

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث 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



## 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 cinq 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, le quatrième chapitre est consacré à la pharmacodynamique et leurs paramètres d'analyse. Dans le cinquième 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.

### Liste de figures

<b>Figure 1:</b> Composition d'un médicament .....	8
<b>Figure 2:</b> Dénomination de l'aspirine .....	11
<b>Figure 3:</b> Origine des médicaments .....	15
<b>Figure 4:</b> Classification des formes pharmaceutiques. ....	20
<b>Figure 5:</b> Les formes galéniques. ....	25
<b>Figure 6:</b> Différentes voies d'administration des médicaments .....	27
<b>Figure 7:</b> Voies trans-muqueuses .....	30
<b>Figure 8:</b> Classe des médicaments.....	42
<b>Figure 9:</b> Les différentes phases. ....	46
<b>Figure 10:</b> Les différents Essais .....	48
<b>Figure 11:</b> Détermination de la DL 50 de 2 substances A et B.....	52
<b>Figure 12:</b> Biotransformations.....	62
<b>Figure 13:</b> Interaction entre les médicaments et enzymes.....	76

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Classification des médicaments.....	17
<b>Tableau 2 :</b> Le développement d'un médicament.....	19
<b>Tableau 3 :</b> Caractères généraux des voies parentérales.....	28
<b>Tableau 4:</b> Caractères de la voie orale.....	31
<b>Tableau 5:</b> Conséquences des polymorphismes .....	44
<b>Tableau 6:</b> Types de métabolites en fonction de la spécialité pharmaceutique .....	60
<b>Tableau 7:</b> Les différents types d'interactions médicamenteuses.....	74
<b>Tableau 8:</b> Les facteurs de variation.....	86

## **SOMMAIRE**

**Avant-propos**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

### **Chapitre I : Initiation à la pharmacologie**

1. Généralités .....	8
2. Domaines de la pharmacie .....	8
3. Qu'est-ce qu'un médicament ? .....	9
4. Composition d'un médicament. ....	9
5. Dénomination des médicaments. ....	10
6. Différents types de médicaments. ....	11
a. /Médicaments magistraux.....	11
b. /Médicaments officinaux.....	11
c. /Médicaments essentiels.....	12
d. /Allopathie .....	12
e. /L'Homéopathie.....	12
7. Origines des médicaments .....	11
8. Classement des médicaments.....	16
9. Développement des médicaments.....	17
10. Formes pharmaceutiques. ....	19
11. Les Voies d'administrations.....	25

### **Chapitre II : Classification et Pharmacogénétique**

1. Classification des Médicaments.....	36
2. Dirigés contre un agent infectieux particulier .....	37
3. Relatif à un dysfonctionnement de l'organisme.....	39
4. Relatif à un organe .....	39

5. Les grandes classes des médicaments.....	40
6. Pharmacogénétique. ....	43
7. Causes de variabilité.....	43
8. Caractérisation du métabolisme individuel. ....	43
9. Influence du génotype. ....	43
10. Polymorphismes génétiques. ....	44
11. Historique du développement d'un médicament .....	45
12. Particularités d'un médicament. ....	45
13. Réglementation.....	45
14. Développement d'un médicament .....	46
a. Les essais précliniques. ....	46
b. Les essais cliniques. ....	47
15. Toxicologie.....	48
16. Eléments de Toxicologie. ....	49
17. Domaines d'étude de la toxicologie. ....	49
18. Différents types de Toxicité .....	49
19. Les effets toxiques. ....	50
20. Métabolisme toxique.....	50
21. Contamination alimentaire. ....	51
22. Les paramètres de la Toxicité.....	51
23. Les facteurs de modulation de la toxicité. ....	51

## **Chapitre II : Pharmacocinétique**

1. Absorption.....	54
a. Facteurs influençant l'absorption d'un médicament. ....	54
b. Passage des médicaments.....	55
c. Mécanismes de diffusion.....	55
d. Biodisponibilité (Absolue, Relative, Bioéquivalence).....	55
e. La fixation aux protéines plasmatiques.....	57
2. Distribution.....	58
3. Métabolisme. ....	59
a. Réactions de phase 1 .....	59
b. Réactions de phase 2.....	60
4. Elimination.....	63
a. Par Voie Rénale (urinaire).....	63
b. Par Voie Digestive (fécale).....	63
c. Autres Voies.....	63
1. Quantification du métabolisme et de l'élimination.....	64

