actif employé. Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies. Ils peuvent être. Toute voie a des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients.

10.2/ Les Médicaments solides :

10.2.1/voie orale :

a/ Les comprimés : ce sont des médicaments de consistance solide obtenus par compression et agglomération d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses. Dans la plupart des cas, les comprimés sont destinés à être pris par voie orale.

Ils présentent de nombreux avantages : emploi facile, conservation meilleures, dosage précis par unité, grande quantité de principes actifs sous un faible volume.

Il existe plusieurs types de comprimés :

- Les comprimés à libération accélérée : ont un principe actif qui se libère plus vite. Ce sont des comprimés effervescents.
- Les comprimés à libération ralentie : comprimés à doubles noyaux ont ainsi une action prolongée.
- Comprimés sublinguaux : mis sous la langue, permettent une absorption perlinguale du médicament et évitant l'action des sucs digestifs.
- Les comprimés enrobés : sont recouvert de couches protectrices qui permettent l'action du médicament à un niveau bien déterminé du tube digestif. Les dragées sont des comprimés enrobés de sucre.

10.2.2/ Capsules et les gélules : ce sont des enveloppes sphériques ou ovales, en gélatine ou en gluten destinées à la voie orale et contiennent des substances à odeurs et saveur désagréables. Il existe aussi des capsules vaginales et rectales.

10.2.3/ Les Pilules : ce sont des médicaments de forme sphérique et de consistance ferme destinées à être avalées sans séjourner dans la bouche. Leur poids varie entre 0.10 et 0.50 gramme.

10.2.4/ Les Granulés : ce sont de petites pilules pesant 5 à 6 centigrammes et qui renferment des substances très actives (granulés de digitaline). Ils renferment chacun 0.1 mg ou 1 mg de substance active.

10.2.5/ Les Cachets : utilisation rare, ils sont constitués par deux cupules de pain azyme qui s'emboîtent et à l'intérieur desquels se trouve le médicament.

10.2.6/ Les Tablettes et pastilles : ce sont des saccharures de consistances solide destinées à être sucées, elles ne contiennent que des substances d'odeurs et saveurs agréables.

10.3/ Médicaments sous forme liquide:

a/ Eaux distillées : la distillation consiste à chauffer un liquide pour le transformer en vapeurs, puis à ramener ces vapeurs à l'état liquide par refroidissement. Les médicaments obtenus par distillation sont les eaux distillées et les essences.

Les eaux distillées sont préparées à partir de l'eau potable (ni parasite ni toxique). On

distingue l'eau distillée simple et l'eau bi distillée ; distillée deux fois pour être mise en solution.

b/ Les Alcoolats : sont des médicaments obtenus par macération puis distillation de l'alcool sur une ou plusieurs substances médicamenteuses fraîches ou sèches préalablement divisées.

c/ Les Essences ou huiles volatiles : ce sont des liquides renfermant les principes volatils contenus dans les fleurs, les sommités fleuries et les fruits. La plupart des essences sont extraites par distillation (essence d'anis, cannelle, citron, lavande etc.).

d/ Les Huiles médicinales : on utilise l'huile d'olive neutralisée, de ricin, ou de foie de morue auxquelles on leur ajoute un principe actif. Exemple huile camphrée utilisée en friction sur la peau pour les douleurs rhumatismales.

e/ Les Sirops : ce sont des préparations aqueuses de saveur sucrée et de consistance visqueuse doivent être conservés dans un endroit frais dans des bouteilles bien bouchées. Les sirops sont administrés par voie orale tels quels ; 1 cuillère à soupe contient 20 grammes de sirop ; 1 cuillère à dessert contient 12 grammes de sirop ; 1 cuillère à café contient 6 grammes de sirop.

f/Les Potions : ce sont des préparations liquides magistrales aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses, que l'on administre par cuillerées.

g/Teinture d'opium : est un stupéfiant préparé par dissolution de l'extrait d'opium dans l'alcool à 70°. On l'utilise comme sédatif dans les affections douloureuses.

h/Les Tisanes : ce sont des médicaments magistraux peu chargés en principes actifs et préparés avec de l'eau sucrée ou non destinés à servir de boisson habituelle aux malades ou de véhicule pour diverses substances médicamenteuses. On les prépare soit par (infusion, digestion, décoction) au moment du besoin à cause de leur altération rapide.

i/Les Solutés injectables : ce sont des solutions, suspensions ou émulsions stériles destinées à être introduites dans l'organisme par voie parentérale.

10.4/ Médicaments destinés à être appliqués sur les muqueuses :

a/Les Collyres : médicaments généralement liquides (ou parfois sous forme de pommade ou de gel liquide). Ils sont destinés aux traitements des affections des yeux. On distingue les collyres aqueux et huileux.

b/Gouttes Nasales : destinées à être pulvérisée au moyen d'un flacon pulvérisateur ou suspension directement dans le nez pour le traitement des affections nasales.

c/Gouttes Auriculaires : médicaments destinés à être administrés goutte à goutte dans les oreilles.

d/Collutoires : ce sont des médicaments liquides destinés à être appliqués sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge.

e/Les Gargarismes : préparations aqueuses destinées au lavage de la bouche et de la gorge, ils ne doivent pas être avalées.

f/Bain de Bouche : préparations aqueuses destinées pour le lavage de la bouche ou pour le traitement des affections buccales.

g/Les Aérosols : ce sont des suspensions dans l'air de très fines gouttelettes liquides utilisées à l'aide d'appareils « générateur d'aérosol » médicamenteux.

h/ Fumigations : sont constitués par des gaz (ou des vapeurs) répandus dans l'atmosphère ou dirigés sur une partie malade. Elles sont de plusieurs sortes :

- ✓ Celles qui ont pour but de saturer l'atmosphère de vapeurs ;
- ✓ Celles qui ont une action médicamenteuse (antiseptique des voies respiratoires) ;
- ✓ Celles qui ont pour but la désinfection des locaux.

10.5/ Médicaments réservés à l'usage interne :

10.5.1/ Forme solide pour l'usage interne :

A) Les comprimés vaginaux : peuvent atteindre 3 grammes destinés au traitement des affections vaginales et administrés par voie vaginale exclusive.

B) Les implants ou pellets : sont des comprimés stériles que l'on place sous la peau, ou des marqueurs radio-opaques pour l'exploration du tube digestif.

10.5.2/Forme molle :

A') Les Suppositoires : médicaments de consistance solide ou molle, de forme conique ou ovoïde destinés à être introduits dans le rectum.

B') Les Ovules : médicaments de consistance molle possèdent une forme facilitant leur introduction dans le vagin.

10.6/ Médicaments destinés à l'usage externe :

10.6.1 /Les Pommades : médicaments de consistance molle destinés à être appliqués sur la peau pour une action locale, ou si le médicament traverse la barrière cutanée, pour une action générale.

10.6.2/Les Liniments : médicaments de consistance molle ou liquide, contenant un lubrifiant (huile ou savon) destinés à être appliqués sur la peau.

10.6.3/Les Lotions : médicaments aqueux destinés à être appliqués sur la peau ou les muqueuses.

10.6.4/Crèmes : médicaments de consistance molle un peu plus que les pommades destinés à être appliqués sur la peau (crème de beauté).

10.6.5/Cérats : pommade à base de cire pour les soins du visage.

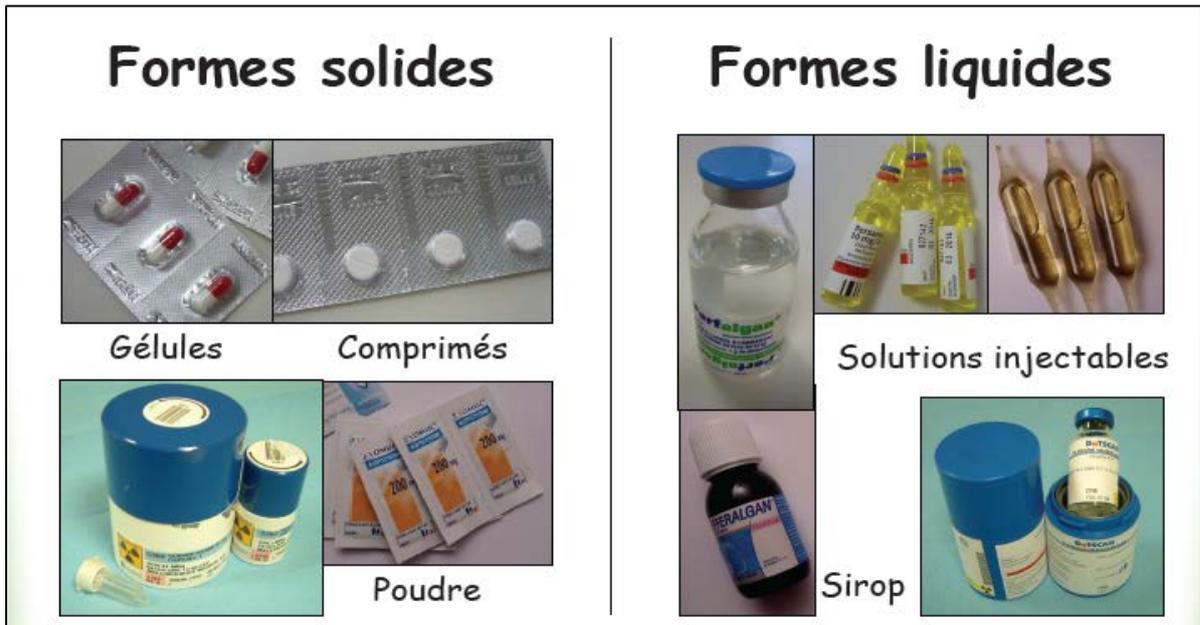
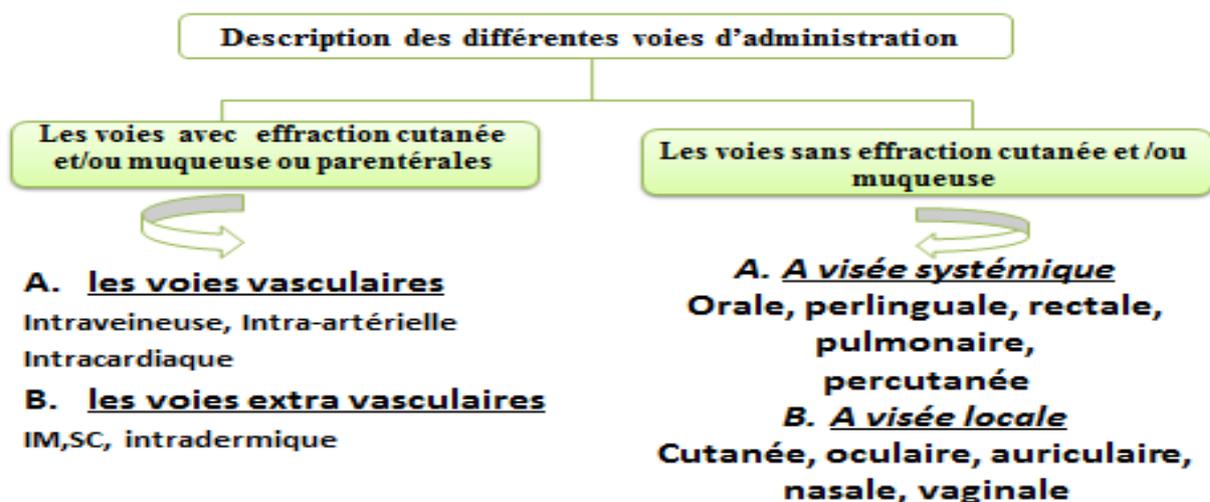


Figure 5 : Les formes galéniques

11. Les voies d'administrations

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme. Les voies d'administration sont classées en fonction : du site d'administration, de l'effraction de la peau et/ou des muqueuses et de l'utilisation par voie générale (systémique) ou local.



On distingue les voies d'administrations **directes** et **indirectes** (Fig.6).

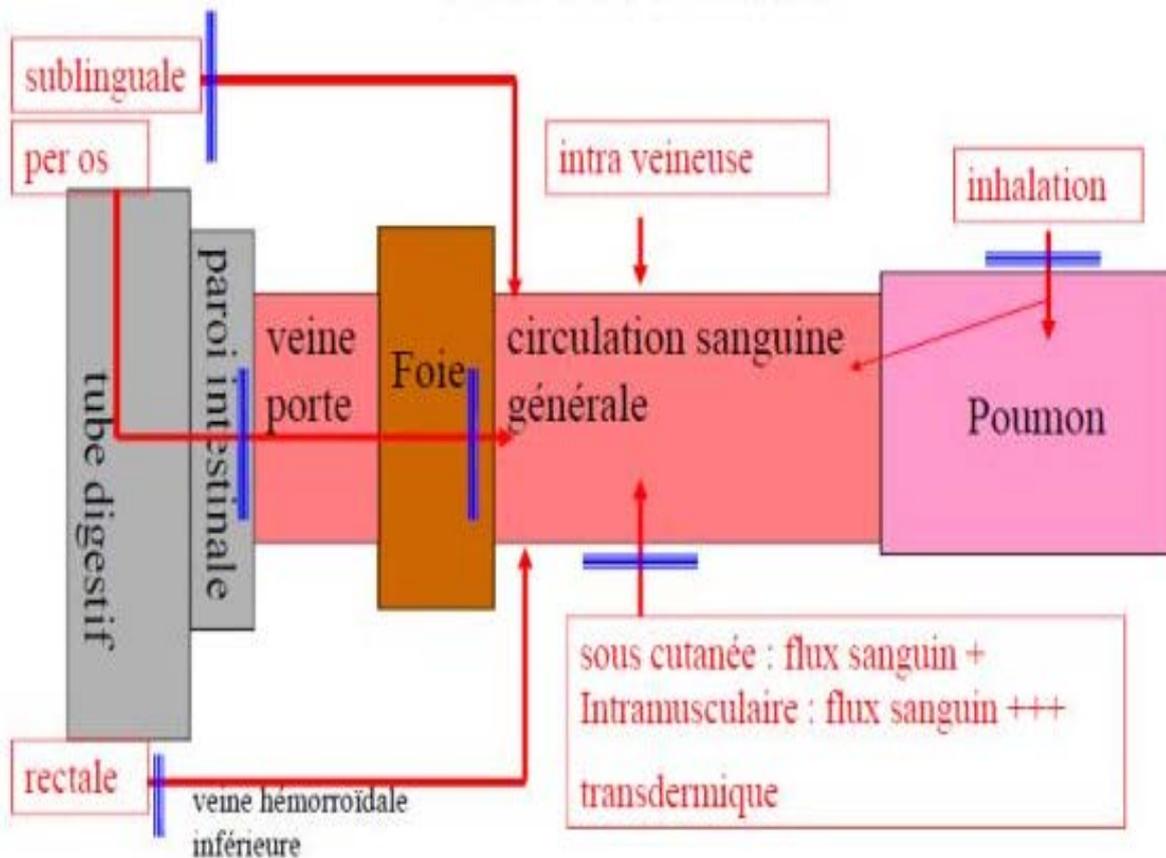


Figure 6: Différentes voies d'administrations des médicaments

A/ Voies d'administrations directes : Elles concernent tous les médicaments destinés à être administrés directement à l'organisme par voies injectables. Il existe plusieurs voies d'administrations qui ont toutes des avantages et des inconvénients. L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe.

Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme c'est le cas des voies intraveineuses, intramusculaires, sous cutané etc. Elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (administration par voie orale, application sur la peau).

A.1. La Voie Parentérale ou voie IV / IM : c'est la voie la plus directe car elle met directement en contact le médicament avec le sang et éviter le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsion, suspension) ou solides (les implants).

Tableau 3 : Caractères généraux des voies parentérales.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Effet rapide - Passage immédiat dans l'organisme - Pas de 1^{er} passage hépatique - Pas de contact avec les sucs digestifs - Voie utilisée en cas d'inconscience, coma - Utilisée lors de vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> - Le matériel d'injection est à titre personnel pour chaque patient. - Risque infectieux très important - Cette voie est irréversible en cas d'erreur - Peut-être douloureuse

A.1.1/ Voie Intraveineuse : L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants. C'est la voie d'urgence (aiguille à biseau court) ce qui permet l'obtention d'effets presque immédiats (environ 15 secondes). On peut administrer par cette voie que des solutions aqueuses ou d'émulsions jamais de solutions huileuses ou à effet retard comme la Bipenicilline, Extencilline, Biclinicilline etc.

A.1.2/ Voie Intramusculaire : l'injection IM se fait dans le quart supéro-externe de la fesse pour éviter de toucher le nerf sciatique ; permet d'injecter des préparations douloureuses en particulier les solutions et suspensions huileuses.

A.1.3/ Voie sous-cutanée : par cette voie, on administre surtout des médicaments en solution aqueuse isotonique en administration sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse), avec une aiguille à biseau court. L'injection SC est assez douloureuse en raison de l'innervation sensible abondante de la peau. Les médicaments administrés par cette voie sont surtout des hormones.

A.1.4/ Voie intracardiaque : l'injection se fait directement dans le muscle cardiaque. Seul le médecin est habilité à la pratiquée en cas d'arrêt cardiaque.

A.1.5/ Voie intrarachidienne : est utilisée chaque fois qu'il est nécessaire d'obtenir une action locale (méningite). Cette voie est utilisée lors d'anesthésié rachidienne.

A.1. 6/ Voie Epidurale : administration dans la dure-mère permet de réaliser l'anesthésié de la région du petit bassin et des membres inférieurs.

A.1.7/Voie intra-artérielle (IA) : administration dans une artère. C'est une voie d'exception car elle est dangereuse (risque d'hémorragie, risque de gangrène).

A.1.8/Voie intra Pleurale: pour le traitement d'infection locale (pulmonaire).

A.1.9/Voie intradermique: elle est employée pour la réalisation de tests comme l'intradermo-réaction à la tuberculine qui permet de déceler un contact avec le bacille tuberculeux.

A.1. 10/ Voie intra articulaire : pour l'infiltration locale de médicaments dans certaines maladies rhumatismales. Exemple : administration de corticoïdes par voie intra articulaire.

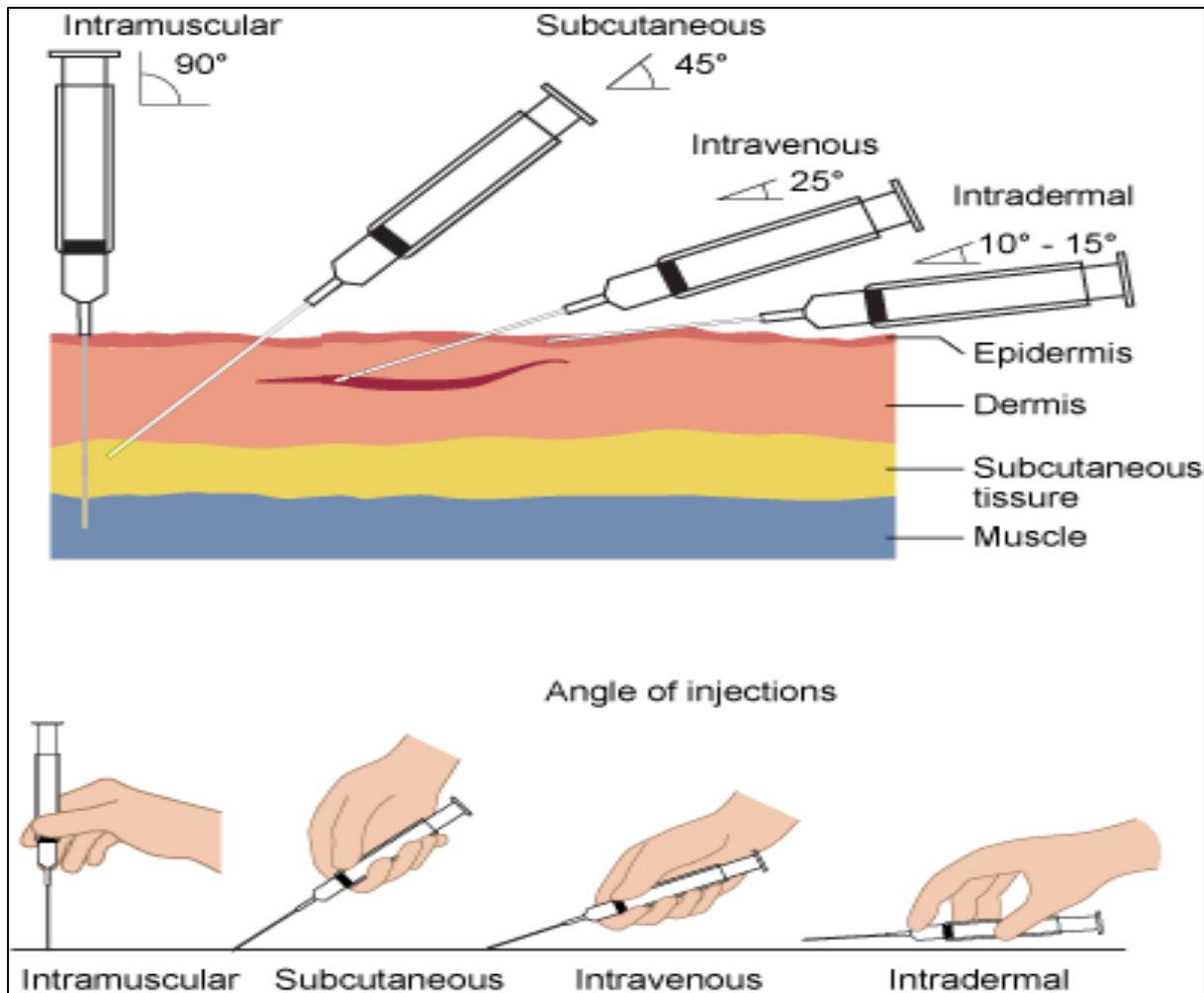


Figure 7 :Voies transmuqueuses

B/ Les voies indirectes ou transmuqueuses : quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (les voies transmuqueuses) (**Fig.7**). Les principales voies indirectes sont : La voie orale, la voie rectale et la voie transdermique...

B.1/ La voie orale (peros) :

C'est la voie la plus utilisée, elle consiste à l'introduction du médicament par la bouche, pour passer à l'estomac puis à l'intestin grêle où se situent les microvillosités de résorption. Une fois absorbé le principe actif est transporté par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Le principe actif peut subir une biotransformation pré-systémique à trois niveaux :

- Au niveau de la lumière gastro-intestinale par des enzymes ou des bactéries de la flore intestinale.
- Au niveau de la paroi intestinale (par les cellules intestinales ou entérocytes).
- Au niveau hépatique par les enzymes des hépatocytes (premier passage hépatique).

Tableau 4: Caractères de la voie orale.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Facile à utiliser • La mieux supportée • La mieux acceptée • Economique • Réversible en cas d'erreur • Le risque infectieux est minime • Possibilité de lavage gastrique en cas d'intoxication 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'altération des PA par contact avec les sécrétions du tube digestif, contenant des enzymes ou des bactéries de dégradation: Exemples : L'insuline est dégradé par la peptidase, l'héparine par l'hydrolase, • Problème de flaveur des médicaments (goût et odeur). • Impossibilité d'usage en cas de vomissements ou de coma. • La voie orale facilite l'automédication. • Difficultés à avaler pour certains patients (sujets âgés...). • Variation interindividuel du pH. • Interaction avec les substances alimentaires ou avec d'autres médicaments. • Premier passage hépatique (biodisponibilité variable).

B.2/ La Voie Perlinguale : elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher de la bouche, et de la face interne des joues. On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granulés (homéopathie). C'est une voie d'administration rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale sans passer par le foie.

B.3/ Voie Rectale : les médicaments administrés par cette voie sont des suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local (hémorroïdes, rectites, constipation) ou une action générale. Les lavements sont maintenant relativement peu utilisés.

Avantages : le médicament ne subit ni l'action des enzymes digestives ni celle de l'acide chlorhydrique gastrique donc pas de nausées. Ce pendant les bactéries du colon peuvent détruire certains produits comme la pénicilline par exemple. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson.

Inconvénients : on ne peut pas administrer par cette voie des produits irritants pouvant ulcérer la muqueuse rectale. Elle ne permet pas d'éviter la barrière hépatique car la résorption s'effectue par les veines hémorroïdales supérieures qui aboutissent à la veine porte. La biodisponibilité variable selon l'individu.

B.4/ Voie Vaginale : on utilise par cette voie les ovules, et les comprimés vaginaux ou ovules secs, les mousses et les capsules vaginales. Ces médicaments sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale présente une faible perméabilité.

B.5/ Voie Nasale : on l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (pommades, solutions, poudres).

B.6/ Voie Oculaire : la fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques).

B.7/ Voie Pulmonaire : l'arbre pulmonaire qui a une surface importante chez l'homme adulte et une grande vascularisation, permet une absorption rapide des médicaments. On peut administrer un grand nombre de médicaments (sulfamides, antibiotiques etc.) Grâce aux aérosols, brouillard de fines particules médicamenteuses.

B.8/Voie Cutanée : l'action sera locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle sera générale si les composants traversent la barrière cutanée. Dans le cas contraire (lésion, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante. Les formes d'administration par voie percutanée sont les pommades, les lotions, les patchs ; permettant une durée d'action régulière et prolongée.

Avantages: on peut avoir une action locale sans avoir besoin d'une administration générale

Inconvénients : Absorption irrégulière, le risque allergique par cette voie est important. On peut avoir des effets secondaires généraux (notamment chez les jeunes enfants)

C. Les critères de choix de la voie d'administration :

- Critères cliniques : Notion d'urgence et pathologies non urgentes
- Critères pharmacologiques : Si le PA est détruit par le suc digestif (insuline) ou non résorbés par le tractus digestif, il devra être administré en parentéral
- Critères physiopathologiques : L'âge et les pathologies associées.

Chapitre II

Conservation et conditionnement des médicaments

1. Conservation des médicaments :

La conservation doit être assurée pendant tout le temps prévu pour l'utilisation des médicaments. Lors de la demande de mise sur le marché d'un médicament il est indispensable d'étudier sa stabilité afin de déterminer les conditions et la durée de conservation.

1.1. Mise en évidence des altérations :

➤ Observation des signes visibles : modification des caractères organoleptiques (changement de couleur, d'odeur, de saveur, de consistance), précipitation ou trouble dans une solution ou encore un dégagement gazeux suspect.

➤ Contrôles physiques, chimiques et microbiologiques : On met en œuvre tous ces contrôles pour repérer d'éventuelles altérations.

1.2. Causes d'altération des médicaments :

➤ Influence des agents physiques : chaleur et lumière (décomposition, altération).

➤ Influence des agents chimiques : air (oxydation = déliquescence, effervescence), incompatibilité lors de mélange en milieu liquide.

➤ Influence des agents biologiques : insectes, bactéries (microorganismes), enzymes. Présentation des résultats de stabilité et de conservation sur le PA et sur la forme pharmaceutique (stabilité sur plusieurs années), essais de différentes températures et conditions d'hygrométrie → date de péremption ou date limite d'utilisation.

1.3. Détermination de la date de péremption :

➤ **Vérification sur le principe actif** : vérifier l'action des acides, des bases, des agents oxydants, sur le principe actif, à température ambiante et à différentes températures plus élevées.

➤ **Vérification sur la forme pharmaceutique** : pratique une étude de vieillissement accéléré montrant la résistance des principes actifs à différents agents de dégradation ceci permettant de déterminer la date de péremption adéquate.



1.4. Méthodes de conservation (Fig.8)

- **Contre les agents physiques** : à l'abri de la lumière, verre coloré, gélule, comprimé enrobé, conditionnement unitaire opaque.
- **Contre les agents chimiques** : produits à l'abri de l'humidité (comprimé effervescent).
- **Contre les agents biologiques** : stérilisation ou utilisation de conservateurs (contre les microorganismes).



Figure 8 : Conservation des médicaments.

1.5. Conditionnement des médicaments (Fig.9):

On distingue le conditionnement primaire qui est directement en contact avec le médicament et le conditionnement secondaire qui le protège et sur lequel figure les renseignements obligatoires. Le conditionnement doit protéger le médicament et doit faciliter sa distribution et son administration. Il doit être sécurisant et il doit porter un étiquetage conforme à la réglementation en vigueur.

a . Conditionnement primaire : en contact direct avec le médicament et inscriptions réglementaires :

- Protection du médicament,
- Rôle fonctionnel, facilitant l'emploi du produit,
- Rôle d'identification et d'information grâce aux inscriptions qu'il comporte
- Matériaux utilisés : verre (ampoule, flacon-seringue, ...), aluminium (blister, aérosol, tube, ...), plastique.
- Ampoule pour préparation injectable : ampoule col large.

b. Conditionnement secondaire : Elément contenant le conditionnement primaire (emballage extérieur).

- Sans contact direct avec la forme pharmaceutique.
- Le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée.
- Renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères, compte-goutte...) emballage extérieur.

