

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de RELIZANE
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences Biologiques



جامعة غليزان
RELIZANE UNIVERSITY

POLYCOPIÉ DE COURS

Destiné aux étudiants Master1 Biochimie Appliquée

Intitulé

PHARMACOLOGIE

Elaboré par :

Dr. DERMECHE Keltoum

Année universitaire : 2024/2025

Avant-propos

Ce polycopié est le résultat de nos expériences d'enseignement avec les étudiants de la première année Master 1 Biochimie Appliquée de la faculté des sciences et de la Technologie du département des Sciences Biologiques de l'Université de Relizane.

Le polycopié est structuré en quatre chapitres comme suite :

Le premier chapitre aborde les généralités et les voies d'administration des médicaments, permettant aux étudiants de comprendre les fondements et l'utilité de ces derniers. Le deuxième chapitre décrit la classification et la pharmacogénétique des médicaments. Le troisième chapitre est dédié à l'étude du devenir et des effets des médicaments, en se concentrant sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et leurs paramètres d'analyse. Dans le quatrième chapitre, nous examinerons les différentes méthodes alternatives et la toxicologie, en concluant par les notions fondamentales de la pharmacologie d'intérêt biologique.

En espérant que ce polycopié sera une ressource précieuse pour aider les étudiants à assimiler les concepts clés et à éclairer les éléments essentiels à leur compréhension.

À la fin de ce manuscrit, vous trouverez une liste de références bibliographiques pour approfondir vos connaissances sur le sujet.

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: Classe des médicaments. 23

Figure 9: Les différentes phases..... 27

Figure 10: Les différents Essais..... 28

Figure 11: Détermination de la DL 50 de 2 substances A et B 31

Figure 12: Biotransformations 36

Figure 13: Interaction entre les médicaments et enzymes..... 41

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: Conséquences des polymorphismes.....	25
Tableau 6: Les différents types d'interactions médicamenteuses.....	40
Tableau 7: Les facteurs de variation	45

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 : Classification et Pharmacogénétique

1. Classification des Médicaments.....	19
2. Dirigés contre un agent infectieux particulier.....	19
3. Relatif à un dysfonctionnement de l'organisme.....	20
4. Relatif à un organe.....	20
5. Les grandes classes des médicaments.....	21
6. Pharmacogénétique.....	24
7. Causes de variabilité.....	24
8. Caractérisation du métabolisme individuel.....	24
9. Polymorphismes génétiques.....	25
10. Développement d'un médicament.....	26
11. Toxicologie.....	29

Chapitre II : Pharmacocinétique

1. Absorption..... 32
2. Distribution..... 35
3. Métabolisme..... 35
4. Elimination..... 36
5. Quantification du métabolisme et de l'élimination..... 37

Chapitre III: Pharmacodynamique

1. Interactions médicamenteuses.....39
2. Mécanismes d'actions.....41
3. Cible des médicaments.....42
4. Effets indésirables.....44
5. Facteurs favorisant les effets indésirables.....44
6. Facteurs de variation de l'activité des médicaments.....45

Chapitre V : Notions de modèle animal

1. Notions de modèle animal..... 46
2. Conditions d'expérimentation..... 47
3. Méthodes alternatives.....48
4. Choix du modèle in vivo vs in vitro..... 49

Références bibliographiques

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.

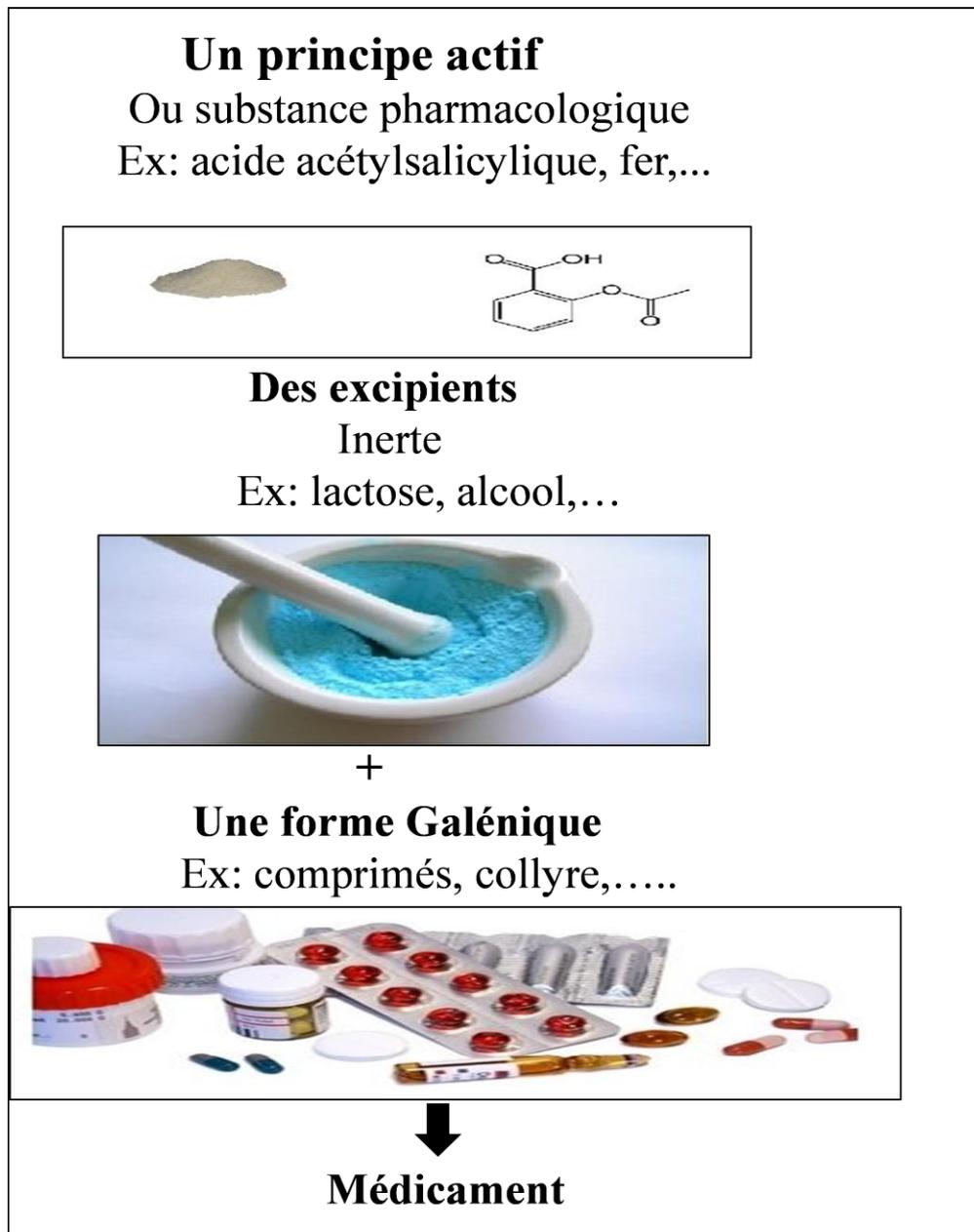


Figure 1 : Composition d'un médicament

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.

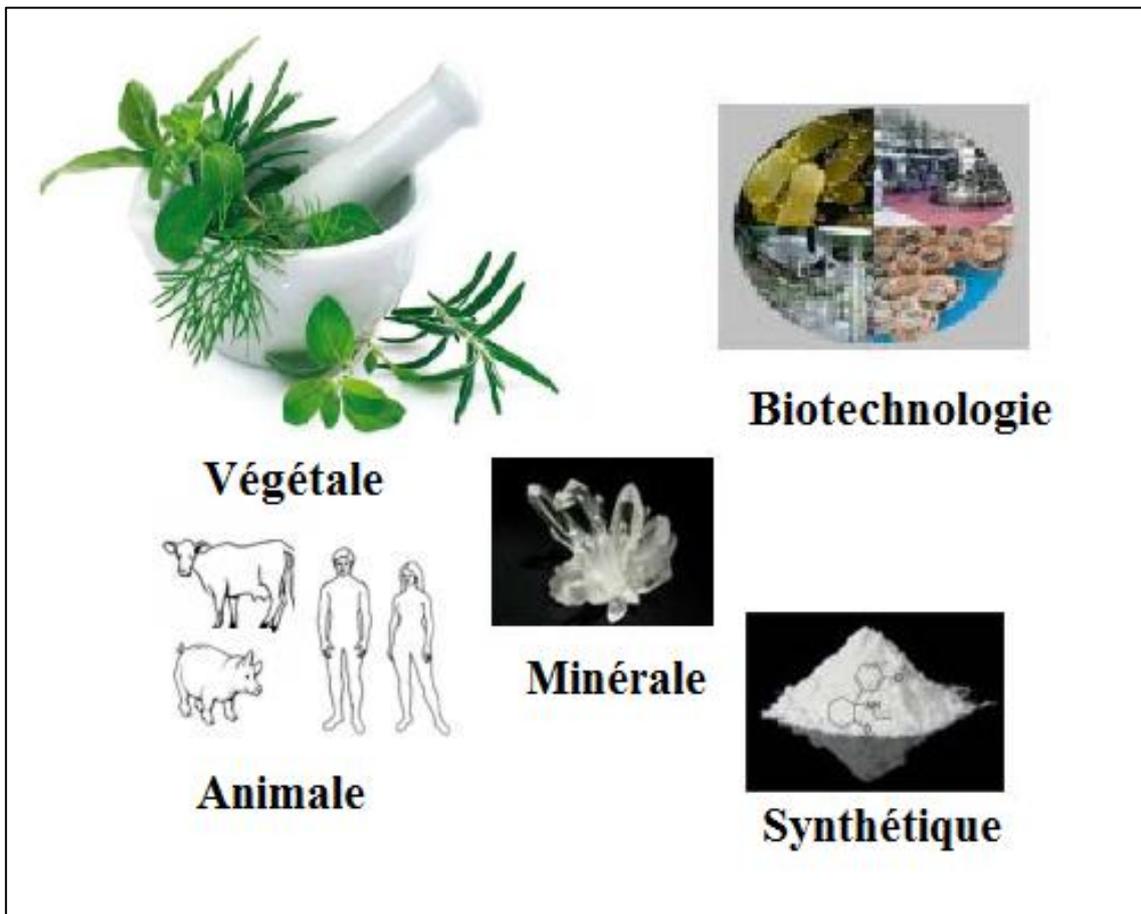


Figure 3 : Origine des médicaments

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**).