## **Chapitre III: Pharmacodynamique**

1. Définition.....	69
2. Modifications biochimiques ou biophysiques. ....	69
3. Interactions médicamenteuses.....	70
4. Mécanismes d'actions .....	74
a. Médicaments à action non spécifique. ....	74
b. Médicaments à action spécifique.....	75
5. Cible des médicaments.....	79
5.1. Les canaux ioniques.....	79
5.2. Les enzymes.....	80
5.3. Les transporteurs .....	81
5.4. Les récepteurs.....	81

6.Effets indésirables.....	82
6.1. Définition.....	82
6.2. Réactions prévisibles.....	82
6.3. Réaction imprévisibles.....	83
7. Facteurs favorisant les effets indésirables.....	83
7.1. Facteurs liés aux médicaments. ....	83
7.2. Facteurs physiologiques. ....	84
7.3. Facteurs génétiques. ....	85
7.4. Facteurs pathologiques.....	85
8. Facteurs extérieurs.....	85
9. Facteurs de variation de l'activité des médicaments.....	85

## **Chapitre V : Notions de modèle animal**

1. Notions de modèle animal.....	89
2. Description.....	89
3. L'expérimentation animale.....	90
4. Choix du modelé.....	90
5. Conditions d'expérimentation.....	91
6. Méthodes alternatives.....	92
6.1. Les méthodes de substitution.....	92
6.2. Les méthodes de réduction.....	92
6.3. Les méthodes de raffinement.....	92
7. Choix du modèle in vivo / in vitro.....	93
8. Les avantages et les inconvénients.....	94

## **Références bibliographies**



# *Chapitre I*

*Initiation à la pharmacologie*



## 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

La pharmacie regroupe plusieurs domaines complémentaires qui décrivent le médicament depuis son devenir dans l'organisme jusqu'à son usage en population et son impact économique.

- **Pharmacocinétique** : étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle s'intéresse aux étapes d'absorption, de distribution dans les tissus, de transformation (métabolisme, notamment hépatique) et d'élimination (rénale ou biliaire). Elle permet de comprendre l'exposition du patient au médicament, de fixer des schémas posologiques et d'anticiper les variations liées à l'âge, aux maladies, ou aux interactions médicamenteuses.
- **Pharmacodynamique** : analyse les effets du médicament sur l'organisme, qu'ils soient recherchés (effet thérapeutique) ou indésirables. Elle étudie les mécanismes d'action, la relation dose-effet (ou concentration-effet), la puissance, l'efficacité maximale et la durée d'action. Elle aide à relier l'exposition (pharmacocinétique) à la réponse clinique et à identifier la marge de sécurité.
- **Pharmacothérapeutique** : concerne l'utilisation des médicaments pour prévenir, traiter ou soulager les maladies. Elle intègre le choix du traitement, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions, la surveillance et l'adaptation au profil du patient. Elle se situe au carrefour de la pharmacologie et de la pratique clinique.
- **Pharmacovigilance** : est consacrée à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché, mais aussi pendant leur développement. Elle repose sur la déclaration et l'analyse des événements indésirables, l'identification de signaux de risque et la mise en place de mesures de réduction des risques afin d'améliorer la sécurité d'utilisation.
- **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** : analyse les coûts et la valeur des médicaments dans un système de santé. Elle évalue le coût d'un traitement en regard des bénéfices cliniques (par exemple en termes de qualité de vie ou d'années de vie gagnées) et compare différentes stratégies thérapeutiques. Elle contribue aux décisions de remboursement, de fixation de prix et d'allocation des ressources.
- **Pharmacogénétique** : étudie l'influence des variations génétiques sur la réponse aux médicaments, en particulier via les gènes impliqués dans le métabolisme, le transport ou les cibles pharmacologiques. Elle explique une partie des différences interindividuelles d'efficacité et de tolérance et soutient le développement d'une médecine personnalisée, notamment par l'adaptation des doses ou le choix d'une molécule en fonction du profil génétique.

### 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**).

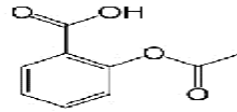
- **Principe actif** : Est une substance qui rentre dans la composition d'un médicament et qui est responsable des effets thérapeutiques, mais aussi des effets indésirables de ce médicament. C'est le PA qui produit les effets pharmacodynamiques du médicament.
- **L'excipient** : Est toute substance qui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

## Un principe actif

Ex: acide acétylsalicylique, fer,...