Le conditionnement est en verre (ampoule, flacon), en matières plastiques, en aluminium (conditionnement des pommades), ou en complexe aluminium-polyéthylène (conditionnement unitaire des comprimés et suppositoires).



Figure 9 : Le conditionnement des médicaments.

1.6. Contrôle des médicaments

- Contrôle des médicaments magistraux ou officinaux : contrôle des matières premières (établissements pharmaceutiques).
- Contrôle dans l'industrie pharmaceutique :
- Contrôle des matières premières et des produits finis, conditionnement (à tous les stades).
- Notion de lot : numéro de lot, libération des lots.

2. Rôle:

a. Rôle de protection: Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre:

- Les agressions extérieures: Humidité, lumière, air,
- Contaminations biologiques.
- Dommages physiques et contrefaçons

b. Rôle fonctionnel:

- Faciliter l'emploi de Seringue graduée en unité de masse corporelle, Calendrier, Stylos injecteurs d'insuline.
- Intervenir dans son efficacité: Masque naso-buccal.
- Augmenter la sécurité de son utilisation. « Conditionnement à sécurité enfant »(presser et tourner), Dispositifs de fermeture inviolable.

c. Rôle d'identification et d'information:

- Etiquetage : nom commercial, DCI, dosage, voie d'administration, n lot, DDF,DDP...
- Notice: indications, effets indésirables, mode d'emploi, précautions à prendre.

3. Critères de qualité des matériaux et articles d'emballage

- Résistance physique suffisante.
- Imperméabilité aux constituants du médicament.
- Imperméabilité aux agents extérieurs.
- Inertie chimique vis-à-vis du contenu et Innocuité absolue
- L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels (moulage à chaud, thermosoudage, ...).
- Le prix de revient doit être relativement bas.

4. Les conservateurs :

A) **Leur utilisation :** La plupart d'entre eux appartiennent au domaine alimentaire et depuis 1993 la Pharmacopée Française ne propose plus de liste de conservateurs car c'est la réglementation européenne qui s'applique. L'utilisation de conservateurs doit être justifiée quant à leur utilité et leur efficacité. Les conservateurs peuvent être contrôlables dans le produit fini, leur innocuité doit être démontrée et ils doivent être mentionnés sur l'emballage.

B) Différentes catégories (Fig.10):

a) **Les antis oxydants :** On ne doit pas avoir recours à ces produits sans avoir prouvé que leur emploi ne peut être évité. Leur efficacité dépend de leur nature, de leur concentration, du niveau d'incorporation dans la fabrication, de la nature du récipient et de la formulation.

Exemple : acide ascorbique, tocophérols, ...

b) **Les antis microbiens :** Leur efficacité dépend du type de conditionnement et la Pharmacopée Européenne préconise des tests d'efficacité et oblige à mentionner les conditions de conservation sur l'emballage. On utilisera surtout des substances acides car un Ph bas empêche le développement des microorganismes.

Exemple : acide propionique, acide benzoïque, ...



Figure 10: acide ascorbique et benzoïque.

5. Essais des matériaux de conditionnement (Fig .11)

Il en existe un très grand nombre et il n'est pas possible d'énumérer tous ceux qui s'appliquent à des cas particuliers.

- **Identification** : Les éléments minéraux peuvent être identifiés et dosés après calcination. Certains adjuvants organiques peuvent être extraits avec de l'eau pure, acide ou alcaline ou des solvants organiques tels que l'hexane, le benzène, le chloroforme ou l'acétone. Les substances extraites peuvent être identifiées par spectrographie ultraviolette ou infrarouge ou par une méthode chromatographique sur couche mince ou en phase gazeuse.
- **Essais mécaniques** : Ces essais peuvent être appliqués, soit aux matériaux eux-mêmes, soit aux récipients terminés. À titre d'exemple, on peut citer : Un essai plus spécifiquement pharmaceutique est l'essai de piqure pour les fermetures des récipients pour préparations injectables.
- **Essais de transparence** : Contrôler la limpidité et la bonne conservation du contenu. Dans d'autres cas, le conditionnement doit protéger le médicament contre les rayonnements néfastes.

- **Essais de perméabilité** : La perméabilité aux gaz (ou vapeurs) d'une paroi en matière plastique est un phénomène physicochimique assez complexe.
- **Essais de résistance chimique** : Les récipients et les bouchons doivent être chimiquement inertes. Les essais de résistance chimique peuvent être faits soit avec de l'eau, soit avec les divers liquides qui doivent être placés dans le récipient.
- **Essais d'innocuité** : La pharmacopée décrit un essai de tolérance locale par implantation chez le lapin et un mode d'étude de la cytotoxicité des matériaux sur culture de cellules fibroblastiques.
- **Essais de conservation** (Essais climatiques et essais de vieillissement accéléré).
Pour ces essais on applique des variations de température, de pression, d'éclairage et d'humidité pendant des temps relativement longs. Après, on vérifie que les qualités d'origine se sont bien conservées.

Ces essais vont permettre au galéniste de choisir le matériau de conditionnement adéquat.

La Pharmacopée Européenne consacre une partie des méthodes générales aux matériaux et aux récipients.

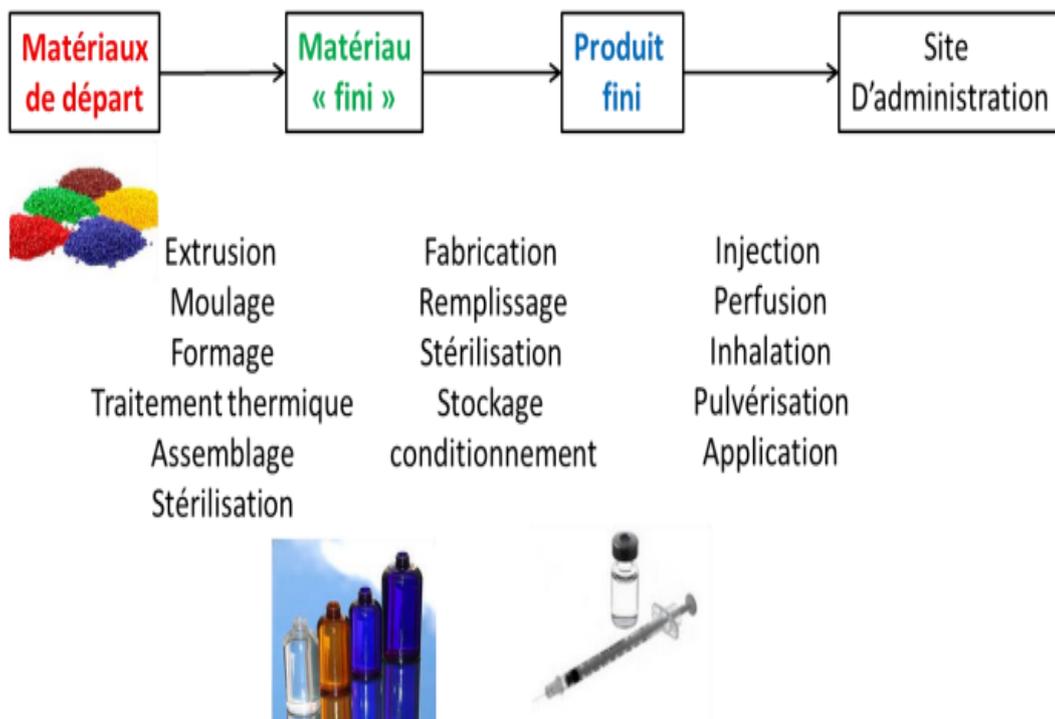


Figure 11 : Du matériau de départ au site d'administration.

Chapitre III

Pharmacocinétique

C'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.

La pharmacocinétique est constituée de quatre étapes :ADME

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

Le médicament est administré par différentes voies, il va être absorbé pour aller dans le sang. Le sang le distribue jusqu'à ses sites récepteurs où il réalise son effet pharmacologique ou un effet toxique pour être ensuite métabolisé puis éliminé.

1-Absorption:

L'absorption c'est le passage des médicaments dans le sang et la lymphe, se caractérise par la biodisponibilité qui est la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

A-Facteurs influençant l'absorption d'un médicament :

- **Les propriétés physico chimiques et les caractéristiques des médicaments:** Masse molaire ou le poids moléculaire: La diffusion d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire (une molécule de petite taille diffusera plus facilement qu'une molécule de grande taille).
- **Hydro/Liposolubilité :** Un médicament doit avoir une certaine hydrosolubilité car le contenu digestif est essentiellement aqueux et une certaine liposolubilité pour pouvoir traverser les membranes lipidiques, donc un état d'équilibre doit exister entre l'hydrosolubilité et la liposolubilité.
- **Etat d'ionisation :** La plus part des médicaments sont des acides ou des bases faibles.

Ces médicaments existent donc sous 2 formes, ionisées et non ionisée, seule cette dernière franchit les membranes. La concentration de la forme non ionique dépend du pKa du médicament et du pH du milieu dans lequel il se trouve :

- Acide faible : $AH \leftrightarrow A^- + H^+$ donc pH basique
- Base faible : $B + H^+ \leftrightarrow BH^+$ donc pH acide
- Forme non ionisée liposolubles : diffuse à travers les membranes cellulaires,
- Forme ionisée hydrosolubles est non diffusibles.

➤ **La forme galénique du médicament** : La galénique joue un rôle important dans les différentes phases.

B-passage des médicaments : le médicament passe à travers les membranes par

- Voie inter cellulaire: les petites molécules passent entre les cellule. (Epithéliums lâches).
- Voie intra cellulaire: la molécule devra traverser la cellule (passage successif des 2 membranes).
- Barrière hémato encéphalique: passage obligatoire au travers des membranes des capillaires cérébraux pour rejoindre le SNC.Placenta: barrière peu efficace.

C- Mécanismes de diffusion

C.1.Diffusion passive

Diffusion de la substance dans le sens du gradient de concentration.la vitesse nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre obéit à la loi de Fick :

$$V = \frac{D \times S \times K_s \times (C_e - C_i)}{a}$$

D : coefficient de diffusion à l'intérieur de la membrane / a : épaisseur de la membrane

Ks : coefficient de partage S : surface de la membrane

Ce- Ci : différence de concentration de part et d'autre de la membrane

C.2.Diffusion active

Se fait par l'intermédiaire de transporteurs actifs au niveau de la membrane biologique. Mais la diffusion active est limitée par un phénomène de saturation : quand tous les transporteurs sont saturés il n'y a plus de possibilité de pénétration du médicament dans la cellule ce qui peut être positif ou négatif.

D-Biodisponibilité (Absolue, Relative, Bioéquivalence)

La biodisponibilité est la part de la quantité administrée du Médicament qui parvient au compartiment central et la vitesse à laquelle elle y parvient.

- Par Voie IV absorption immédiate et totale :Biodisponibilité : 100%
- Par Voie orale absorption non immédiate et potentiellement partielle : Biodisponibilité de 0 à 100%.
- Deux substances sont dites bioéquivalentes si elles ont la même biodisponibilité.

Pour comparer la biodisponibilité d'un Médicament par une voie d'administration par rapport à celle en IV.

On établit une courbe des concentration de Médicament dans le sang en fonction du temps pour les 2 voies d'administration. AUC désigne l'aire sous la courbe. On effectue alors le rapport des 2 AUC :

- **Biodisponibilité absolue (F) voie orale :** $(F) = AUC_{\text{Orale}} / AUC_{\text{IV}}$ pour une même dose administrée pour les deux voies. Si l'identité des doses pour les deux voies n'a pas été possible : $(F) = AUC_{\text{Orale}} \times \text{Dose}_{\text{IV}} / AUC_{\text{IV}} \times \text{Dose}_{\text{Orale}}$.

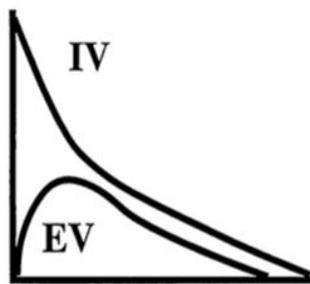
*La biodisponibilité absolue est comprise entre 0 et 1 (ou 0 et 100 %).

* La biodisponibilité IV est 100%.

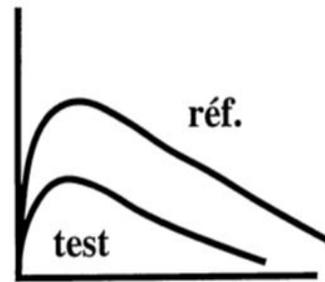
- **La biodisponibilité relative :** Elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la V.I) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

$$(F)_{\text{relative}} = AUC_{\text{de la forme à tester}} \times AUC_{\text{de la forme de référence}}$$

Elle permet de comparer, entre elles, plusieurs présentations galéniques d'un même médicament.



$$F = \frac{AUC_{\text{EV}}}{AUC_{\text{IV}}} \times \frac{D_{\text{IV}}}{D_{\text{EV}}}$$



$$F = \frac{AUC_{\text{test}}}{AUC_{\text{réf.}}} \times \frac{D_{\text{réf.}}}{D_{\text{test}}}$$

Biodisponibilités absolue et relative

E- La fixation aux protéines plasmatiques :

$$\text{Pourcentage de fixation } f = \frac{\text{Médicament fixé}}{\text{Médicament total}} \times 100$$

$$\text{Fraction libre } f_u = 100 - f$$

2-Distribution

Quelque soit la voie par laquelle les médicaments sont absorbés, une fois atteignant la circulation sanguine, ils vont se distribuer dans différents liquides de l'organisme puis vers des tissus et des organes cibles.

Le Médicament parvient dans le plasma où il se trouve sous deux formes:

- Forme liée aux protéines plasmatiques – Sorte de réserve en PA
- Forme libre seule responsable de l'action pharmacologique

Le médicament se fixe sur les protéines plasmatiques (albumine, globuline) qui le transportent.

➤ **Volume de distribution apparent (Vd) :**

Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif (ou “ apparent ”) dans lequel se distribue une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique ,c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma . Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

$Vd (L) = \text{Quantité de médicament administré (mg)} / \text{Concentration à } t_0 \text{ de médicament dans le sang (mg/L)}$

$$Vd = Q / C$$

On calcule le Vd à partir d'une administration par VIV car ainsi on évite tous les problèmes liés à l'absorption.

3-Métabolisme ou la Biotransformation

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques. Il est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux qui sont les urines, la bile, la salive ou la sueur.