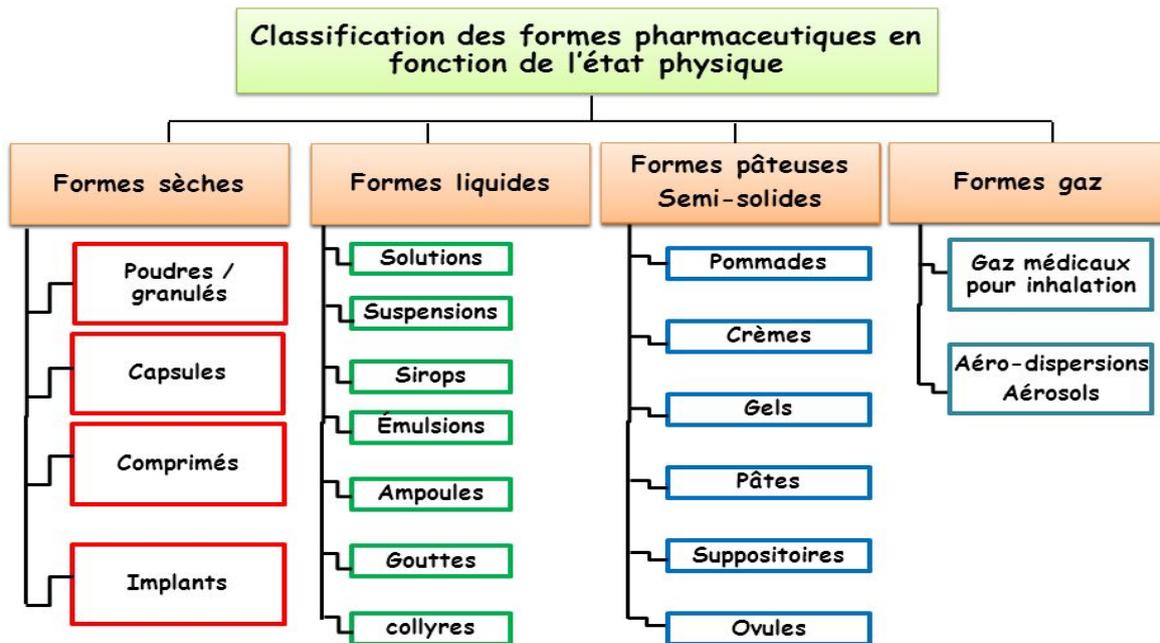


Figure 4 : Classification des formes pharmaceutiques.

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.

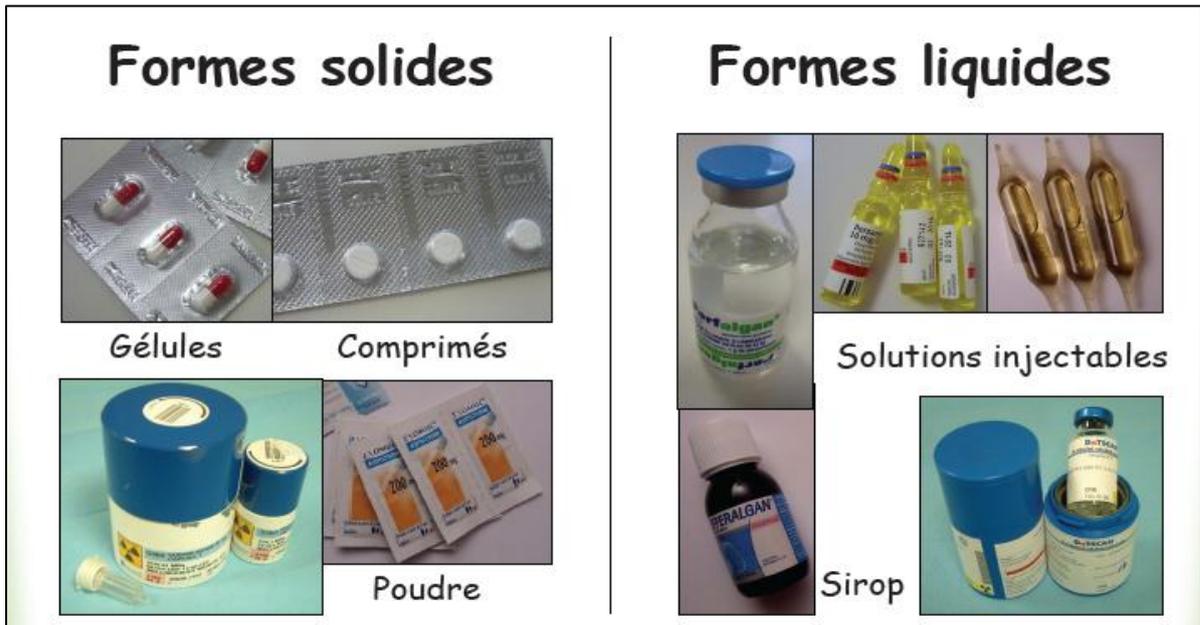
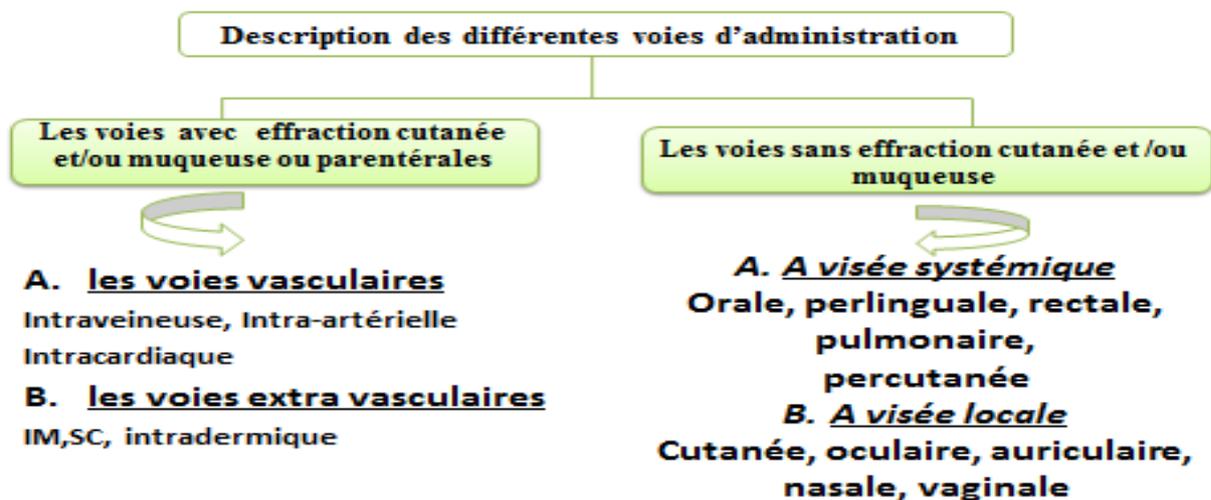


Figure 5 : Les formes galéniques

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).