+

## Des excipients

Inerte

Ex: lactose, alcool,...



+

## Une forme Galénique

Ex: comprimés, collyre,.....



## Médicament

Figure 1 : Composition d'un médicament

**5. Dénomination des médicaments (Fig.2) :** Un même médicament peut porter plusieurs noms, chacun ayant une utilité spécifique :

- **Nom chimique :** Il décrit la structure chimique de la molécule.

**Exemple :** acide acétylsalicylique.

- **Dénomination Commune Internationale (DCI) :** C'est le nom officiel, reconnu mondialement, utilisé par les professionnels de santé.

**Exemple :** aspirine.

- **Noms commerciaux** : Ce sont les noms choisis par les laboratoires pharmaceutiques pour commercialiser le médicament. Un même principe actif peut donc exister sous plusieurs marques.

**Exemple** : 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 :** L'allopathie correspond à la médecine conventionnelle, également appelée médecine traditionnelle ou classique. Elle repose sur l'utilisation de médicaments destinés à produire un effet opposé aux symptômes présentés par le patient.

Par exemple : administrer un médicament qui fait baisser la fièvre pour traiter un état fébrile.

**e/L'Homéopathie :** L'homéopathie est une méthode thérapeutique fondée sur l'administration de substances fortement diluées, souvent à des doses dites infinitésimales. Elle repose sur le principe : « similia similibus curantur », qui signifie « *le semblable guérit le semblable* ».

Selon cette approche, une substance capable de provoquer un symptôme chez une personne saine peut, une fois diluée de manière extrême, aider à traiter ce même symptôme chez une personne malade.

**Exemple :** utiliser une substance connue pour provoquer la fièvre afin de traiter un état fébrile, mais sous une dilution très élevée, rendant la substance théoriquement non toxique.

## **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 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** : sont des substances qui proviennent des minéraux et des éléments chimiques naturels. Ces médicaments peuvent être utilisés pour traiter diverses conditions médicales en raison de leurs propriétés biochimiques uniques :

Comme les sels de fer et de calcium, de chlorure de sodium (NaCl) ou de permanganate de potassium (KMNO<sub>4</sub>), l'iode sont des médicaments importants.

➤ **Sels de fer**

- **Formes** : Les sels de fer (comme le sulfate de fer, le gluconate de fer, le fumarate de fer) sont principalement utilisés pour traiter ou prévenir l'anémie ferriprive (anémie due à un manque de fer dans le sang).
- **Mécanisme d'action** : Le fer est un élément essentiel pour la production de l'hémoglobine, la protéine dans les globules rouges qui transporte l'oxygène. Un manque de fer peut entraîner une baisse de la production de globules rouges.
- **Utilisation clinique** : Il est souvent administré sous forme de comprimés ou de sirop, et parfois sous forme injectable en cas de déficience sévère ou de difficultés d'absorption.
- **Effets secondaires** : Les effets secondaires courants incluent la constipation, les maux d'estomac, et la coloration noire des selles.

➤ **Sels de calcium**

- **Formes** : Les sels de calcium, tels que le carbonate de calcium, le citrate de calcium, et le gluconate de calcium, sont utilisés pour traiter les carences en calcium et dans les maladies liées aux os, comme l'ostéoporose.
- **Mécanisme d'action** : Le calcium est crucial pour la santé des os, des dents, et pour des fonctions corporelles comme la contraction musculaire, la conduction nerveuse, et la coagulation sanguine.
- **Utilisation clinique** : En cas de carence en calcium, ces médicaments sont administrés sous forme de comprimés ou de solutions orales. Ils peuvent aussi être utilisés dans les situations d'hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang).
- **Effets secondaires** : Des doses excessives peuvent entraîner des calculs rénaux, de la constipation, et une hypercalcémie (taux trop élevé de calcium dans le sang).

➤ **Chlorure de sodium (NaCl)**

- **Formes** : Le chlorure de sodium, également connu sous le nom de sel de table, est utilisé principalement pour rétablir l'équilibre électrolytique et traiter les déséquilibres hydriques du corps.
- **Mécanisme d'action** : Le sodium joue un rôle essentiel dans l'équilibre des fluides corporels, le fonctionnement des muscles et des nerfs. Le chlorure de sodium est souvent administré sous forme de solution saline.
- **Utilisation clinique** : Il est utilisé dans les perfusions intraveineuses pour traiter la déshydratation, la perte de sel due à une transpiration excessive ou à des vomissements. Il est également utilisé pour nettoyer les plaies.
- **Effets secondaires** : Une consommation excessive de sodium peut entraîner des problèmes de pression artérielle (hypertension) et des déséquilibres électrolytiques, comme l'hypernatrémie (excès de sodium dans le sang).