On distingue 2 grandes phases dans le métabolisme des médicaments (**Fig.12**) :

A. Réactions de phase 1: Réactions de fonctionnalisation, substitution d'un groupement par un autre dans le but de rendre la molécule plus hydrosoluble (→ meilleure élimination). Les réactions de fonctionnalisation sont des réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse

qui se réalisent essentiellement au niveau du cyt P450 (90% foie, mais aussi TD et poumons). Certains Médicaments seront concernés par plusieurs cytochromes et d'autres par 1 ou aucun cytochrome. Ces réactions peuvent aboutir à des métabolites:

- Le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif (pro-drugs).
- Le métabolite formé peut être dangereux pour l'organisme qui le fabrique. On parle de « métabolite réactif ». Il s'agit surtout de radicaux libres.
- Les métabolites formés peuvent être inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale. C'est le cas le plus fréquent.

Spécialité pharmaceutique	→	Métabolite correspond
Active	→	Inactif
Active	→	Actif
Inactive ou prodrogue	→	Actif
Active	→	Toxique
	→	

B. Réactions de phase 2: La phase II est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile. Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison : glycu- (ou glucuro ou glucuruno) conjugaison ; sulfo-conjugaison ; acétylation ; alcoylation (transfert d'un groupement méthyl) pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) d'un composé de type sulfate, glucoronide, méthyl...

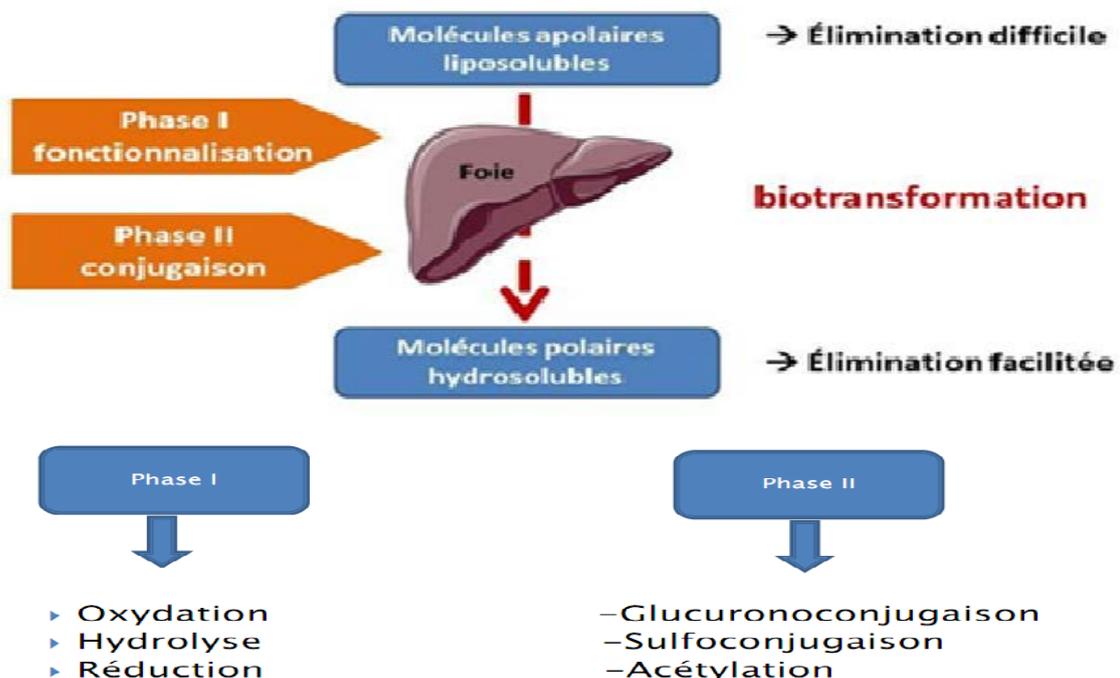


Figure 12 : Biotransformations.

4-Elimination

La plupart des molécules sont éliminées, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Cette élimination fait appel aux mêmes processus que la réabsorption et la diffusion et globalement la durée de l'élimination dépend de plusieurs facteurs : du médicament lui-même, des conditions de son absorption, de sa fixation, des transformations biochimiques que le médicament subit et de sa voie d'élimination.

➤ Par voie rénale

C'est la voie d'élimination des produits solubles dans l'eau (le plus fréquent), il faut adapter la posologie de ces produits en cas d'insuffisance rénale.

➤ Par voie digestive

Dans les fèces sont éliminés deux types de médicaments :

- Les produits administrés par la muqueuse intestinale et qui ont une action locale dans le tube digestif
- Les produits absorbés par la muqueuse digestive mais qui sont insolubles dans l'eau, ils passent alors dans la bile et sont éliminés dans l'intestin.

➤ Autre voie : Le lait maternel, salive, Air expiré et sueur.

5. Quantification du métabolisme et de l'élimination

- **La Clairance** : c'est la mesure de la vitesse de l'élimination d'un médicament par un organisme. Elle correspond au volume de plasma duquel disparaît le médicament.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

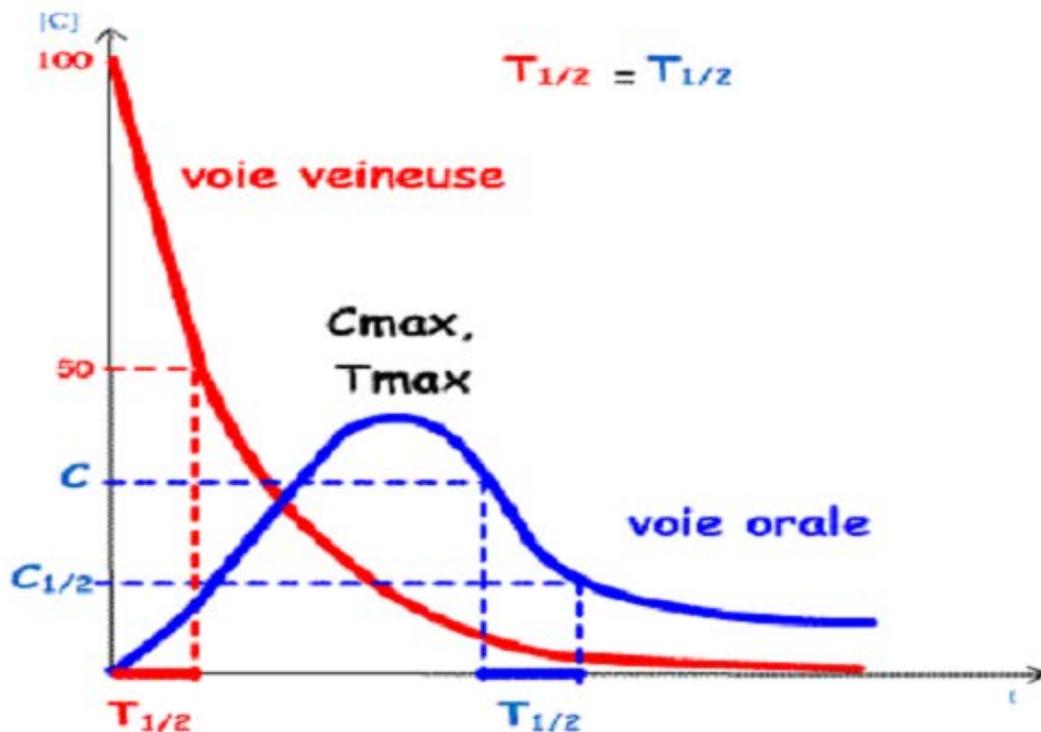
$$K_e = Cl / V_d \quad / \quad Cl_R = \frac{U \times V}{C_p}$$

U : Concentration du mdt dans l'urine / **C_p** : Concentration du mdt dans le plasm / **V** : Débit urinaire.

➔ **La demie-vie**: C'est le temps qu'il faut pour que la concentration du médicament diminue de moitié. Elle sert à savoir le moment où on arrive à l'état d'équilibre des concentrations. La demi-vie dépend de la clairance et du volume de distribution. Ex : molécules à petit V_d , Concentrations plasmatiques élevées, clairance élevée et Demi-vie courte. Les laboratoires l'utilisent pour calculer la dose de chaque médicament ainsi que le délai entre 2 prises.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$

La demi-vie est : Courte < 4h , Moyenne entre 4 et 12h et Longue > 12h.



➔ Elle sert aussi à savoir en combien de temps le médicament est éliminé et permet de calculer le temps qu'il faudra pour que le M administré atteigne l'état d'équilibre = 5 x la demi vie pour arriver à 90% du plateau d'équilibre.

➔ Quand l'administration du M est arrêté il faudra 7 demi vies pour qu'il n'y est plus de M dans le sang.

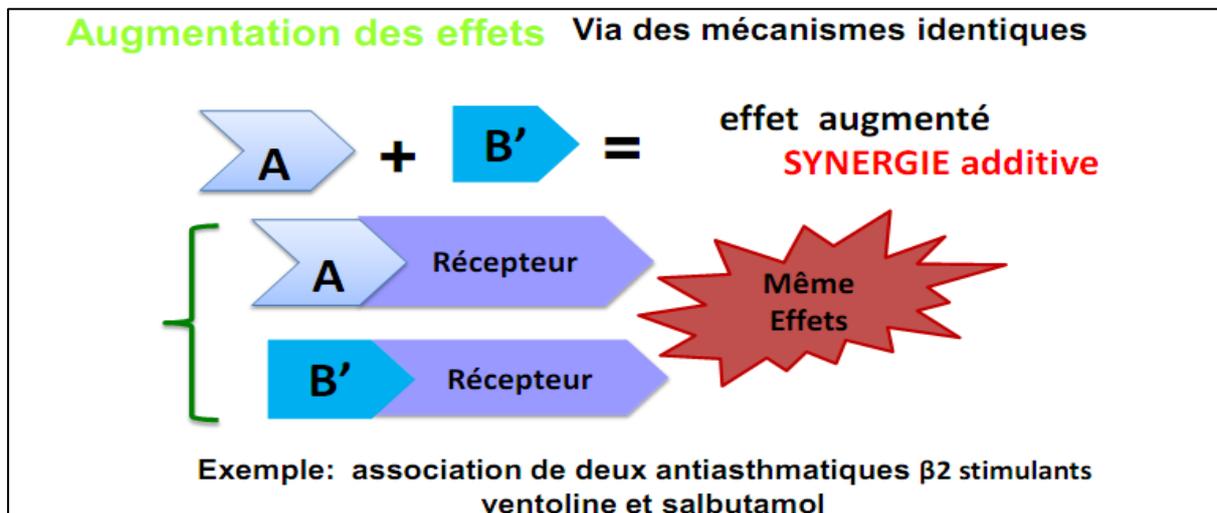
PHARMACODYNAMIE

La pharmacodynamie étudie les effets pharmacologiques des médicaments et leurs modes d'action. L'effet d'un médicament résulte d'une interaction du médicament avec son site d'action :

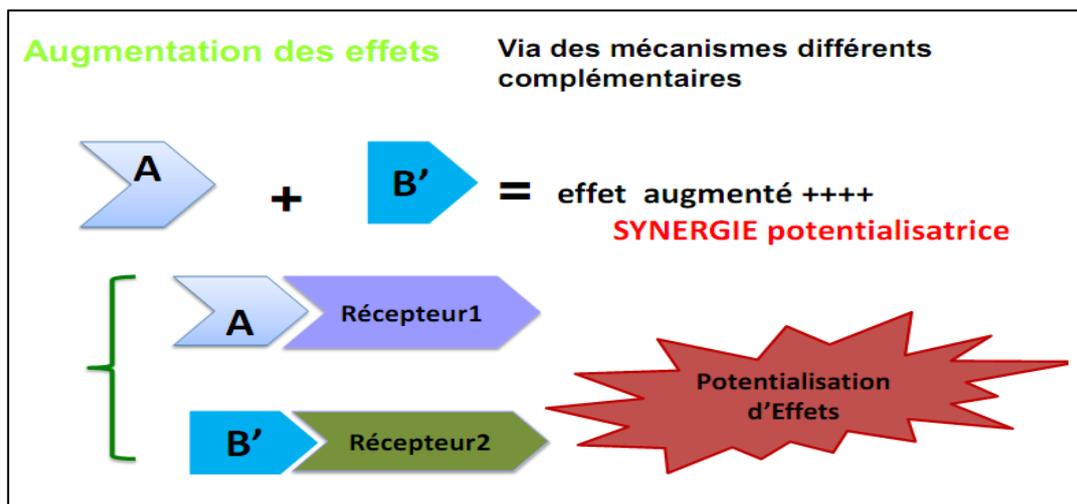
- ⇒ Modifications biochimiques ou biophysiques et une chaîne d'événements biologiques
- ⇒ Effet pharmacologique
- ⇒ Effet thérapeutique

1-Interactions médicamenteuses : Elles peuvent être liées soit à la pharmacodynamie soit à la pharmacocinétique

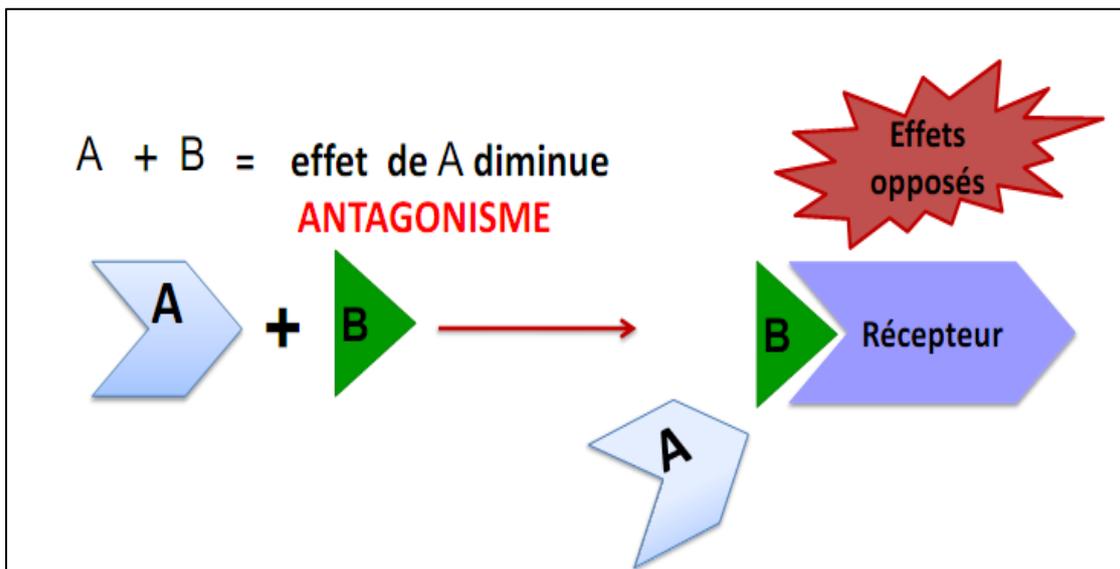
- ⇒ **Synergie :** c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple paracétamol plus codéine, exemple IEC plus diurétique entraînent une diminution de la PA.