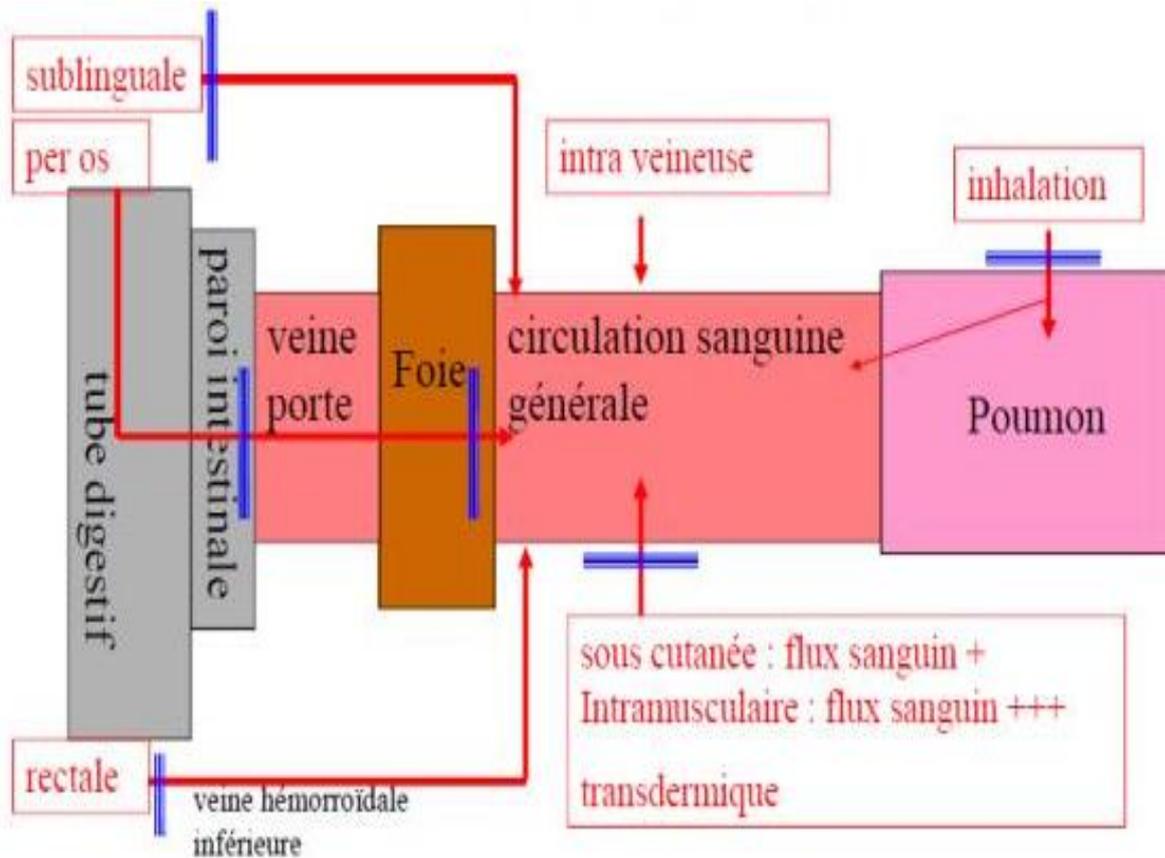


Figure 6: Différentes voies d'administrartion des médicaments

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 pratiquer 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'anesthésie rachidienne.

A.1. 6/ Voie Epidurale : administration dans la dure-mère permet de réaliser l'anesthésie 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.

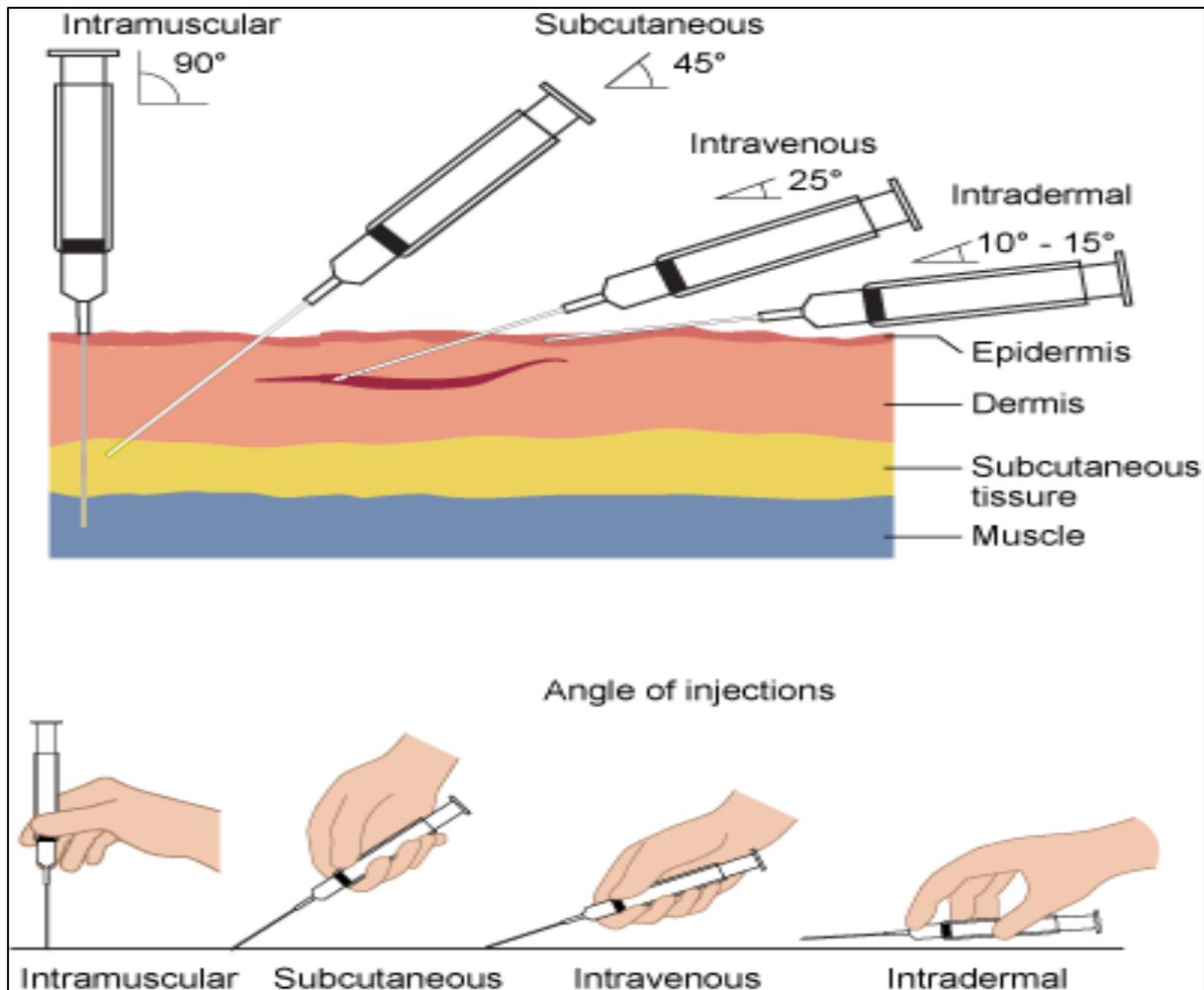


Figure 7 :Voies transmuqueuses

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.

Chapitre II

CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine, On distingue les médicaments classiques ou chimiques, plus anciens, et les médicaments biologiques, qui sont les plus développés aujourd'hui. Les médicaments chimiques sont fabriqués à partir des substances actives d'origine chimique et via des processus industriels. Les médicaments se classent en effet selon deux types de propriétés (qui sont étroitement liées): les propriétés thérapeutiques et les propriétés pharmacologiques; on parlera donc de classes thérapeutiques et de classes pharmacologiques.

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

➤ **Classes pharmacologiques**

=> A l'intérieure de chaque classe thérapeutique on a plusieurs "Classes pharmacologiques" (l'action du principe actif sur l'organisme), Exemple1: parmi la classe thérapeutique des "Anti-infectieux", on distingue les classes pharmacologiques suivantes: Antibiotiques, Antiseptiques, Antiparasitaires, Antifongiques, Antiviraux.

=> A l'intérieure de chaque classe pharmacologique on a plusieurs "Catégories pharmacologiques" Exemple 2: parmi la classe pharmacologique des antibactériens ou antibiotiques, on distingue les catégories pharmacologiques suivantes: les Bêta-lactamines, les Macrolides, les Tétracyclines. => A l'intérieure de chaque catégorie pharmacologique, on a plusieurs "Groupes pharmacologiques".

1-Dirigés contre un agent infectieux particulier :

➤ **Antibiotiques** et **antibactériens** (infections bucco-dentaires, ORL, broncho-pulmonaires, ostéo-articulaires, cutanées, sous-cutanées, uro-génitales, digestives, neuro-méningées, endocardites bactériennes, septicémies)

➤ **Antifongiques** (mycoses cutané-muqueuses, digestives, vaginales, sous-cutanées, profondes)

➤ **Antituberculeux** et **antilépreux** (mycobacterium tuberculosis, mycobacterium leprae)

➤ **Antiviraux**

➤ **Parasitologie** (ectoparasitoses (cutanées), protozooses, helminthiases: nématodoses cutanées, n. généralisées, n. intestinales, trématodoses (bilharzioses, distomatoses), cestodoses intestinales, c. tissulaires, filarioses)

➤ **Vaccins, gamma-globulines, sérums**

2-Relatif à un dysfonctionnement de l'organisme :

- **Allergologie-immunologie** (allergie, déficits immunitaires, connectivites)
- **Cancérologie** (traitements très variables)
- **Diabétologie** (diabète non insulino-dépendant)
- **Diététique** (diététique pharmaceutique, aliments modifiant l'appétit)
- **Hématologie** (anémies, syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies malignes, leucémies, hématosarcomes, troubles de l'hémostase, de défibrination, divers)
- **Métabolisme** (hyperlipoprotéinémies primitives, troubles de la glycorégulation, troubles métaboliques divers, carences vitaminiques, dépendances vitaminiques).

3-Relatif à un organe :

- **Cardiologie** (affections cardio-vasculaires générales, maladie hypertensive, affections artérielles, insuffisance coronarienne, troubles de la conduction cardiaque, troubles du rythme cardiaque, maladie thrombo-embolique, affections diverses).
- **Dermatologie** (eczémas, affections des glandes sébacées et des follicules pileux, affections dermatologiques diverses).
- **Endocrinologie** (affections de la thyroïde, des parathyroïdes, insuffisance surrénale, affections diverses)
- **Gastro-entérologie** (troubles digestifs non spécifiques, affections oesophagiennes, gastro-duodénales, intestinales, proctologiques, pancréatiques, hépato-biliaires, diverses)
- **Gynécologie-obstétrique** (affections gynécologiques, obstétricales, prophylaxie des MST, contraception, interruption de la grossesse)
- **Ophthalmologie** (affection du nerf optique, du globe oculaire, des annexes du globe oculaire)
- **Oto-rhino-laryngologie** (affections internes des oreilles, nez et gorge)
- **Pneumologie** (affections respiratoires)
- **Rhumatologie** (pathologie osseuse, arthroses, lombalgies et radiculalgies, arthrites micro-cristallines, rhumatismes inflammatoires chroniques, r. abarticulaires)
- **Stomatologie** (affections dentaires et buccales)
- **Urologie** (lithiases urinaires, affections uro-néphrologiques diverses).