➤ **Permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>)**

- **Formes** : Le permanganate de potassium est un composé chimique utilisé principalement pour ses propriétés antiseptiques et désinfectantes.
- **Mécanisme d'action** : Il a des propriétés oxydantes puissantes, ce qui lui permet de tuer une large gamme de microbes, y compris les bactéries et les champignons.
- **Utilisation clinique** : Il est utilisé pour traiter les infections cutanées comme les eczémas, les dermatites, ou les plaies infectées. Il est également utilisé comme solution désinfectante pour laver les plaies.
- **Effets secondaires** : Une mauvaise utilisation peut entraîner une irritation de la peau, des brûlures ou une coloration de la peau et des vêtements (couleur violette).

➤ **Iode**

- **Formes** : L'iode est souvent utilisé sous forme de solution de teinture d'iode ou de povidone iodée, une forme antiseptique largement utilisée en chirurgie et dans le traitement des plaies.
- **Mécanisme d'action** : L'iode a des propriétés antimicrobiennes, tuant ou inhibant la croissance des bactéries, des champignons, et des virus. Il est aussi essentiel pour le bon fonctionnement de la glande thyroïde, étant donné qu'il est un constituant de la thyroxine.
- **Utilisation clinique** : Il est utilisé pour désinfecter la peau avant une opération.



En cas de carence en iode, des suppléments peuvent être administrés pour prévenir les troubles thyroïdiens.

- **Effets secondaires** : L'usage excessif ou une hypersensibilité à l'iode peut causer des irritations cutanées, des réactions allergiques, ou une thyrotoxicose (excès d'hormones thyroïdiennes).
- **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

- **Les nouvelles origines :**

- **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 »).
- **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**

Les médicaments dits « listés » correspondent aux spécialités contenant des substances classées comme substances vénéneuses et, à ce titre, sont soumises à des règles particulières de prescription, de délivrance et de contrôle (Tableau 1). La Liste I et la Liste II regroupent des principes actifs considérés comme potentiellement dangereux, car ils peuvent présenter des risques de différents ordres, notamment une toxicité, des effets tératogènes, cancérogènes ou mutagènes. Les médicaments relevant de la Liste I sont, en principe, associés à un niveau de risque plus élevé que ceux de la Liste II, ce qui justifie un encadrement plus strict.

Par ailleurs, il existe une catégorie spécifique constituée par la liste des stupéfiants, qui regroupe des médicaments susceptibles d'entraîner une dépendance et des conduites de toxicomanie, impliquant une réglementation renforcée en raison du risque d'abus et de détournement.

**Tableau 1 :** Classification des médicaments

Liste	Ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée
Liste I	ordonnance simple <b>non renouvelable</b> sauf mention contraire « à renouveler X fois »	renouvelée jusqu'à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum <sup>1-2</sup>
Liste II	ordonnance simple <b>renouvelable</b> sauf mention contraire « à ne pas renouveler »	limitée à 12 mois	par fraction de 30 jours au maximum <sup>1</sup> (contraceptifs 3 mois)
Stupéfiants	ordonnance sécurisée	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).
- **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.