- ⇒ **Potentialisation :** c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique, elle concerne une des deux molécules, exemple benzodiazépines plus alcool, anti-vitamine K plus hypoglycémiants.



- ⇒ **Antagonisme** : c'est la diminution de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple barbituriques plus pilule, tétracycline plus fer.



Addition, synergie, antagonisme :

- ⇒ Synergie Additive : Effet de (A+B) = Effet A + Effet B
- ⇒ Synergie potentialisatrice : Effet de (A+B) > Effet A + Effet B
- ⇒ Antagonisme : Effet de (A+B) < Effet A + Effet B ou effet de A annulé.

Les différents types d'interactions médicamenteuses

PHARMACODYNAMIE	PHARMACOCINETIQUE
Elles ont lieu au niveau du site d'action	Absorption, exemple pansement gastrique
Exemple Récepteur et médicaments antagonistes soit par inhibition compétitive soit par inhibition non compétitive, exemples bêta bloquants en cardiologie	Distribution : accidents de défixation
Exemple cyclines plus rétinoïdes entraînent un risque d'hypertension artérielle	Métabolisme : inducteur enzymatique ; exemple barbiturique plus pilule ; inhibiteur enzymatique exemple macrolides plus théophylline
AINS plus antivitamin K entraînent un risque hémorragique.	Elimination ; fonction rénale augmentée exemple diurétiques, fonction hépatique modifiée

2-Mécanismes d’actions

A-Médicaments à action non spécifique : Pas d’interaction avec site cellulaire ou un organe spécifique et changement des propriétés physico-chimiques autour de la cellule.

- Exemples:** *Anti-acides (Hydroxyde d’Al+ hydroxyde de Mg MAALOX®)
 *Mannitol: diurétique osmotique * Huile de paraffine: laxatif

B. Médicaments à action spécifique

1. Remplacement d’une substance endogène ou apport d’une substance nécessaire à l’organisme (endogène).

- ☉ **Défaut de synthèse :** _ Insuline, _ Facteurs anti-hémophiliques
- ☉ **Défaut d’apport :** _ Vitamine D, _ Vitamine B12

2. Interaction avec le métabolisme d’une substance endogène (Fig.13)

Le métabolisme désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l’organisme pour donner naissance à des métabolites.

- ☉ Blocage ou stimulation de la synthèse d’une substance endogène
- ☉ Blocage ou stimulation de la dégradation d’une substance endogène
- ☉ Réaction intra-cellulaire ou extra-cellulaire

Exemples d’inhibition: *IEC: inhibition de la synthèse de l’angiotensine II à partir de l’angiotensine I

*AVK: inhibition des vitamines K réductases

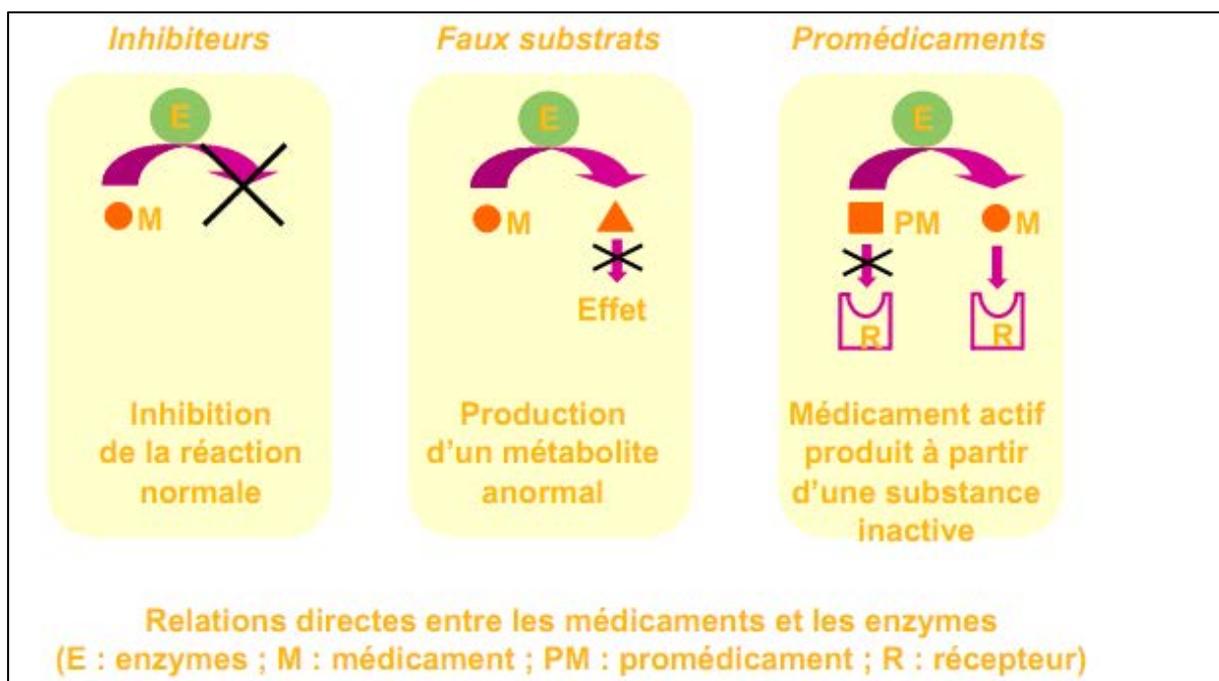


Figure 13 : Interaction entre les médicaments et enzymes.

3. Interaction avec les cibles des substances endogènes

Concept de «ligand» et de «récepteur» :



Action pharmacodynamique_ effet thérapeutique :

☞ Interaction entre médicament et une cible protéique:

Récepteur membranaire

Enzyme

Canal ionique

☞ Agoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. $A + R \leftrightarrow A-R \rightarrow$ Action pharmaco. \rightarrow Effet pharmaco.

☞ Antagoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **incapable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste. $A' + R \leftrightarrow A'-R$

4. Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire

Pompes ioniques: structures protéiques qui assurent des échanges d'ions à contre-courant des gradients de concentrations

Exemple: _ pompe Na/K ATPase_ digitaliques

5. Interaction avec des micro-organismes

Inhibition de la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

Exemples: _ Béta-lactamines: inhibition synthèse paroi bactérienne

3-Cible des médicaments

A) Les canaux ioniques

En général ce sont des protéines qui traversent une membrane (plasmique le plus souvent), du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Ces protéines sont tubulaires et en laissent passer qu'un seul type d'ion. Les médicaments agissent sur ces canaux. Ils peuvent les maintenir ouverts ou fermés.

Exemples :

* Les anticalciques. Ils empêchent le calcium de passer dans les muscles. Il ne peut plus se contracter.

*Les analgésiques locaux bloquent les canaux sodiques. L'information nerveuse ne passe plus.

B) Les enzymes

Ce sont des substances qui transforment la structure chimique de certaines molécules. Il existe des médicaments pour inhiber des enzymes.

Exemples :

*En infectiologie : les enzymes sont spécifiques aux bactéries, aux virus et aux champignons. Il existe des médicaments qui inhibent ces enzymes. Ce sont les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques.

C) Les transporteurs

Ce sont des protéines transmembranaires favorisant le transport d'ions ou de substances diverses (médicaments par exemple), de part et d'autre des membranes (plasmiques le plus souvent). Souvent ils ont besoin d'énergie sous forme d'ATP. On les appelle des transporteurs ATP-dépendants.

Exemples : Digitaliques : ce sont les Na^+/K^+ ATPase. Ces canaux prennent un Na^+ dans la cellule et rejettent un K^+ à l'extérieur.

D) Les récepteurs

Il y en a 4 familles :

a. Les récepteurs canaux : ce sont des canaux couplés à des récepteurs.

Exemples : antiépileptiques, somnifères...

b. Les récepteurs enzymes : ce sont des récepteurs transmembranaires couplés à des enzymes.

c. Les récepteurs cytosoliques/nucléaires : ce sont des récepteurs présents dans le noyau.

Pour pouvoir entrer dans la cellule, les acteurs doivent être solubles dans le gras car les parois extracellulaires sont formées de triglycérides (du gras). Les corticoïdes sont des médicaments qui agissent sur le noyau et qui vont donc augmenter ou diminuer l'expression d'un gène.

d. Les récepteurs couplés aux protéines G

N.B :

***Ligand** : Molécule qui se fixe sur une cible.

***Agoniste** : Ligand qui entraîne une activation de la cible.

***Antagoniste** : Ligand qui bloque l'activation de la cible.

4-Effets indésirables

1-Définition :

Toute réaction nocive non recherchée qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'Homme.

2-Réactions prévisibles :

Effets latéraux liés aux propriétés pharmacodynamiques du produit « side-effect ».

Exemples :

- Atteinte de la muqueuse gastrique par les AINS (inhibition de la synthèse des prostaglandines, protectrice de la muqueuse gastrique), c'est pour ça qu'en prescrivant des AINS, on prescrit des pansements gastriques, mais pas trop pour ne pas alcaliniser le contenu gastrique, qui peut entraîner une prolifération bactérienne, il faudrait donc mieux utiliser des prostaglandines synthétiques.

Aussi il faut utiliser modérément les AINS, surtout chez les sujets âgés car ils donnent des insuffisances rénales, et ce en diminuant la synthèse des prostaglandines, donc pas de vasodilatation, rein mal irrigué, et enfin l'insuffisance.

3-Réaction imprévisibles :

Non liées aux propriétés pharmacodynamiques, généralement de survenu rare mais le risque létale est important.

Exemple : réaction immuno-allergique. / Réaction d'allergie à la pénicilline.

On administre de la pénicilline à des allergiques à cette dernière, 5 ans après 50% ne le sont plus, 10 ans après 75%. Cette étude prend effet quand un patient est allergique, le germe qui est la cause de l'infection est sensible à la pénicilline et à un autre médicament X, si on ne peut pas utiliser l'X, alors on peut risquer avec la pénicilline. Si non il ne faut jamais donner de la pénicilline à un allergique.

4-Facteurs favorisant les effets indésirables :

4-1-Facteurs liés aux médicaments :

Le caractère liposoluble de certains médicaments leur confère une durée de vie assez longue dans l'organisme —————> Risque d'accumulation.

Exemple : Fillette de 5ans présente démangeaisons (pique d'insecte) —> Réaction Allergique.

1-Polaramine (antihistaminique) —> 1h après éruption cutanée.

2-Dexaméthasone (corticoïde) —> aggravation des poussées éruptives.

3-Hydrocortisone —> atténuation de l'éruption

a)Facteurs physiologiques :

- L'âge : risque d'accumulation (insuffisance rénale, insuffisance hépatique).
- Sexe : étude épidémiologiques ont montrés que la fréquence des effets indésirables est plus élevée chez les femmes.

b)Facteurs génétiques :

- Déficitaire en G6PD qui va entraîner une anémie hémolytique (sulfamide, quinidim, primaquine).
- Allergie : chez les asthmatiques, il faut éviter tous les produits allergènes comme l'aspirine.

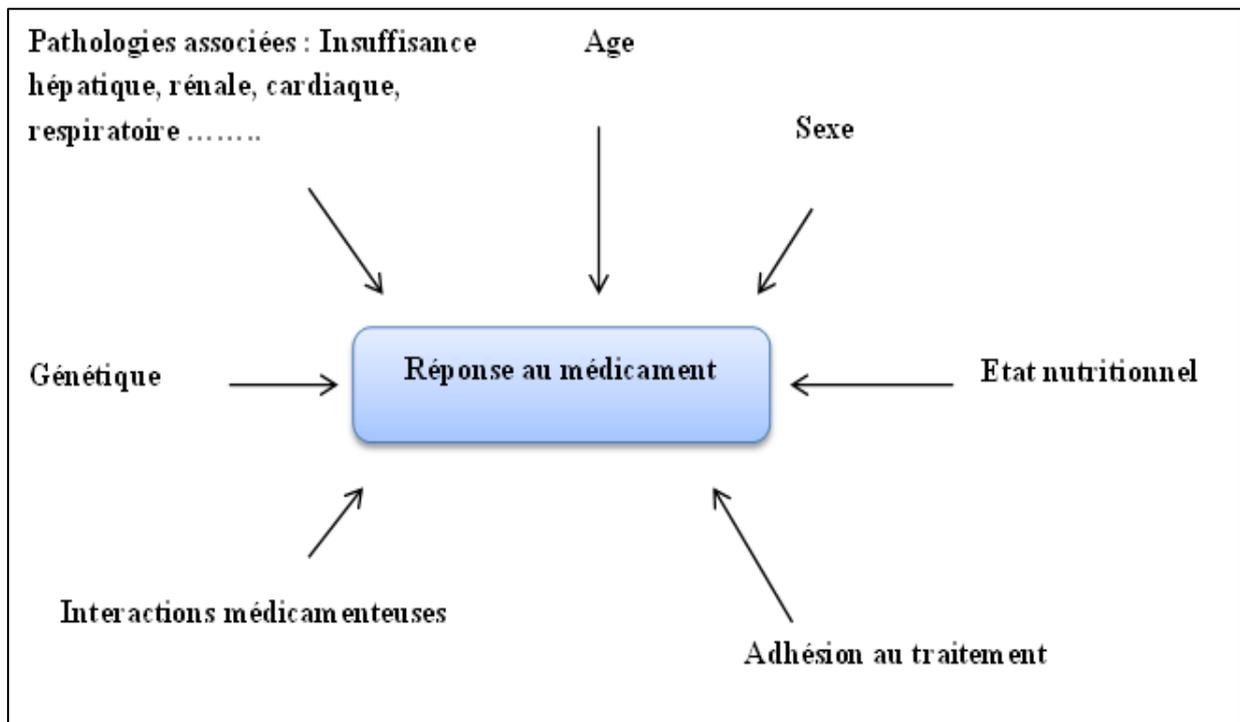
c)Facteurs pathologiques :

- Insuffisance cardiaque, ce qui entraîne un rein mal irrigué
- Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique.
- Syndrome néphrotique ; destruction de la membrane glomérulaire, et donc fuite des protides.

d)Facteurs extérieurs :

- Habitudes de vie et environnement ; alcoolémie chronique entraîne une induction enzymatique. Aussi photosensibilisation.
- Association médicamenteuse.