4-Traitements psychiatriques :

- **Neurologie** (épilepsies, affections neurologiques diverses).
- **Psychiatrie** (troubles de l'humeur: états dépressifs et maniaques, états psychotiques aigus et psychoses chroniques, états de dépendance, autre).

5-Autres :

- **Analgésiques et anti-inflammatoires** (états douloureux non spécifiques, migraines, céphalées non migraineuses, états fébriles).
- **Anesthésiques locaux**
- **Réanimation-toxicologie** (troubles hydro-électrolytiques, déséquilibres acido-basiques, états de choc, coma).

6-Virus

- ADN : virus de type herpès, papillomavirus humain.
- ARN : picornavirus, myxovirus et paramyxovirus: grippe oreillons rougeole, togavirus: rubéole, arbovirus: fièvre jaune, rhabdovirus: rage.

7-Vaccins

- Vaccins microbiens tués ou inactivés : brucellose, choléra, coqueluche, leptospiroses
- Vaccins viraux vivants atténués : fièvre jaune, poliomyélite buvable, oreillons, rougeole, rubéole
- Vaccins viraux inactivés : grippe, hépatite A et B, poliomyélite injectable, rage
- Anatoxines purifiées : tétanos, diphtérie
- Vaccins polysidiques : pneumocoques, méningocoques, haemophilus type b, typhoïde

8-Les grandes classes des médicaments

Anti-inflammatoires, Antibiotiques, Antiviraux, Antiparasitaires, Antifongiques, Antalgiques, Antipyrétiques, Antihistaminiques, Antiasthmatiques, Antitussifs, Antigrippales, Médicaments en gastrologie, Médicaments en hématologie, Médicaments en dermatologie, Médicaments en cardiologie, Médicaments en endocrinologie.

• **Les anti- inflammatoires** : Sont des médicaments destinés à combattre une inflammation. Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et limiter les signes d'une inflammation. L'inflammation est présente dans de nombreuses maladies, telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.

Exemple: Aspirine, Catalgine, Aspégic,

• **Les antibiotiques** : sont des substances provenant d'un micro-organisme (champignons ou bactérie) ou obtenues par synthèse et capables d'inhiber la multiplication (empêcher leurs croissances) ou de tuer les bactéries.

Exemple : Amoxicilline, Clamoxyl, Augmentin,....

• **Les antiviraux** : Ils ont pour but de ralentir très sensiblement la vitesse de réplication virale.

Exemple : Aciclovir

• **Les antiparasitaires** : sont les médicaments utilisés pour traiter les maladies dues aux parasites (les helminthes et les protozoaires).

Exemple : Flubendazole

• **Les antifongiques** (ou antifungiques) ce sont des médicaments capables de traiter les mycoses, c'est-à dire les infections provoquées par des champignons microscopiques.

Exemple : Amphotericine

• **Les antalgiques ou analgésiques** : sont des médicaments qui suppriment ou diminuent la douleur, ils sont le plus souvent indiqués pour les maux de tête, les douleurs dentaires et les états fébriles sans provoquer une perte de conscience.

Exemple : Paracétamol

• **Les antipyrétiques** : sont des médicaments capables de supprimer ou diminuer la fièvre.

Exemple : paracétamol, aspirine et les AINS.

• **Les antihistaminiques** : Sont des médicaments généralement administrés dans le cadre de **traitement allergiques**. Ils visent à réduire ou éliminer les effets de l'histamine qui est efficace contre certains symptômes de la crise allergique, parmi eux les démangeaisons, le nez qui coule, les yeux qui pleurent, éternuements.

Exemple: Dexchlorphéniramine (Polaramine)

• **Antitussifs ou anti toux** : C'est un médicament destiné à diminuer ou arrêter la toux.

Exemple : Toplexil, Rhinathiol.

• **Les antianémiques** : Ce sont des vitamines à base de fer, acide folique B9 et vitamine B12.

Exemple : Trifer Fol, Tardyferon

• **Les anticoagulants** : Ce sont des médicaments qui bloquent la coagulation du sang afin d'éviter la formation d'un caillot (thrombus) dans une veine ou une artère.

Exemple : lovenox, innohep

• **Les diurétiques** : Un médicament diurétique est un médicament qui augmente la production d'urine par unité de temps.

Exemple : Lasilix, Aldactone

• **Les antihypertenseurs** : Ils consistent à normaliser les chiffres tensionnels, c'est-à-dire à stabiliser la pression artérielle.

Exemple: Hydrex

• **Les antidiabetiques** : leur but commun est d'abaisser le taux de sucres dans le sang et leur efficacité repose sur l'évaluation de la glycémie.

Exemple: Insuline et glucophage

• **Les Vitamines** : Sont des molécules nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

Exemple : Vit D, Vit K, Alvityl



Figure 8 : Classe des médicaments.

La Pharmacogénétique

1-Définition :

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population.

La pharmacogénomique a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement ».

2-Causes de variabilité :

La variabilité interindividuelle peut être liée à :

- des états physiologiques particuliers : nouveau-nés, femmes enceintes, grand âge, sexe,...
- des comorbidités : insuffisance rénale, insuffisance hépatique ;
- des facteurs environnementaux : tabagisme, alimentation, Adhésion au traitement,
- des facteurs génétiques.

3-Caractérisation du métabolisme individuel :

- **Phénotype** : Prise d'un médicament En l'absence de toute altération métabolique ou interaction médicamenteuse Détermination du rapport médicament /métabolite.
- **Génotype** : Prise de sang Réalisé dans les populations à risque (enfants..) Simple si les modifications génotypiques sont connues.

4-Influence du génotype :

De nombreux polymorphismes (du grec ancien = « différent » et (morphos) = « forme ») génétiques sont décrits, ils affectent les gènes.

- des transporteurs des médicaments : P-glycoprotéine ;
- des enzymes responsables du métabolisme des médicaments : cytochromes P450, glucuronyl transférases ;
- des enzymes ou récepteurs cibles : vitamine K époxyde réductase, récepteurs opioïdiques.

Concernant le métabolisme des médicaments, les polymorphismes génétiques s'expriment chez les individus sous la forme de différents phénotypes. Par exemple pour le cytochrome P450 2D6, la majorité des individus présentent un métabolisme rapide (activité enzymatique normale), ce sont des métaboliseurs rapides. Certains individus qui présentent un métabolisme lent (défaut ou absence d'activité de l'enzyme) sont métaboliseurs lents. À l'inverse certains autres individus présentant un métabolisme ultrarapide (activité enzymatique excessive) sont des métaboliseurs ultrarapides.

5-Polymorphismes génétiques

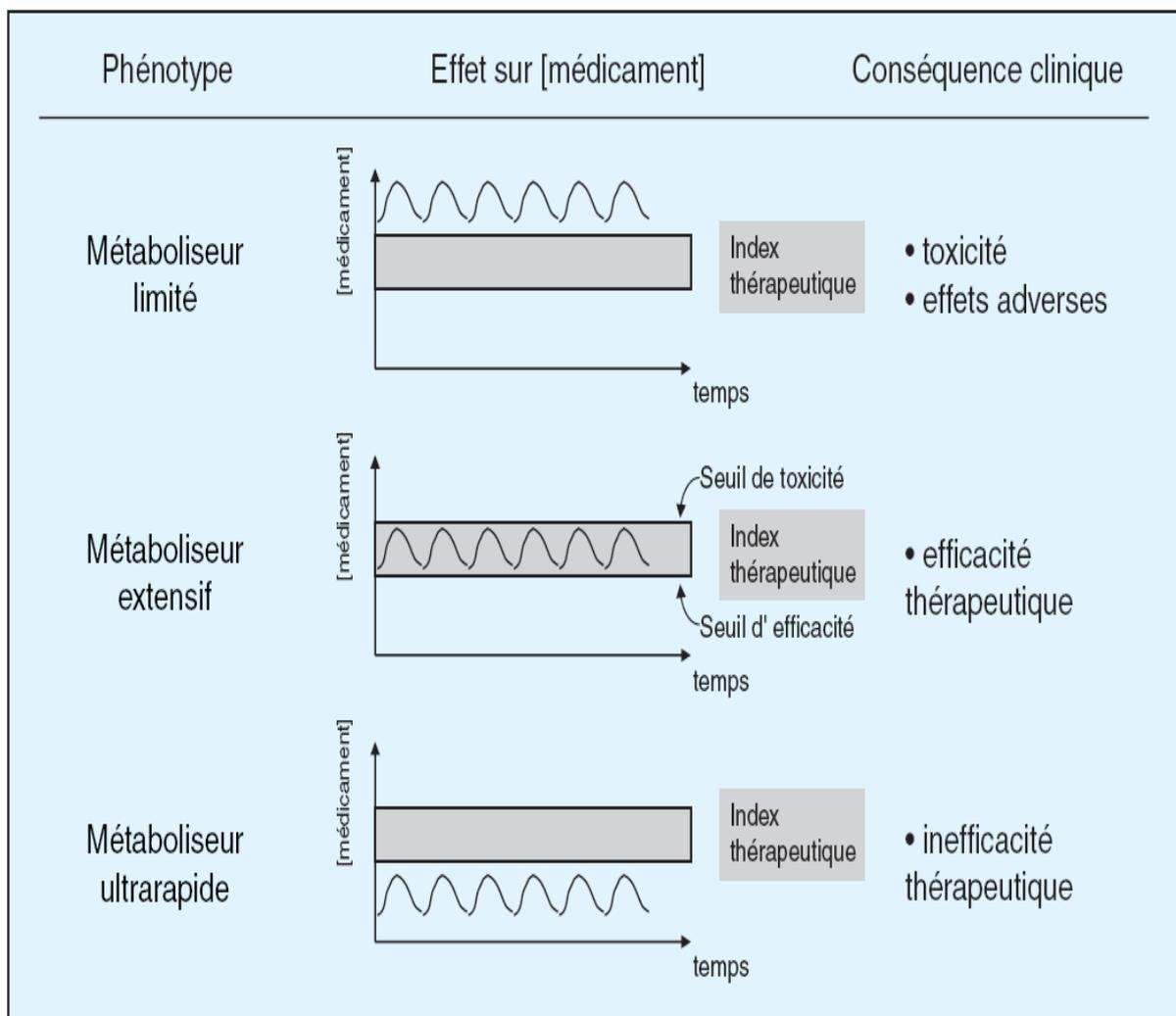
Différence de la séquence d'ADN à une position donnée (gène), pour des individus d'une même espèce. Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes chez au moins 1% des individus.