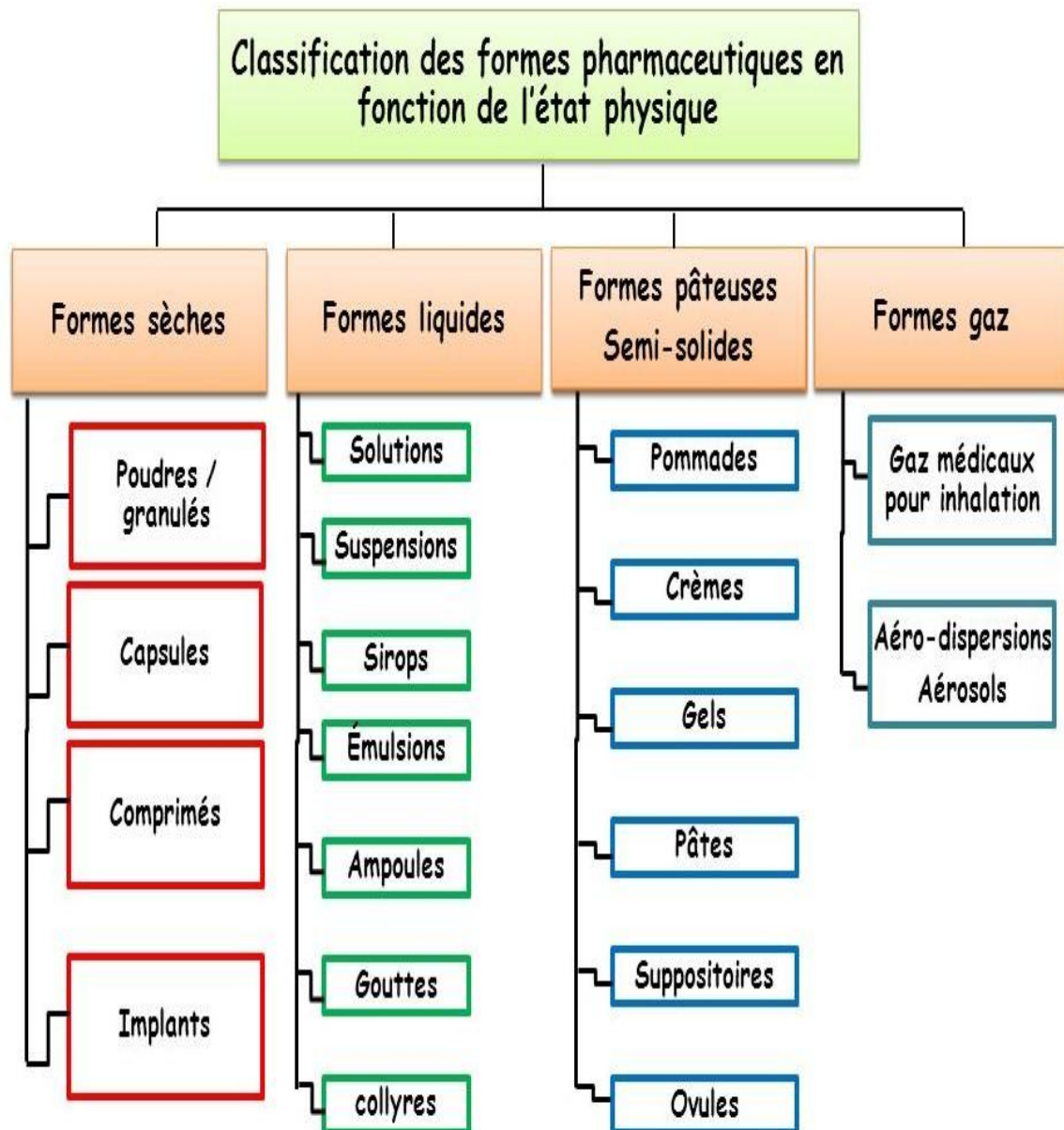
Les essais cliniques nécessitent un avis favorable du Comité de protection des personnes et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

**Tableau 2 :** Le développement d'un médicament.

PHASE	OBJECTIF	SUJETS	NOMBRE DE PARTICIPANTS
<b>Préalable</b>	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)
<b>Phase I</b>	Déterminer la dose thérapeutique (au-delà de laquelle il y a des toxicités)	Volontaires sains	20-100
<b>Phase II</b>	Déterminer l'efficacité et la sécurité	Patients	100-300
<b>Phase III</b>	Déterminer l'efficacité, les bénéfices et la sécurité	Patients	1000-2000
<b>Phase IV</b>	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**). La forme galénique est cruciale pour garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments, influençant leur libération et leur absorption dans l'organisme. Ainsi, une formulation appropriée peut améliorer l'absorption des médicaments par voie muqueuse et optimiser leur efficacité thérapeutique. Des recherches récentes ont montré que les systèmes de délivrance de médicaments par voie muqueuse peuvent offrir des avantages significatifs en termes d'absorption et d'efficacité thérapeutique.



**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.

**b/ 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.

**c/ 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.

**d/ 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.

**e/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.

**f/ 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 :**

Ce sont des produits formulés pour être appliqués directement sur la peau ou les muqueuses. Ces produits peuvent avoir des effets locaux (sur la zone d'application) ou parfois être absorbés par la peau pour produire des effets systémiques (généraux).