5-Facteurs de variation de l'activité des médicaments



Chapitre IV

Toxicologie

1. La toxicologie

C'est une science multidisciplinaire qui s'occupe des poisons ou toxiques, de leur origine, de leurs propriétés, de leurs mécanismes d'action, de leur recherche et des moyens de lutter contre leurs actions nocives.

2. Poison ou toxique

On appelle poison ou toxique toute substance qui, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit, soit à une dose relativement élevée en une ou plusieurs prises rapprochées, soit par petites doses longtemps répétées, provoque, dans l'immédiat ou après une phase de latence plus ou moins longue, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme, pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et entraîner la mort. Ces toxiques sont très divers qui peuvent être des produits ménagers, des gaz polluant l'air, des déchets polluant l'eau de consommation, des champignons, des végétaux, des médicaments...

3. Xenobiotique

C'est une substance étrangère à l'organisme ou une substance exogène. En général, les xénobiotiques sont produits par synthèse. Ils sont susceptibles d'exercer des effets délétères (nocifs) sur les organismes vivants et leur environnement.

4. Domaines d'étude de la toxicologie**a. Toxicologie professionnelle**

Il s'agit de l'exposition quotidienne des travailleurs à des xénobiotiques qui peut entraîner des effets néfastes sur leur santé. Les maladies professionnelles reconnues et indemnisables sont inscrites à des tableaux (par exemple, l'amiante provoque des cancers de la plèvre et le plomb le saturnisme).

Les maladies professionnelles sont surtout industrielles ou agricoles.

b. Toxicologie alimentaire

Elle concerne trois domaines : L'étude des végétaux ou animaux toxiques par eux-mêmes et qu'on pourrait penser comestibles (ex : le Fugu, les champignons, les baies)L'étude des aliments contaminés par des toxiques (ex : par contamination chimique liée à l'emballage qui ne présenterait pas l'innocuité)L'évaluation des risques encourus par les consommateurs d'aliments auxquels on a volontairement ajouté des additifs et qui peuvent être consommés pendant toute la durée de la vie.

Les additifs doivent être inscrits sur une liste dite positive et ils doivent être mentionnés sur l'emballage.

c. Toxicologie médicamenteuse

Si le médicament est destiné à traiter une maladie, il peut aussi provoquer des effets secondaires plus ou moins graves ou des pathologies dites iatrogènes. Il peut aussi être utilisé pour des tentatives de suicide ou entraîner des attitudes néfastes comme la toxicomanie (pharmacomanie dans ce cas).

Au niveau de la conception du médicament, la toxicité du principe actif est étudiée et fait partie du dossier d'AMM dans lequel on évalue le rapport bénéfices/risques sur plusieurs espèces animales dont l'Homme.

d. Toxicologie environnementale

Les polluants atmosphériques (gaz, vapeurs, poussières) peuvent être émis à l'occasion des diverses activités humaines (chauffage domestique, industrie et agriculture, centrales électriques, procédés industriels, transports). Les principaux polluants atmosphériques sont le monoxyde de carbone, les hydrocarbures imbrûlés, le plomb. Les nappes phréatiques et eaux de boisson peuvent être contaminées par les nitrates et les pesticides.

e. Toxicologie clinique

Elle recherche les éléments permettant le diagnostic et le traitement des intoxications. Les xénobiotiques en cause sont très fréquemment des médicaments mais aussi des produits domestiques, des produits phytosanitaires, des produits industriels, des plantes toxiques et des venins d'animaux.

f. Toxicologie réglementaire

Elle a pour but de définir, de mettre en œuvre, d'expertiser, d'harmoniser dans un cadre international les différences d'études toxicologiques nécessaires pour évaluer le risque toxique des produits mis à la disposition de l'Homme afin de répondre le mieux possible à une exigence de sécurité.

C'est ainsi que les médicaments ne pourront être commercialisés qu'après avoir obtenu une AMM dont l'une des conditions sera une évaluation toxicologique rigoureuse.

5. Origines d'intoxication

➤ Intoxication volontaire (suicide ou crime) : médicaments, monoxyde de carbone « gaz d'échappement de voitures », pesticides produits domestiques, engrais, cyanure, etc.

➤ Intoxication involontaire (accidentelle) : la plupart des cas chez les enfants, mais aussi pour l'adulte par faute de confusion : médicaments, chopinons toxiques, produits domestiques, Hg, Pb et etc.

6 . Dose et modulation des effets toxiques (Fig.14)

6.1. La dose maximum : Elle est déterminée lors d'essais thérapeutiques : c'est la dose au-delà de laquelle les effets secondaires apparaissent et donc la dose à laquelle il y a danger d'intoxication.

6.2. La dose usuelle : La dose usuelle correspond à la quantité de médicament à administrer pour obtenir l'effet thérapeutique.

6.3. La marge thérapeutique : La marge thérapeutique se définit comme étant la différence entre la dose minimum produisant un effet thérapeutique et la dose à laquelle apparaissent les effets secondaires dans une population traitée.

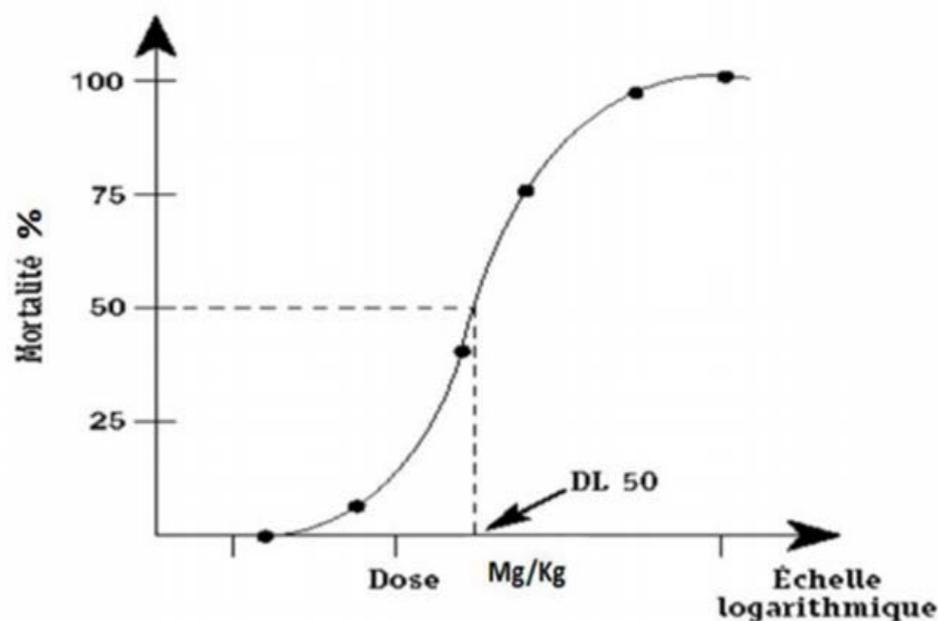


Figure 14 : Relation dose effet toxique.

7. Les Voies de penetration (Fig.15) :

L'organisme est exposé à de nombreux toxiques présents dans l'environnement. Ces toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par trois portes d'entrée principales:

7.1. La voie digestive: Les toxiques peuvent être ingérés à la suite d'une ingestion accidentelle, de l'absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire. Ces substances peuvent être d'emblée toxiques ou le devenir en fonction de la quantité qui aura pu pénétrer dans l'organisme. C'est la voie la plus fréquente empruntée par les toxiques. Elle permet leur résorption et parfois contribue à leur biotransformation.

7.2. La voie respiratoire : Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air, les alvéoles et le sang, ils sont le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

7.3. La voie percutanée : La peau est une barrière imperméable qui couvre toute la surface du corps et qui le protège, mais celle-ci peut être traversée par plusieurs toxiques à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

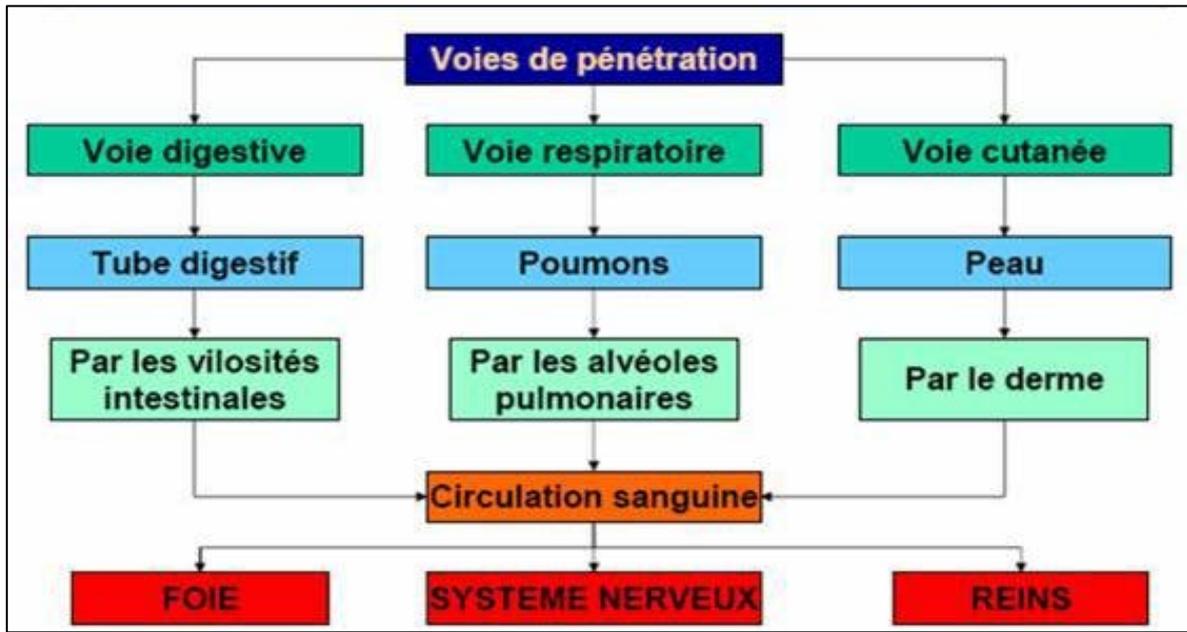


Figure 15 : Les voies de penetration.

8. Les facteurs de modulation de la toxicité

8.1. Les facteurs dépendant du patient

***L'âge :** Deux périodes de la vie sont marquées par une plus grande sensibilité aux effets toxiques : la petite enfance et la vieillesse.

Chez l'enfant : le nouveau-né, le médicament est moins éliminé ce qui augmente sa toxicité.

Chez le sujet âgé : on constate une diminution du débit cardiaque, mais aussi une diminution de la fonction hépatique et, enfin, une diminution de la fonction rénale.

***Le sexe :** la femme est plus sensible aux médicaments que l'homme, d'une part à cause des variations hormonales au cours du cycle et de la vie, et d'autre part le rapport masse grasse/masse maigre est plus élevé que chez l'homme.

***L'état physiologique :** la grossesse : cette période correspond à une sensibilité particulière aux médicaments surtout pour le fœtus car de nombreux médicaments traversent la barrière fœto-placentaire.

L'allaitement Certains xénobiotiques peuvent passer dans le lait maternel, c'est pourquoi on veillera à faire attention aux médicaments ingérés et à leur posologie.

***Les facteurs génétiques** : Il faut savoir que différentes populations présentent des déficits enzymatiques, ce qui favorise les intoxications.

***L'état pathologique** : la connaissance, lors du traitement d'une maladie, de l'existence préalable d'une autre maladie doit conduire à renforcer la vigilance.

Par exemple, une insuffisance rénale ou hépatique va augmenter la toxicité du médicament, ou encore, une lésion de la peau va augmenter la pénétration du topique et donc de ses effets toxiques.

8.2. Les facteurs liés au xénobiotique

Propriétés physico-chimiques du médicament : La liposolubilité peut être un facteur favorisant l'absorption.

Ex :Les patchs nicotiques nécessitent que le patient stoppe définitivement le tabac sinon il y aura un surdosage.

8.3. Facteurs liés à la voie d'administration

L'action d'un médicament est plus ou moins rapide selon la voie d'administration. On classe les voies par ordre de risque potentiel décroissant : IV > pulmonaire > SC > IM > ID > rectale > orale > cutanée.

8.4. Facteurs liés à l'environnement :

*Les aliments : les aliments **inducteurs enzymatiques**. Ils augmentent l'élimination du xénobiotique : si le métabolite est toxique, l'inducteur enzymatique augmente sa toxicité (alcool, brocolis, choux de Bruxelles, viande grillée) Les aliments **inhibiteurs enzymatiques**. Ils diminuent l'élimination du xénobiotique : il y a donc augmentation du risque de toxicité du xénobiotique (pamplemousse, fruits tropicaux).

*Le tabac :le tabac est un inducteur enzymatique : il augmente donc la toxicité du métabolite toxique d'un xénobiotique.

*Le soleil : Le soleil exerce une phototoxicité avec certains médicaments (antibiotiques).

9. Les effets toxiques

9.1. Notions de toxicité directe et indirecte

*Toxicité directe : la toxicité directe est due à la molécule du xénobiotique lui-même.

* Toxicité indirecte : la toxicité indirecte peut être due à deux facteurs : Soit à un des métabolites qui est toxique, Soit à l'ingestion d'un aliment ou d'une substance contaminée par un toxique.

9.2. Toxicité aiguë et notion de dl50 (Tableau 16)

*Toxicité aiguë

Elle résulte de l'absorption d'une dose relativement élevée d'un xénobiotique en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées (moins de 24h).

* La dose létale dl50

La dose létale DL50 est l'expression numérique, sur le plan expérimental, de la toxicité aiguë. Elle se définit comme étant la dose d'une substance entraînant la mort de 50% d'animaux d'expérience.

9.3. Toxicité à moyen et long terme

*Toxicité à moyen terme ou toxicité subaiguë : elle résulte de l'absorption répétée d'un xénobiotique, pendant un temps limité au maximum à 90 jours, chez l'animal, à des doses relativement élevées mais insuffisantes pour entraîner des effets toxiques lors des administrations uniques.

*Toxicité à long terme ou toxicité chronique : elle résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long, de faibles doses de toxique. En toxicologie expérimentale, les études de toxicité à long terme sont faites sur des durées supérieures à 90 jours et sont dites chroniques.