5-1-Conséquences des polymorphismes

La plupart de ces polymorphismes sont « muets »=> Pas de conséquences sur les fonctions cellulaires.

Certains polymorphismes peuvent toucher des gènes que l'on sait, ou que l'on suppose, être impliqué dans la cancérogenèse. Les polymorphismes peuvent ainsi jouer un rôle dans : la prédisposition aux cancers, la progression tumorale, la réponse aux agents thérapeutiques.

Tableau 5: Conséquences des polymorphismes



DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT**1/HISTORIQUE :**

Avant 1940 : Industrie pharmaceutique de type primaire : Principes actifs fournis par l'industrie aux pharmaciens, aux détaillants pour le produit final, dépenses de recherche peu élevées et dispensation des produits non assujetti à la présentation d'une ordonnance.

- **De 1940 à 1970 :** Dépenses de recherche jusqu'à 8% du chiffre d'affaire et développement en moyenne de 444 produits par an dont 10 % de nouveaux médicaments (Antibiotiques) : 1 787 nouveaux principes actifs (1961 à 1985).
- **De 1940 à 1970 :** Dispensation liée à la présentation d'une ordonnance, notions de « brevet » et « Marque » : à l'abri de la concurrence sur une période et la Réglementation du médicament renforcée, due aux premières catastrophes de certains nouveaux médicaments dont « thalidomide ».
- **De 1980 à 2010 :** Marché mondial du médicament : 80 % détenu par moins de cent sociétés, mondialisation : Firmes multinationales, Recherche jusqu'à 10 à 15 % du chiffre d'affaire et la diminution du nombre de découvertes.
- **De 1980 à 2010 :** Etude des médicaments générique, Médicament orphelin et Bio médicaments (40 % des principes actifs).
- **Actuellement :** dans le Monde on distingue moins de 3 500 principes actifs commercialisés sous plus de 22 000 marques (2012) et en Algérie : 43 % de médicaments produits localement et 75 unités de production industrielle pharmaceutique.

2/Particularités : Un produit réglementé Non soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante, Mode de financement spécifique , Cadre de la solidarité collective : Prise en charge (partie ou totalité) de la dépense pharmaceutique par des organismes de protection sociale Algérie : CNAS , Produit actif comportant des risques durant le cycle de vie du médicament recherche, production, prescription, dispensation, observance, récupération et bien industriel Fabriqué par des entreprises dont la rentabilité doit assumer une recherche de haut niveau et coûteuse.

3/Réglementation rigoureuse : Information, production, distribution, prescription, dispensation, observance Vérification du bien-fondé de la prise du médicament par le médecin et/ou le pharmacien Information du patient : conditions de bonne utilisation - posologie à respecter -interactions et effets indésirables, règles de bonnes pratiques par

l'industrie pharmaceutique Recherche, développement et fabrication ainsi la notice obligatoire dans chaque boîte.

4/ Développement d'un médicament

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.

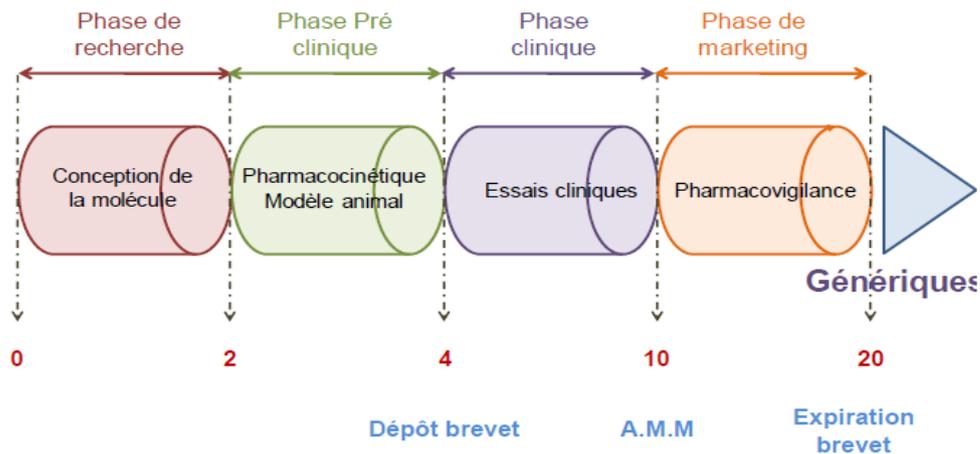


Figure 9 : Les différentes phases.

Certaines sont retenues en phase dite préclinique et sont testées en laboratoire afin d'évaluer leurs principaux effets et leur toxicité. Après ces études en laboratoire viennent les phases d'essais cliniques impliquant la participation de personnes volontaires.

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.

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 (Tolérance):** 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 (Efficacité):** 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 (Rapport tolérance/efficacité):** 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).

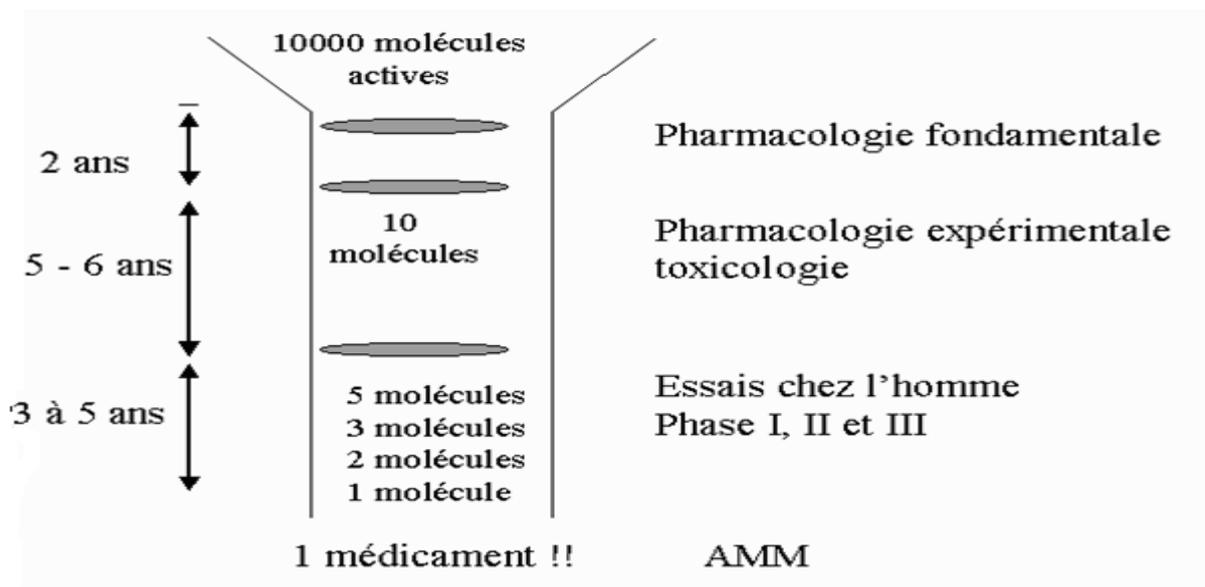


Figure 10 : Les différents Essais.

Toxicologie**1-La toxicologie**

C'est une science 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.

-Xenobiotique

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

2- Eléments de Toxicologie

- *la Toxicité* : Toute substance qui est nocive pour un organisme vivant. 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-DOMAINES D'ETUDE 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. (Plomb: saturnisme atteinte du système nerveux ; alcool : cirrhose du foie).

b. TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE : L'étude des végétaux ou animaux toxiques par eux-mêmes (ex : les champignons), L'étude des aliments contaminés par des toxiques (ex : contamination chimique liée à l'emballage qui ne présenterait pas l'innocuité) et ajouté des additifs.

c. TOXICOLOGIE MEDICAMENTEUSE : 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).

d. TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE : Les polluants atmosphériques (gaz, vapeurs, poussières....), Les principaux polluants atmosphériques sont le monoxyde de carbone, le plomb.

e. TOXICOLOGIE CLINIQUE : Elle recherche les éléments permettant le diagnostic et le traitement des intoxications.

4. Différents types de Toxicité

a- Toxicité aiguë : Toute substance administrée en une seule fois qui est immédiatement nocive. (DL50)

b-Toxicité à dose répétée : (DSE)

-Toxicité subaigu / subchronique : Substance administrée de façon répétée quotidiennement / périodiquement pendant une durée qui ne dépasse pas 90 jours.

-Toxicité chronique : Substance administrée de façon répétée quotidiennement/périodiquement pendant une durée qui dépasse 90 jours.

5. LES EFFETS TOXIQUES

a- TOXICITE DIRECTE : La toxicité directe est due à la molécule du xénobiotique lui-même.

b-TOXICITE 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.