### **10.6.1. Les Pommades :**

Les pommades ont des médicaments de consistance molle, généralement épaisse et visqueuse, destinées à être appliquées sur la peau. Leur texture plus grasse que celle des crèmes et des lotions les rend particulièrement efficaces pour traiter les peaux sèches ou les zones nécessitant une hydratation prolongée. Les pommades sont principalement utilisées pour des actions locales, telles que le traitement d'affections cutanées comme les eczémas, les dermatites ou les inflammations de la peau. En raison de leur composition, elles peuvent aussi parfois être absorbées à travers la peau pour produire des effets systémiques. Elles sont également couramment utilisées pour les traitements locaux de certaines infections cutanées, apportant à la fois des propriétés apaisantes et réparatrices.

**10.6.2. Les Liniments :** sont des médicaments de consistance molle ou liquide, formulés avec un lubrifiant tel que de l'huile ou du savon, et sont destinés à être appliqués sur la peau. Grâce à leur texture fluide, ils pénètrent facilement dans la peau et sont souvent utilisés pour leurs propriétés apaisantes ou thérapeutiques. Les liniments sont principalement employés pour soulager les douleurs musculaires et articulaires, favoriser la circulation sanguine, ou encore pour traiter les inflammations.

Ils peuvent également être utilisés pour des massages, offrant un effet relaxant et stimulant. Par exemple, un liniment chauffant à base d'huiles essentielles peut être utilisé pour soulager les douleurs liées aux tensions musculaires.

**10.6.3. Les Lotions :** ont des médicaments aqueux, principalement composées d'eau, et sont destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. Leur consistance fluide et légère leur permet d'être rapidement absorbées sans laisser de film gras. Elles sont couramment utilisées pour rafraîchir la peau, apaiser les irritations, ou offrir un effet hydratant. Les lotions sont particulièrement efficaces pour traiter des affections cutanées telles que les démangeaisons, les inflammations, ou les coups de soleil, mais elles sont également utilisées pour l'hygiène de la peau, comme les lotions toniques.

Par exemple, on peut utiliser une lotion apaisante pour calmer les peaux irritées, une lotion antiseptique pour désinfecter les plaies superficielles, ou une lotion hydratante pour nourrir les peaux sèches.

**10.6.4. Crèmes:** sont des médicaments de consistance molle, légèrement plus légère et moins grasse que les pommades, et destinées à être appliquées sur la peau. Leur texture intermédiaire entre les pommades et les lotions les rend adaptées pour une utilisation quotidienne, notamment pour les soins de la peau comme les crèmes de beauté ou les traitements dermatologiques. Elles offrent un équilibre entre hydratation et absorption rapide, sans laisser de film gras. Les crèmes sont fréquemment utilisées pour traiter des affections cutanées telles que la sécheresse, les irritations, ou pour des soins plus spécifiques comme les crèmes anti-âge.

**10.6.5. Cérats :** quant à eux, sont des pommades à base de cire, particulièrement utilisées pour les soins du visage. Grâce à leur composition, qui inclut des cires naturelles comme la cire d'abeille, les cérats forment un film protecteur sur la peau, apportant une barrière contre les agressions extérieures tout en nourrissant et hydratant en profondeur.

Ils sont souvent utilisés pour les peaux sèches ou sensibles, offrant une protection longue durée contre les conditions climatiques difficiles, comme le froid ou le vent.