Tableau 5 : Les différentes formes de toxicité

Forme	Fréquence	Durée
Aigue	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1≤Mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

9.4.Toxicité génétique

***Mutagenèse** : la mutation correspond à la modification soudaine et transmissible, spontanée ou provoquée, du génotype. Un agent mutagène est un agent physique (radiation) ou chimique (certains médicaments) capable de provoquer une mutation.

***Cancérogénèse** : la stabilité de la division cellulaire peut être perturbée par la cancérogénèse qui est un processus pathologique caractérisé par l'apparition de cellules différentes des cellules normales de l'organisme, qui sont donc des cellules malignes caractérisées par deux propriétés : Elles se divisent de façon anarchique et ne répondent plus aux signaux de régulation.

***Tératogénèse** : Il s'agit de l'apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes.

Ces malformations peuvent être externes (bec de lièvre) ou internes (malformation cardiaque), viables ou non viables.

Toxicocinétique

C'est le métabolisme qui détermine le devenir d'une substance dans l'organisme, parce qu'il est le résultat des processus d'absorption, de distribution et d'élimination (biotransformation et excrétion) qui gouvernent son cheminement dans les divers compartiments du corps humain (Fig.16). Par conséquent, le métabolisme joue un rôle clé dans la détermination de la concentration et de la toxicité des espèces toxiques aux endroits cibles.

La toxicocinétique peut être définie comme l'étude des mouvements dynamiques des toxiques durant leur passage dans le corps humain. En d'autres mots, la toxicocinétique renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme agit sur une substance par l'intermédiaire des processus d'absorption, de distribution, de Métabolisme (biotransformation) et d'excrétion (Fig.17).

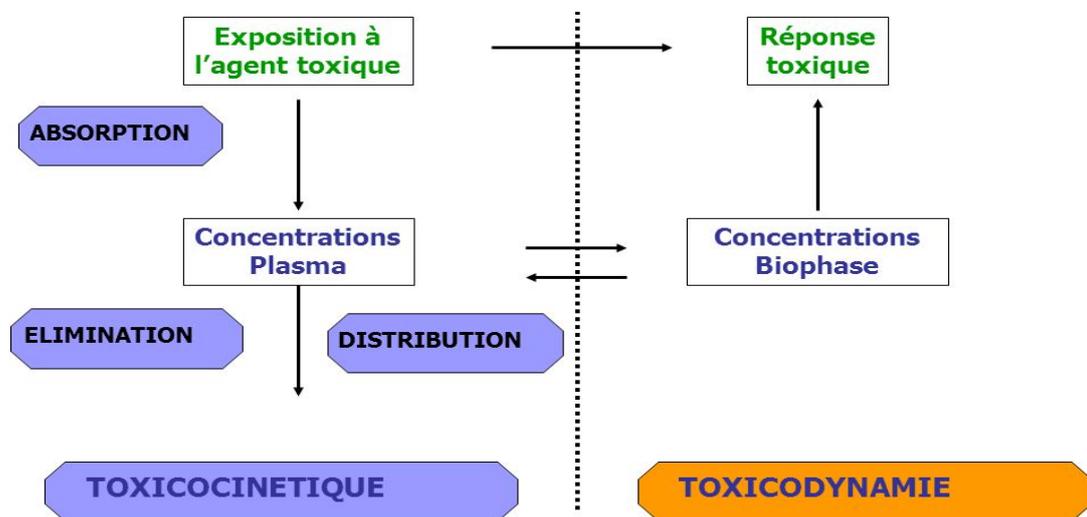


Figure 16 : Relation Toxicocinetique/Toxicodynamique

➤ **Passage transmembranaire :**

Ces processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent le passage de substances à travers des membranes biologiques. Ce passage fait appel à divers mécanismes. La diffusion passive est le mécanisme par lequel les molécules lipophiles et neutres (non chargées) traversent la membrane cellulaire. Le transfert se fait en fonction du gradient de concentration.

- La diffusion facilitée ressemble à la diffusion passive à l'exception qu'elle implique la participation de transporteurs de nature protéique incrustés dans la membrane cellulaire et qui font en sorte que le taux de transfert est plus rapide que dans la diffusion simple.

- La filtration est le mécanisme utilisé par des molécules petites, hydrosolubles et chargées électriquement (ionisées). Le transfert se fait à travers des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire.
- Le transport actif est un mécanisme requérant la participation de transporteurs spécialisés (protéines) et une dépense d'énergie; il permet un transfert contre un gradient de concentration.
- L'endocytose (phagocytose pour les solides, pinocytose pour les liquides) est une forme spécialisée de transport limitée aux grosses molécules ou particules insolubles.

1. Absorption

La plupart des toxiques exercent leur toxicité après avoir pénétré l'organisme. L'absorption est le processus par lequel les toxiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes ou barrières biologiques. Les principales voies de pénétration des toxiques présents dans l'environnement sont le poumon, la peau et le tractus gastro-intestinal.

a) **Poumon** : L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des toxiques qui existent sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides.

b) **Peau** : La peau est une barrière efficace, relativement imperméable aux contaminants de l'environnement.

c) **Tractus gastro-intestinal** : Le système digestif est une porte d'entrée importante pour certains toxiques. Deux caractéristiques anatomiques contribuent à favoriser le passage à ce niveau : une surface de contact très grande (»200 fois la surface corporelle) et la minceur de la muqueuse.

L'absorption peut se faire tout le long du tractus (estomac & intestin), principalement par diffusion passive, et dépend surtout du degré d'ionisation des molécules, lequel est fonction du pKa des substances et du pH du contenu des différentes régions.

Les molécules non ionisées (neutres) ayant un caractère acide faible sont absorbées dans l'estomac (pH : 1-3) alors que les bases faibles sont plutôt absorbées par le petit intestin (pH : 5-8). Certains toxiques font appel à des mécanismes spécialisés pour traverser la muqueuse gastro-intestinale : transport actif (plomb, manganèse), pinocytose (colorants, endotoxines bactériennes).

Après avoir traversé la muqueuse gastro-intestinale, les toxiques passent par le foie avant d'atteindre la grande circulation sanguine.

Ce passage peut donner lieu à un phénomène appelé effet de premier passage hépatique au cours duquel une fraction plus ou moins grande du toxiques est biotransformée en un métabolite (métabolisée).

c) Distribution

Une fois absorbés, les toxiques sont, par l'entremise de la circulation sanguine, distribués dans les divers tissus et organes, où ils exercent leur toxicité, sont stockés ou sont éliminés. Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments.

d) Biotransformation (métabolisme)

Au cours de l'évolution, les organismes vivants ont perfectionné des outils visant à favoriser l'élimination des toxiques, ce qui constitue, en quelque sorte, un moyen de défense contre l'action néfaste de certains d'entre eux. La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un toxique. Deux classes de réactions enzymatiques peuvent intervenir pour transformer un produit en un métabolite (produit de biotransformation) : les réactions de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) et les réactions de phase II (glucuroconjugaison (glucuronyltransférase), la sulfoconjugaison (sulfotransférase), la conjugaison avec le glutathion (glutathion transférase), la conjugaison avec des acides aminés (acyltransférase), l'acétylation (N-acétyltransférase) et la méthylation (N ou O-méthyltransférase).

e) Excrétion

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. Les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminées par le rein dans l'urine, par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles).

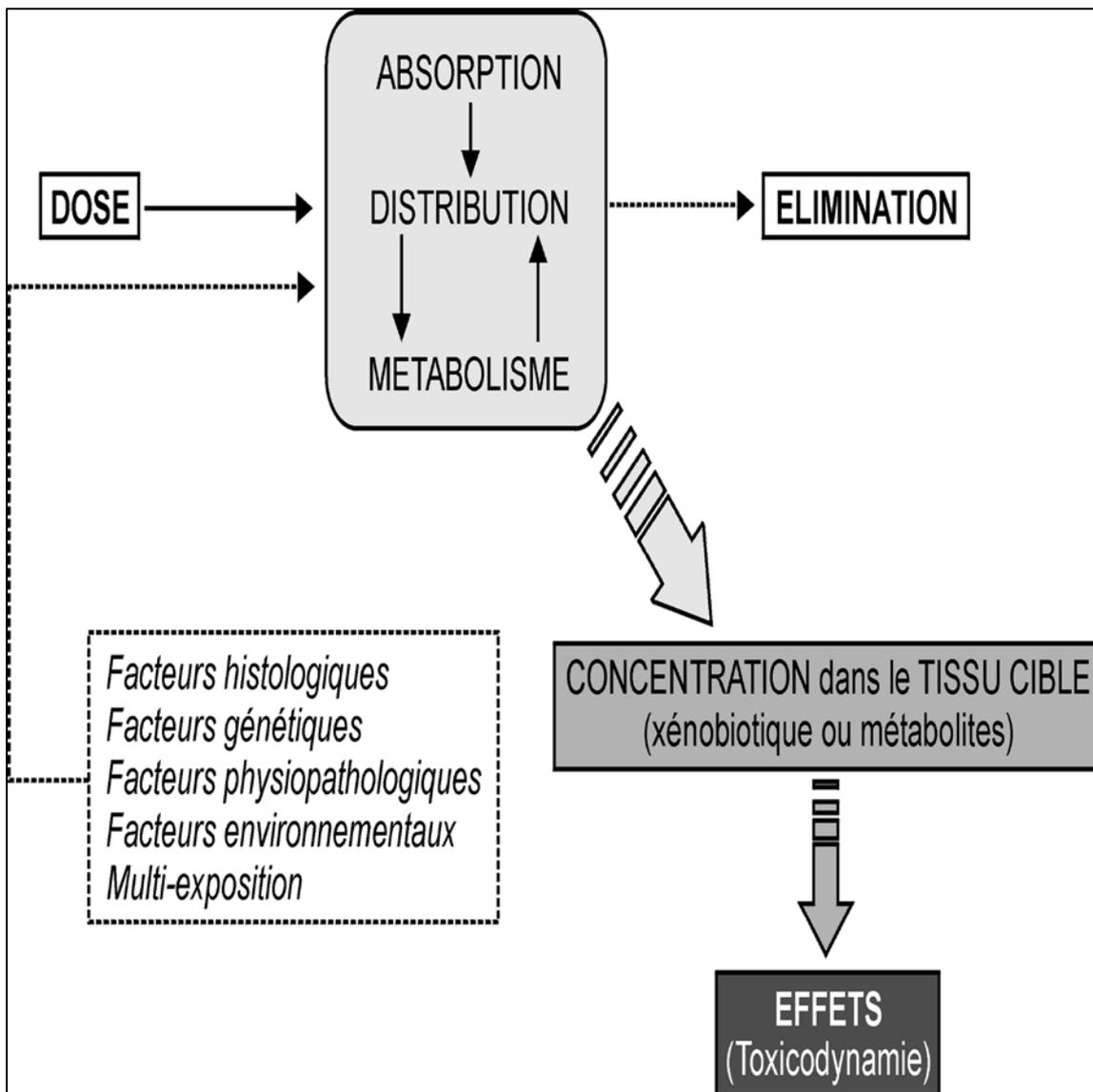


Figure 17: Devenir d'un toxique dans l'organisme

Principaux types d'intoxication

Les intoxications des ruminants ne sont pas très courantes mais il ne faut pas les oublier, surtout en période de sécheresse. En effet, les animaux ont tendance à manger n'importe quoi quand la bonne herbe vient à manquer. Il est alors possible que des bêtes s'intoxiquent en ingérant des plantes ou en ingérant toute autre substance nocive.

1. Définition

Une intoxication est une « introduction ou accumulation spontanée d'une substance toxique, d'un poison dans l'organisme ».

2. Classification des intoxications

2.1. Les pesticides : Herbicides, insecticides, acaricides, raticides et souricides.

2.2. Les polluants : Polluants industriels, hydrocarbures, caustiques, détergents, métaux, engrais.

2.3. Les médicaments: Les médicaments destinés aux humains mais aussi aux animaux.

2.4. Les plantes : If, laurier-cerise, thuyas, fougère aigle, mercuriale, laurier, cerise, datura.

2.5. Les animaux toxiques Crapauds, venins des reptiles, chenilles processionnaires.

2.6. Les aliments: Altérés, ne convenant pas aux animaux (pain rassis).

2.7. Les agents physiques: Brûlures, corps étrangers.

2.8. Les autres causes : Qui regroupent tout ce qui ne peut pas être mis dans les sept premières catégories. Selon les catégories d'animaux, les intoxications les plus courantes diffèrent.

3. Importance des intoxications

Globalement, les animaux les plus touchés par des intoxications sont les carnivores domestiques puis loin derrière, nous trouvons les bovins et les petits ruminants.

➤ Intoxications médicamenteuses : c'est une intoxication causée par un ou plusieurs médicaments. Elle peut être volontaire, dans le cadre d'une tentative de suicide, ou accidentelle. Dans ce dernier cas, elle concerne principalement les enfants et les personnes âgées.

➤ Intoxications par des plantes

➤ Intoxications par des polluants

➤ Intoxications par des métaux lourds : peut aussi se faire par l'intermédiaire des amalgames dentaires. Les amalgames dentaires contenant du mercure et de l'argent. Ils peuvent directement pénétrer dans le sang, via la gencive et les vapeurs de mercure.

➤ Intoxications par des résidus pesticides : Un grand nombre d'insecticides peuvent provoquer une intoxication après avoir été ingérés, inhalés ou absorbés par la peau. ·

Hygiène alimentaire et toxico-infections : surviennent le plus souvent dans les collectivités. L'aliment en cause est principalement l'œuf non cuit, ou une préparation contenant des œufs (pâtisserie, crème glacée), ou encore les laitages crus ou mal cuits, la charcuterie et les coquillages.

3. Les aliments altérés

C'est principalement des aliments non destinés à l'alimentation du bétail, On retrouve en premier lieu des aliments de récupération : le pain rassis provenant des ménages, cantines et restaurants. L'éleveur, devant le coût de l'aliment bétail a recours au pain rassis pour diminuer ses charges d'élevage. Cet aliment s'avère dangereux suite au risque de contamination élevé par les champignons et les moisissures (mauvaise condition de récupération et conservation) pouvant ainsi causer des intoxications et des indigestions fréquentes dans ces élevages qui compte sur ce mode d'alimentation économique.

5. Les symptômes

Les symptômes d'une intoxication ne sont pas spécifiques d'où la difficulté de diagnostic. Les symptômes que l'on rencontre sont essentiellement nerveux, digestifs et respiratoires, l'animal maigrit, perd l'appétit. Il peut présenter des troubles nerveux, des problèmes rénaux, des troubles digestifs, une atteinte de son état général, selon le type d'intoxication, les symptômes peuvent être très différents. L'issue est fatale dans un tiers des cas : L'animal meurt ou doit être euthanasié.