6•Les paramètres de la Toxicité

a- Dose efficace 50: DE50 :C'est la dose mesurée expérimentalement quand on trace la courbe effet/dose.

b - Dose létale 50: DL50 : La dose létale DL50 est l'expression numérique, sur le plan expérimental, de la toxicité aiguë. DL50 = Quantité de produit qui provoque la mort chez 50% des animaux traités.

C - Dose sans effet : Elle est déterminée à partir des études de toxicité chronique, calculs statistiques -> on détermine la dose sans effets toxiques (au-delà la molécule devient toxique). La dose s'exprime en mg de produit toxique par kilos de poids des patients et par jour (mg/kg/j).

D. Dose Journalière Admissible : Quantité de produit qui peut être consommé quotidiennement, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque pour la santé.

7. Les facteurs de modulation de la toxicité

a) **Les facteurs dépendant du patient:** l'état physiologique : l'âge, le sexe, grossesse, les facteurs génétiques et l'état pathologique.

b) **Les facteurs liés au xenobiotique & 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.

Les substances dont la demi-vie d'élimination est longue s'accablent dans l'organisme avec un risque toxique accru. Certains xénobiotiques sont métabolisés par des mécanismes mettant en jeu des molécules que l'organisme possède mais en quantité limitée, donc quand ces mécanismes sont saturés, l'effet toxique apparaît.

c) **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.

d) **Facteurs liés à l'environnement** : les aliments, le tabac, le soleil. Les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique. Mentionnons comme exemple la réaction photoallergique au cours de laquelle la peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière.

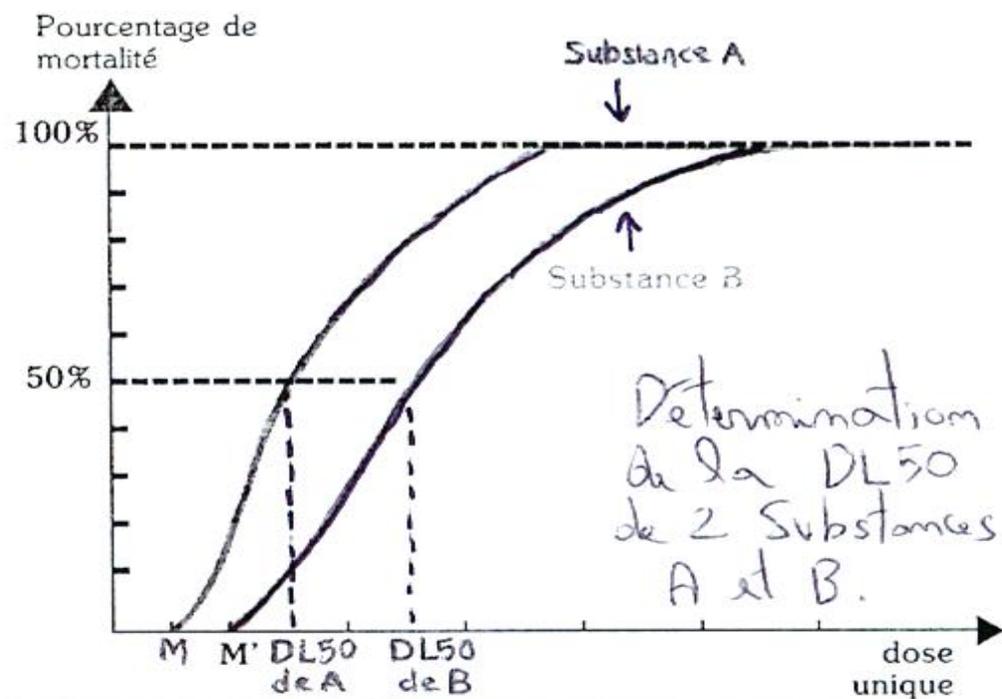


Figure 11 : Détermination de la DL 50 de 2 substances A et B .

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 : $(F) = AUC_{\text{Orale}} \times Dose_{\text{IV}} / AUC_{\text{IV}} \times Dose_{\text{Orale}}$.

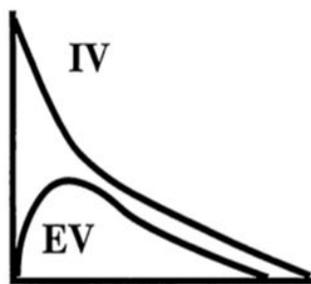
*La biodisponibilité absolue est comprise entre 0 et 1 (ou 0 et 100 %).

* La biodisponibilité IV est 100%.

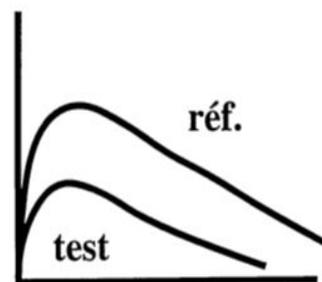
- **La biodisponibilité relative :** Elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la V.I) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

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

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



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



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

Biodisponibilités absolue et relative

E- La fixation aux protéines plasmatiques :

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

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)= Quantité de médicament administré (mg)/Concentration à t₀ 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...

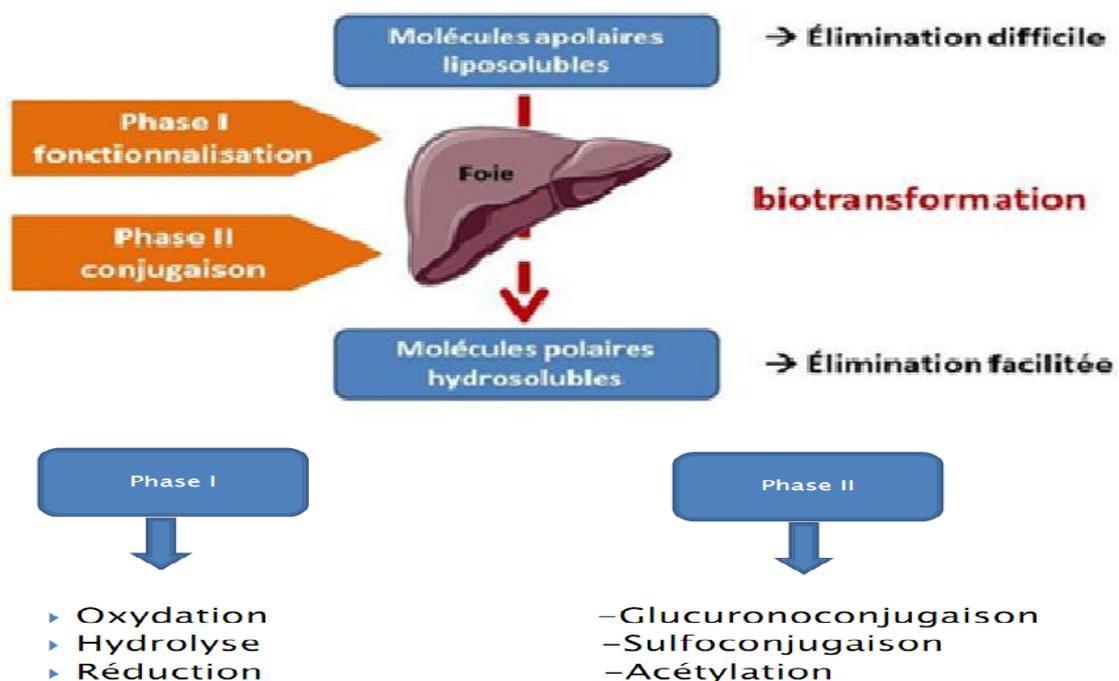


Figure 12 : Biotransformations.

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.

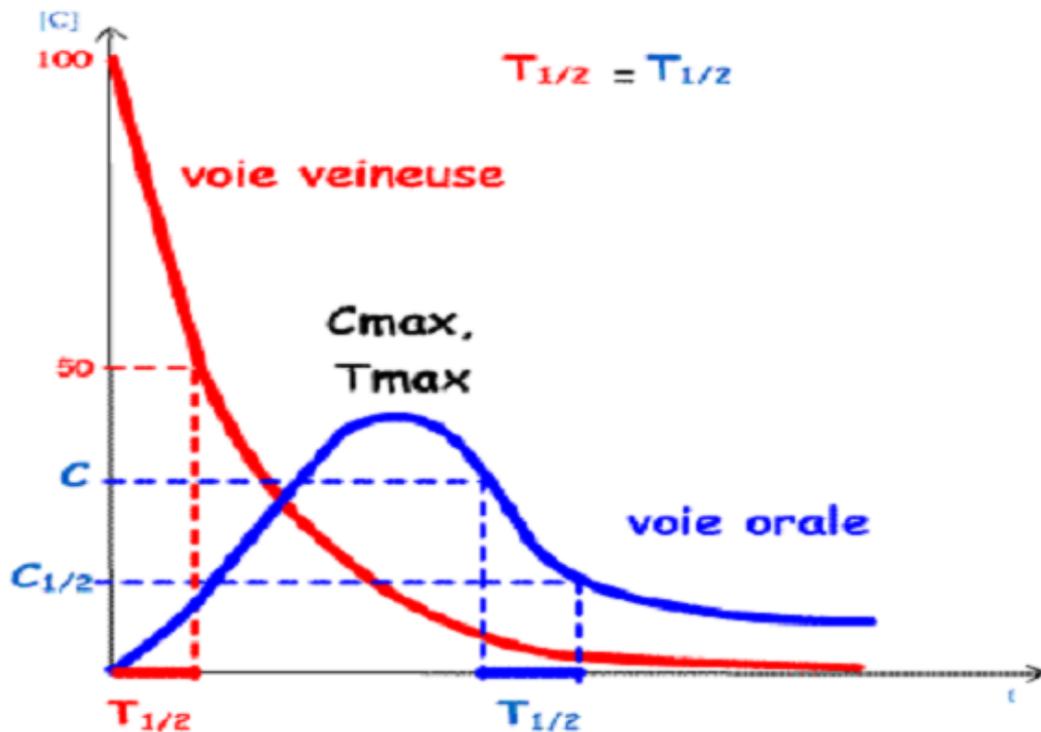
$$K_e = Cl / V_d \quad / \quad Cl_R = \frac{U \times V}{C_p}$$

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.