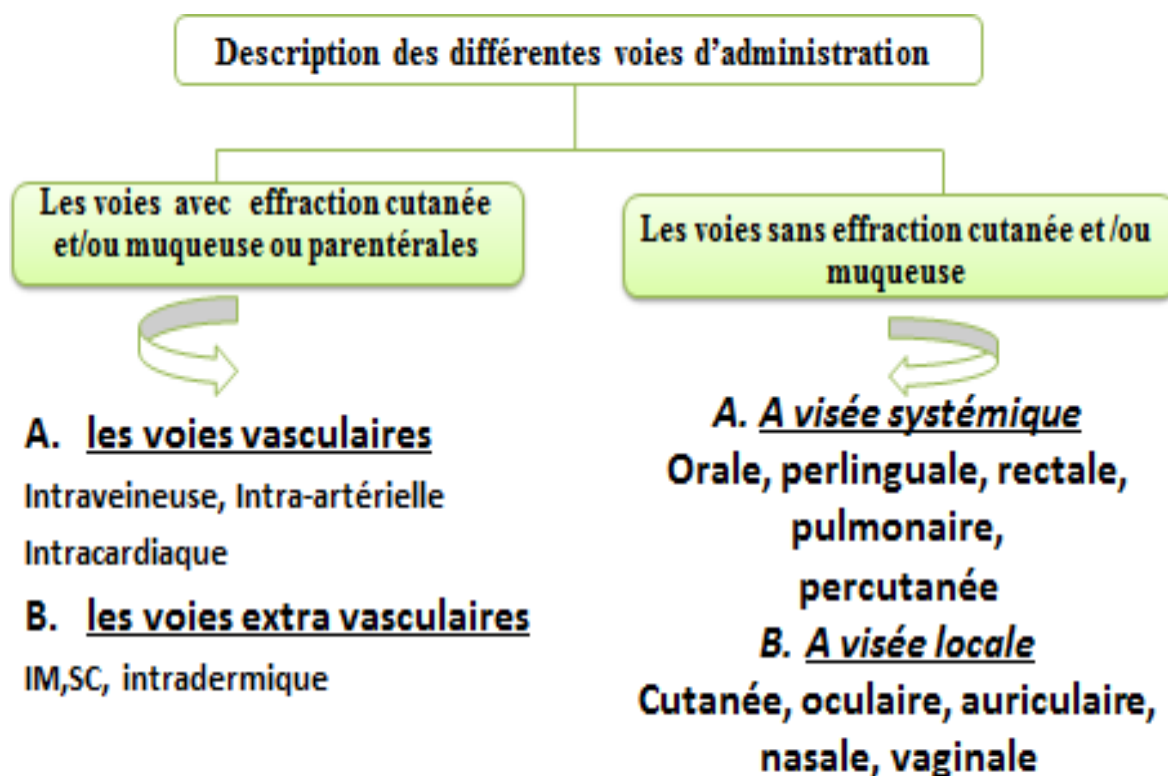
**Figure 5 :** Les formes galéniques

## **11. Les voies d'administrations**

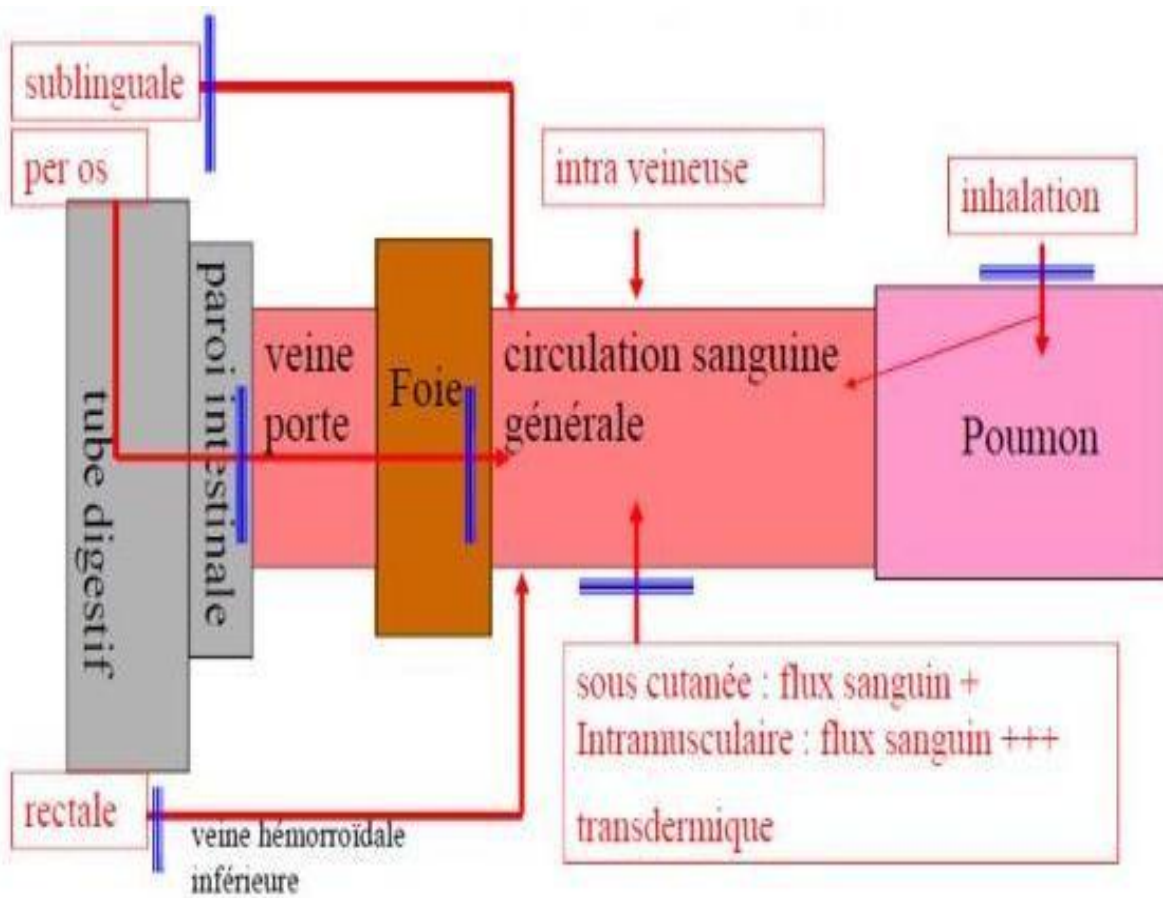
Les voies d'administration des médicaments désignent les différentes manières dont un médicament peut être introduit dans le corps afin de produire ses effets thérapeutiques.