Les intoxications végétales ont une incidence économiquement importante à cause d'une éventuelle mortalité des animaux, d'une chute de production zootechnique ou d'une convalescence (parfois longue) de l'animal malade. L'empoisonnement par une plante toxique devra être suspecté chaque fois qu'il y a apparition soudaine de maladie sans cause visible ou si, dans un troupeau, un certain nombre d'animaux montrent des signes de désordre aigu dans le système nerveux central ou le tractus digestif sans fièvre mais avec prostration, des tentatives répétées d'évacuer les fécès ainsi qu'une perte rapide de poids.

6. Les analyses

Lors d'une suspicion d'intoxication, les principales analyses possibles sont :

- Le dosage de toxique sur sang quand l'animal est vivant et sur le foie ou rein quand est mort
- Le dosage du plomb dans les poils de base de la queue ou de chignin lors d'une suspicion d'intoxication au plomb.

Chapitre V

PHARMACOGNOSIE

1. Définition :

C'est l'étude des matières premières pharmaceutiques extraites des sources diverses (végétale, animale, organique ...). La drogue est la partie utilisée pour la thérapeutique de la plante (peut être une feuille, une racine, une graine, un extrait ...). La médecine a commencé par la tradition puis par la médecine traditionnelle qui a été définie par l'OMS et qui est la base de l'évolution de la médecine actuelle.

2. Buts de la pharmacognosie :

- La recherche de nouvelles substances naturelles présentent un intérêt thérapeutique,
- L'étude approfondie des substances naturelles déjà introduites en thérapeutique.
- Fournir à la thérapeutique des matières premières végétales de bonne qualité et en quantité suffisante.
- Trouver de nouvelles formes d'utilisation.
- La recherche de nouvelles drogues végétales susceptibles d'application en médecine.

3. Principe de la pharmacognosie :

En fait, la pharmacognosie a pour objet l'étude des plantes à intérêt thérapeutique et consistera à :

- Définir son identité et sa morphologie.
- Déterminer son origine et son mode de production, apprécier l'incidence de ces deux derniers facteurs sur sa qualité.
- A la fin analyser sa composition chimique (structures des principes actifs et les facteurs pouvant la faire varier).

4. Méthodes de la pharmacognosie :

Recherche de plantes à intérêt thérapeutique :

a) Méthode empirique : Elle se base sur l'utilisation des plantes en médecine populaire (drogues utilisées par les guérisseurs).

b) Recherche systématique : criblage ou « screening » : Toutes les plantes sont essayées et triées en fonction d'un critère défini à l'avance :

- Critère géographique : On étudie toutes les plantes d'une région déterminée
- Critère botanique : On passe au crible, par exemple, une famille botanique
- Critère chimique : On récolte, par exemple, toutes les plantes riches en saponosides, sources de matières premières pour la synthèse des corticoïdes.

c) **Méthode inductive** : A partir des données expérimentales, on recherche d'autres drogues par comparaison ou analogie.

5. Les principales classes de principes actifs d'origine naturelles :

On distingue classiquement plusieurs catégories de principes actifs en fonction de leur nature biochimique et de leur origine biosynthétiques. Cette classification s'est également historiquement structurée dans ses grandes lignes en fonction des techniques d'extraction et de révélation qui permettent de caractériser chimiquement les composés. Les principes actifs se classent en de nombreux groupes, dont trois grands groupes chez les plantes : Le type polyphénols : tels que les flavonoïdes, les tanins etc, le type azoté : tel que les alcaloïdes et le type terpène et stéroïdes : tels que les saponosides, les huiles essentielles etc (**Fig.18**).

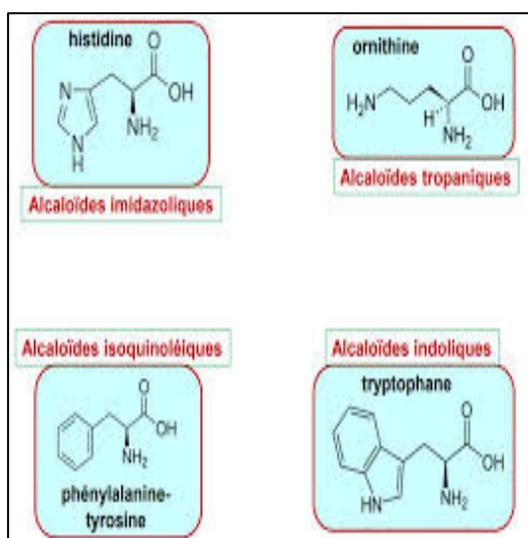
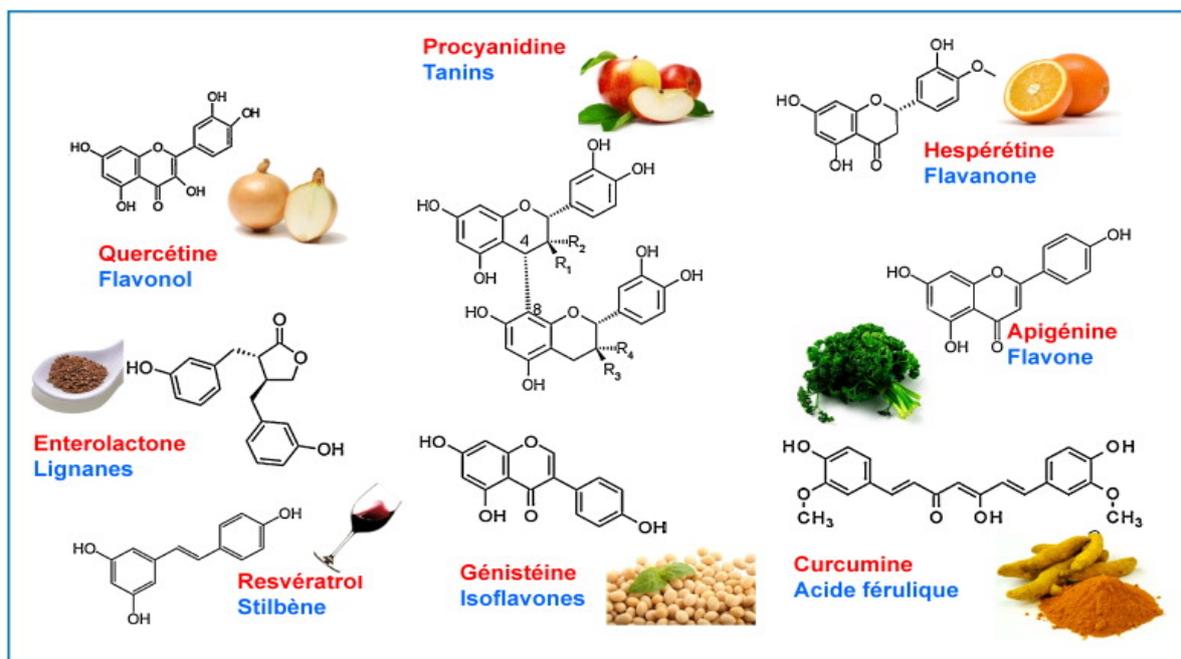


Figure 18 : Les principales classes de principes actifs.

6. Étude des plantes et des drogues :

Elle fait appel à des connaissances variées en botanique, en biologie végétale, en agronomie, en chimie et en pharmacologie. La plante médicinale est une plante dont au moins un de ses organes présente des propriétés thérapeutiques.

La drogue est la partie de la plante et le support de l'activité. Les substances actives sont ou bien la molécule (allopathie) ou bien la partie active de la drogue en elle-même (phytothérapie).

- ✓ Les tisanes : plante dans l'eau.
- ✓ Macération : plante dans l'eau fraîche.
- ✓ Infusion : on fait chauffer l'eau et on met la plante. Elle se prête aux organes fragiles de la plante (feuilles, fleurs, bourgeons).
- ✓ Décoction : on met la plante puis on fait chauffer l'eau. Elle se fait pour les organes durs de la plante (racine, écorce, graine) qui ont besoin de beaucoup de temps (**Fig19**).



Figure 19 : Techniques d'extraction

Certaines plantes sont utilisées sous forme de poudre. Certaines préparations sont obtenues par l'alcool (action dissolvante) comme la teinture et l'alcoolature.

D'autres préparations font appel à l'alcool puis à la distillation comme par exemple les huiles essentielles.

7. Méthodes de recherche

La recherche passe par les étapes suivantes :

- Sélection d'une plante
- Confirmation de l'identité botanique.
- Préparation de la drogue : On passe par les étapes suivantes :
 - Séchage de la plante jusqu'à ce que la teneur en eau soit inférieure à 10%.
 - Broyage de la plante :
- Screening chimique : Recherche des groupes chimiques.
 - Extraction solide-liquide
 - Extraction liquide-liquide.

8. Conservation de la drogue

Les plantes médicinales sont rarement utilisées à l'état frais, elles doivent être conservées dans de bonnes conditions. Une fois récoltée, la plante se fane et meurt; apparaissent alors des processus de dégradations de nature enzymatique, nécessitent la présence d'eau.

Elles peuvent être évitées par différents moyens; les principaux sont :

- **La dessiccation** a pour but d'abaisser cette teneur en eau, de telle façon d'éviter :
 - Les réactions enzymatiques : n'interviennent plus pour une teneur inférieure à 10 %
 - La prolifération, sur la drogue, des bactéries et des moisissures.

Il faut agir le plus vite possible après la récolte pour éviter la destruction des principes actifs par les enzymes.

- **La stabilisation** dénature irréversiblement les enzymes.

Les enzymes, de nature protéique, peuvent être détruites par l'action de l'alcool ou de la chaleur. On distingue plusieurs méthodes de stabilisation :

- Traitement par l'alcool bouillant
- Utilisation de la chaleur humide
- Emploi de la chaleur sèche pendant quelques minutes est la plus intéressante.

- **Le Stockage**, une bonne conservation dépend :

- des conditions de stockage
- des matériaux employés.

La conservation nécessite certaines précautions : Air favorable aux réactions d'oxydation ; Humidité : facilite le développement de moisissures sur la drogue et la détérioration des principes actifs et la lumière : origine des phénomènes de lumi-altération.

9. Normalisation et pharmacopées :

La normalisation de plantes médicinales consiste d'abord :

- Choisir l'espèce végétale à normaliser,
- Compte tenu de son intérêt commercial et surtout thérapeutique ;
- Définir la nature de la drogue et ses qualités par un ensemble de caractères morphologiques et anatomiques, de propriétés physico-chimiques et pharmacologiques.

Pour les plantes les plus importantes, les normes et les essais sont inscrits dans des recueils appelés Pharmacopées (plantes officinales).

10. Culture et récolte des plantes médicinales (Fig. 20) :

La récolte dépend de l'organe utilisé et des variations de la teneur en PA, ex :

- Les feuilles au début de la floraison
- Les fleurs sont souvent récoltées avant épanouissements
- Les fruits et Les graines a maturités
- Les racines des plantes annuelles à l'automne et celles des plantes bisannuelles ou vivaces soit au printemps (formation des feuilles) ou à l'automne (feuilles tombent)

Les écorces se récoltent à la monte de la sève au printemps jusqu'au début de l'été

La récolte doit être faite en temps sec et certaines conditions doivent être respectées par ex : plantes à huiles essentielles sont cueillies le matin, avant le lever du soleil.



Figure 20: L'organe utilisé

11. Stockage des drogues végétales :

Consiste à mettre les drogues à l'abri des agents externes qui peuvent les altérer, telle que :

- L'air et l'humidité : il faut stocker dans des récipients clos
- La lumière : il faut stocker dans des caisses de bois ou des sacs sombres
- Les insectes (pulvériser des insecticides) et les animaux (rongeurs)
- Stocker 1 année au maximum.

12. Les critères de qualité des plantes et extraits végétaux :

Les matières premières végétales utilisées pour produire des médicaments sont en principe des plantes ou parties de plantes qui sont à divers états de siccité (forme sèche, flétrie ou fraîche). D'une part C'est important d'offrir des plantes médicinales de qualité thérapeutique exceptionnelle. Pour assurer une bonne traçabilité des produits, les plantes sont analysées de façon poussée selon les normes de la pharmacopée européenne. Entre autres les contrôles suivants sont effectués :

- Critères organoleptiques.
- Dosage des principes actifs ou des marqueurs permettant d'identifier la plante.
- Dosage des métaux lourds.
- Dosage des pesticides.

D'autre part des études scientifiques ont permis de définir le moment le mode d'obtention des plants ainsi que le moment optimal de la récolte.

Références

bibliographiques

Références bibliographies

- ✚ **ADAMCZYK E , ROQUE-BURONFOSSE F, PINEAU X, HUGNET C, TAVERNIER L, BOUCHAGOUR N et QUEFFÉLEC S, 2015.** L'intoxication au raisin chez le chien. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire canine-féline*. Vol. 13, n° 60, pp. 47-50.
- ✚ **BENYOUSSEF S, BELGUITH.J, HADIJI. R, 2016.** Introduction à l'Enseignement de Toxicologie. École nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet, 58p.
- ✚ **BURCHAM P.C. 2014.** An introduction to toxicology. Première édition. *Springer London*. 327p.
- ✚ **CHU CLEMONT- Ferrant,** « Antibioguide », revue des établissements de santé de la région Auvergne, France, 2009, P 133, pp 20-110.
- ✚ **CLAVERIE I , HEDDE H.2018.** Pharmacologie générale toxicologie, Mécanisme fondamentaux . *Edition porphyre* .114p.
- ✚ **GOODMAN & GILMAN'S.** The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, 10^{ème} édition, 2003.
- ✚ **LANDRIEU V .LOISON A. MONCHY C .2018 .** Cas cliniques en pharmacologie et toxicologie 1ère Edition De Boeck Supérieur .246p
- ✚ **MATHIEU, Marie-José, FONTENEAU, Jean-Marie,** Manuel porphyre du préparateur en pharmacie, France, Porphyre, 2008, p1447.
- ✚ **PINEL, Jacques, WEISS, Françoise, HENKENS, Myriam,** Médicaments essentiels, 4^{ème} édition, France, Médecins sans frontières, 2006, p354.
- ✚ **RANG HP, DALE MM, RITTER JM.** Pharmacology. Churchill Livingstone, 5^{ème} édition, 2000.
- ✚ **SOMOGUI, A, MERIANE-BROSSE, L,** pharmacologie thérapeutique, France, Masson, 2008, p 154.
- ✚ **TOUITOU, Yvan,** pharmacologie, 11ème édition, France, Masson, octobre 2007, p 390.