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

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.

Chapitre IV

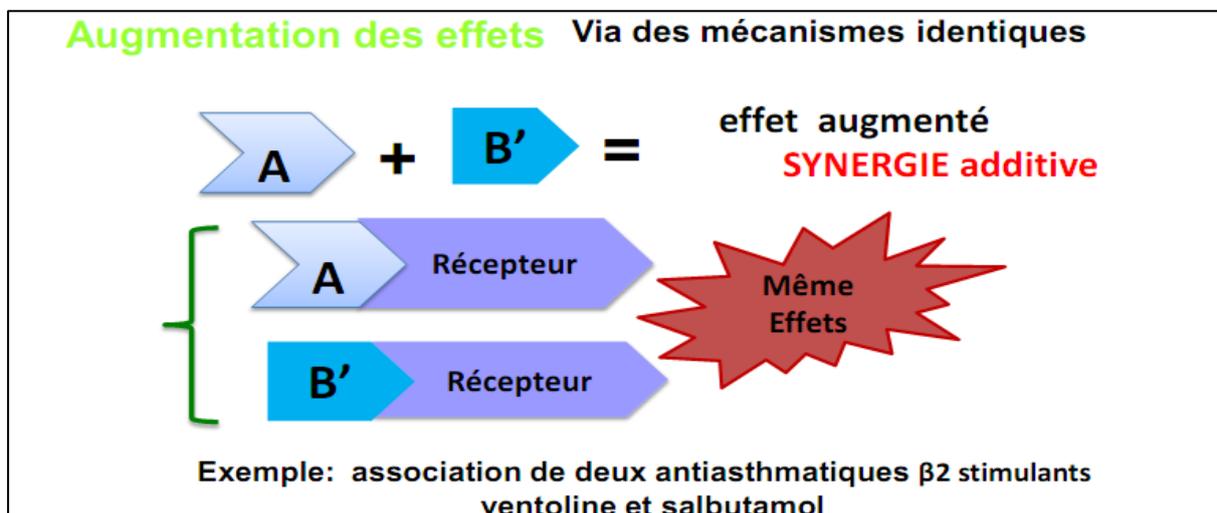
PHARMACODYNAMIE

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 :

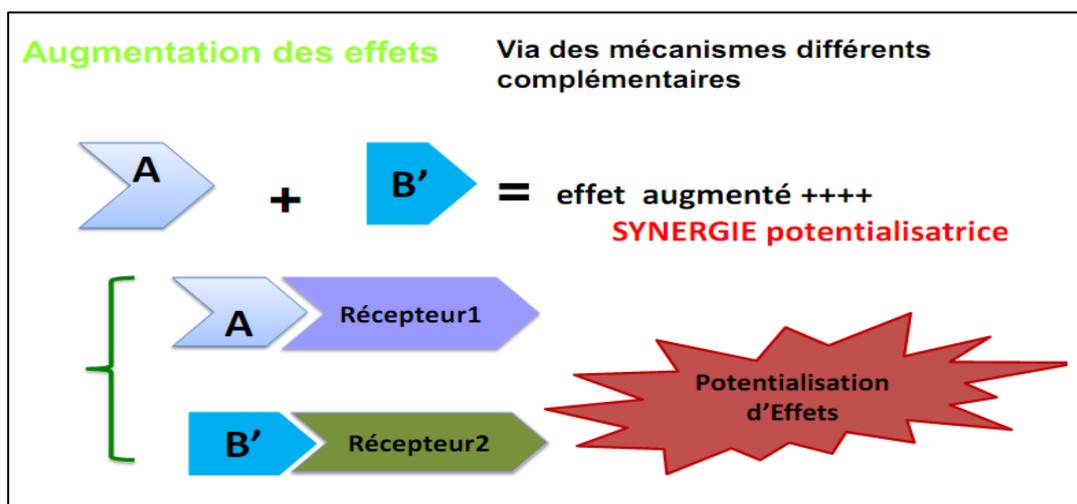
- ⇒ Modifications biochimiques ou biophysiques et une chaîne d'événements biologiques
- ⇒ Effet pharmacologique
- ⇒ Effet thérapeutique

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

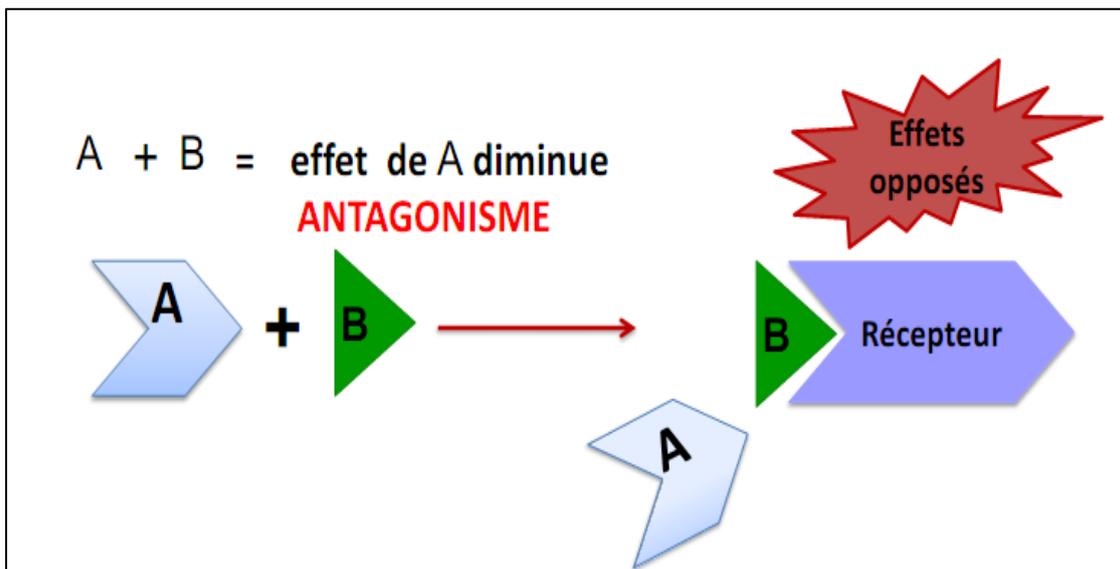
- ⇒ **Synergie** : c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple paracétamol plus codéine, exemple IEC plus diurétique entraînent une diminution de la PA.



- ⇒ **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.

Tableau 5: 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

B.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

B.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

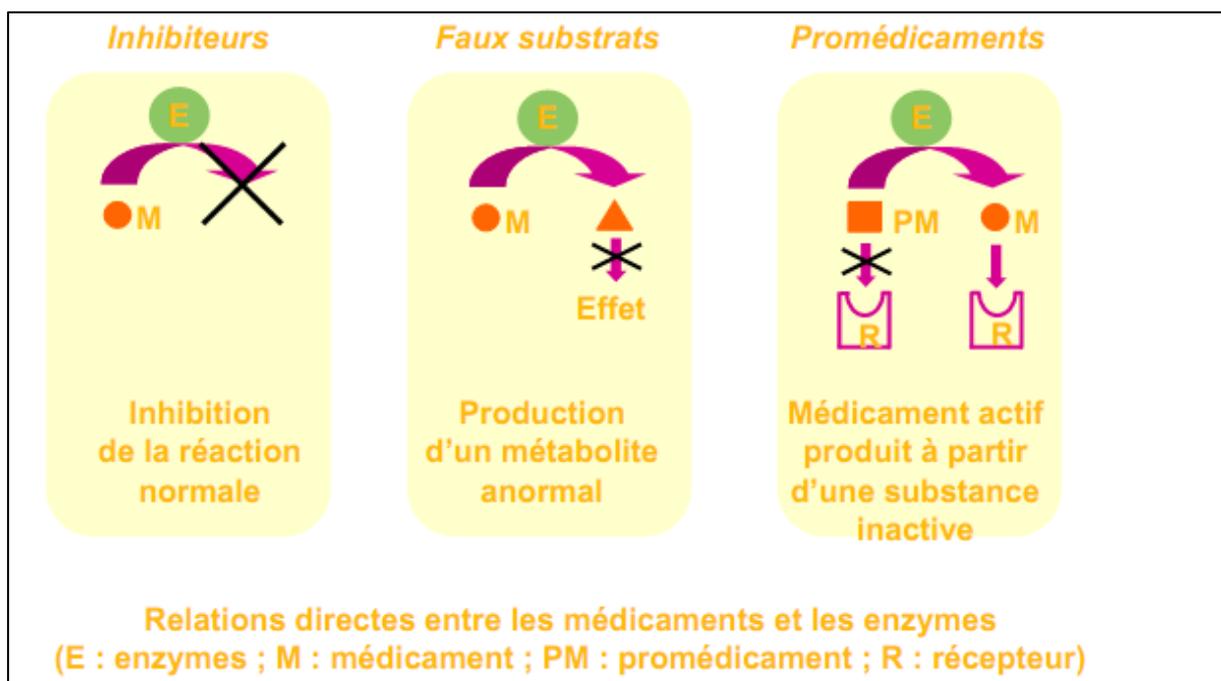
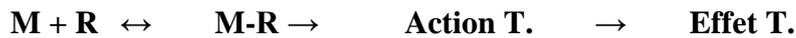


Figure 13 : Interaction entre les médicaments et enzymes.

B.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. $A' + R \leftrightarrow A'-R$

B.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

B.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

3.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.

3.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.

3.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.

3.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

3.1-Définition :

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

3.2-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.

3.3-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.

5-Facteurs favorisant les effets indésirables :

5-1-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.

6-Facteurs de variation de l'activité des médicaments

Tableau 6 : Les Facteurs de variation.

Facteurs				
Physiologiques	Pathologiques	Environnementau x	Génétiques	Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
<p>Âge : immaturité enzymatique et diminution d'activité métabolique</p> <p>Sexe : activité CYP3 A4 plus importante chez la femme.</p>	<p>-</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>-</p> <p>Insuffisance hépatique, cardiaque, respiratoire, ...</p>	<p>Alcool, tabac, alimentation.</p>	<p>L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement.</p> <p>L'accumulation du médicament, inefficacité thérapeutique</p>	<p>modification de l'activité des enzymes de biotransformation</p>

Chapitre V

Notions de modèle animal

1-Définition :

Un **modèle animal** est un animal non humain ayant une affection similaire à une affection humaine et servant de modèle pour l'étude de cette affection. L'*American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging* propose la définition suivante : « En recherche biomédicale, un modèle animal est un modèle permettant l'étude de données de référence sur la biologie ou le comportement, ou chez lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales. »

2-Description

Tous les êtres vivants présentent des similitudes biologiques que ce soit au niveau morphologique, génétique, biochimique et physiologique, ce qui permet d'utiliser les animaux comme modèle d'étude de l'homme. Une grande partie de nos connaissances en biochimie, physiologie ou pharmacologie ont été acquises grâce à l'étude de modèles animaux, qui n'auraient pu être expérimentées sur l'homme pour des raisons éthiques et religieuses.

- Le choix du modèle animal le plus approprié selon la condition à étudier est délicat et fondamental afin de pouvoir valider l'extrapolation qui sera faite à l'homme par la suite.
- Les modèles animaux destinés à l'étude des maladies touchant l'homme peuvent être répartis en différents groupes:

- 1) Modèles naturels ou « spontanés », qui présentent de façon naturelle une condition similaire à une condition humaine.
- 2) Modèles expérimentaux chez qui les chercheurs reproduisent expérimentalement une affection.
- 3) Modèles génétiquement modifiés chez qui le code génétique est manipulé afin d'entraîner l'apparition de la condition à étudier. Pour modifier le génome de ces animaux génétiquement modifiés, on peut soit insérer un ADN étranger, soit remplacer ou neutraliser certains gènes (*modèles knock-out*).
- 4) Modèles négatifs qui présente des résistances à une affection donnée et dont l'étude permet de comprendre les causes et les bases physiologiques de la résistance à la maladie.

- 5) Modèles orphelins qui présentent naturellement des affections n'ayant pas d'équivalent chez l'homme.

3- L'**expérimentation animale** : consiste à utiliser des animaux comme substitut ou « modèle », pour mieux comprendre la physiologie d'un organisme et ses réponses à divers facteurs (alimentation, environnement, agents pathogènes) ou substances (pour en tester, vérifier ou évaluer l'innocuité ou la toxicité), et tout particulièrement pour tenter de prévoir ce qui se passe chez l'Homme.

4-Choix du modelé :

Le choix du modèle animal le plus approprié selon la condition à étudier est délicat et fondamental afin de pouvoir valider qui sera faite à l'homme, d'une qualité de :

- ✓ Faible cout d'élevage
- ✓ Etude physiologiques développées
- ✓ Facilité d'élevage
- ✓ Vitesse de reproduction
- ✓ Simplicité d'analyse génétique

5- Conditions d'expérimentation :

- ✓ **Les personnes impliquées**

Responsable de protocole exp. durée 5 ans

Collaborateurs : Techniciens 2

Animaliers = habilitation 3

- ✓ **Les animaux**

Pas d'utilisation d'espèces protégées

Espèces expérimentales de sources autorisées

- ✓ **Les établissements**

Dossier d'agrément à renouveler (agrées)

6-Domains d'utilisation des animaux :

Toute l'expérimentation animale n'a pas la même finalité : Recherche fondamentale, appliquée, le médicament, Biologie, Pathologie expérimentale, Pharmacologie, Chirurgie, Physiologie, Toxicologie, Biochimie, Diagnostic, L'enseignement... et les industries : cosmétiques, alimentaires, chimiques (lessives, colles, vernis, peintures,...).

Méthodes alternatives

Les méthodes « alternatives » : regroupent les méthodes permettant de satisfaire un ou plusieurs principes des « 3R ».

Les « 3R » : principes éthiques de l'expérimentation animale : substitution (remplacer les modèles animaux à chaque fois possible), réduction (réduire le nombre d'animaux en expérimentation), raffinement (optimiser la méthodologie appliquée aux animaux). - **Replace** : remplacer les modèles animaux à chaque fois que possible par des méthodes *in vitro* (étude sur cellules humaines ou animales) ou *in silico* (modélisation mathématique avec l'aide de l'informatique).

1-Les méthodes de substitution : **ex vivo** (prélèvements de tissus d'animaux vivants) ; **in vitro** (modèles cellulaires) ; **in silico** (modèles biomathématiques utilisant des bases de données issues d'expérimentation *in vivo* ou *in vitro*) ; chimie analytique ; regroupement de substances et méthodes de références croisées (lorsque certaines substances ont des points communs suffisants avec des substances déjà connues) ; cellules souches ; organes bio-artificiels ; cultures organo typiques (modèles construits à partir de fragments de tissus ou d'organes).

2-Les méthodes de réduction : **méthodes statistiques** (par lesquels on obtient plus d'informations à partir d'un seul protocole) ; utilisation d'espèces pour lesquelles les connaissances scientifiques établissent qu'elles sont moins sensibles à la contrainte que d'autres ; contrôle de la variabilité de la réponse (par les paramètres environnementaux et le statut sanitaire et génétique des animaux).

3-Les méthodes de raffinement : diminution de la douleur (examen clinique) ; imagerie du petit animal *in vivo* (IRM, ultrasons, bioluminescence, scintigraphie, tomographie) ; télémétrie (enregistrement de paramètres physiologiques en continu).

4-Les méthodes alternatives constituent un outil de travail important pour la recherche : en toxicologie-éco toxicologie, comme en biologie ou dans la recherche médicale, il est pertinent de recourir à des modèles cellulaires ou mathématiques afin de mieux comprendre les mécanismes d'effets des substances sur les organismes.

-Le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale doit donc viser l'ensemble des usages ; aboutir à des méthodes qui, combinées les unes avec les autres, permettent d'améliorer le pouvoir prédictif de la toxicologie ; être le fruit de partenariats recherche qui peut être soumis à un processus de validation.

5-Les méthodes de prédiction in silico : Les méthodes in silico désignent les modèles biomathématiques utilisant des bases de données issues des expérimentations in vitro et in vivo. La bioinformatique permet de disposer de modèles descriptifs du vivant à différentes échelles, de l'organisme entier à la cellule. Pour la toxicité d'une substance chimique, l'approche numérique peut rendre compte des mécanismes biologiques complexes impliqués et des effets (observés dans le cadre d'une relation dose absorbée / réponse de l'organisme). L'efficacité des modèles biomathématiques comme méthodes de substitution repose sur la richesse, la qualité et la pertinence des données sur lesquelles ils se fondent ; mais certaines méthodes couplées (QSAR/PBPK par exemple) pourraient fournir une prédiction de qualité équivalente à l'expérimentation in vivo.

6-Choix du modèle in vivo vs in vitro

Les approches expérimentales in vivo et in vitro sont complémentaires dans les informations qu'elles permettent de récolter. Le choix de l'une ou l'autre sera fonction du type d'information recherché. Pour les informations du type « mécanisme d'action » comme l'effet agoniste ou antagoniste d'un médicament sur un récepteur membranaire, les études in vitro permettront de bien caractériser et analyser les interactions moléculaires.

7-Les avantages et les inconvénients de ces deux approches expérimentales sont :

Approche in vitro :

Avantage :

- Analyse fine des interactions au niveau cellulaire et moléculaire (affranchissement des boucles de régulation physiologiques)
- Facilité dans la modélisation mathématique des résultats expérimentaux (faible nombre de paramètres biologiques à prendre en compte)
- Réduction possible du nombre d'animaux utilisés (multiplication du nombre de fragments d'organe prélevés sur un même animal)
- Possibilité d'évaluer plusieurs protocoles expérimentaux sur un même organe ou fragment d'organe (série de doses, différentes conditions expérimentales consécutivement)
- Peut éviter l'utilisation d'animaux de laboratoire quand les prélèvements sont réalisés à l'abattoir.

Inconvénients : - Toujours invasif

- Nécessité d'une grande maîtrise technique pour assurer la survie des organes et conserver une réactivité reproductible dans le temps

- Aboutit automatiquement à la mort de l'animal

Approche in vivo :

Avantage :

- Prise en compte de l'animal dans son intégralité en respectant les boucles de régulation physiologiques

- N'aboutit pas automatiquement à la mort de l'animal (méthodes non invasives).

Inconvénients :

- Nécessité de maîtriser les effets délétères chez les animaux utilisés dans les modèles de pathologie expérimentale.

- Plus grande variabilité dans les résultats expérimentaux.

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.