Chaque voie a des caractéristiques spécifiques qui influencent la rapidité de l'effet, l'efficacité, ainsi que les éventuels effets secondaires.

Les voies d'administration des médicaments peuvent être classées selon plusieurs critères, dont l'effraction de la peau et des muqueuses, ainsi que l'utilisation systémique ou locale. Certaines voies ne nécessitent pas d'effraction, comme la voie orale, sublinguale, pulmonaire (inhalation), ou nasale, et sont souvent utilisées pour des effets généraux ou systémiques. Ces voies permettent une absorption rapide et directe dans la circulation sanguine sans perturber l'intégrité de la peau. D'autres voies, comme les injections ou la voie transdermique, impliquent une effraction de la peau ou des muqueuses, ce qui permet de délivrer le médicament plus rapidement dans le corps, parfois avec un effet plus ciblé ou local. Les voies systémiques, telles que l'injection intraveineuse ou la voie orale, permettent au médicament de se diffuser dans tout le corps, tandis que les voies locales, comme les pommades ou les gouttes, agissent directement sur la zone d'application sans effets systémiques. Ce classement permet de choisir la voie d'administration la plus appropriée en fonction de la nature du traitement, de la rapidité d'action souhaitée et des besoins spécifiques du patient.



Les voies d'administration des médicaments se distinguent en **directes** et **indirectes** en fonction du chemin que le médicament emprunte pour atteindre sa cible dans l'organisme. Les voies directes permettent une absorption immédiate dans la circulation sanguine ou une action locale rapide, sans nécessiter de processus de transformation. Parmi elles, on retrouve la voie injectable (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée), la voie sublinguale, où le médicament est absorbé directement par les muqueuses de la bouche, et la voie transdermique, qui permet au médicament de pénétrer la peau. Ces voies sont utilisées pour des traitements nécessitant une action rapide et efficace. En revanche, les voies indirectes nécessitent un passage par le système digestif avant que le médicament ne soit absorbé dans le sang. C'est le cas de la voie orale, où le médicament est ingéré et doit être digéré avant d'être absorbé, ou de la voie rectale, où le médicament est administré sous forme de suppositoires et absorbé par les muqueuses du rectum. Ces voies ont l'avantage de permettre une libération plus prolongée du médicament, mais l'action est généralement plus lente. En somme, le choix entre une voie directe ou indirecte dépend du type de médicament, de la rapidité d'action souhaitée et de l'effet thérapeutique recherché.



**Figure 6:** Différentes voies d'administration 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** : inclut notamment les voies **intraveineuse (IV)** et **intramusculaire (IM)**, est l'une des méthodes les plus directes pour administrer un médicament. En effet, cette voie permet au médicament d'entrer immédiatement en contact avec le sang, contournant ainsi le système digestif. Ce processus garantit une absorption rapide et une action plus immédiate du médicament, ce qui est particulièrement utile dans les situations d'urgence ou lorsque des effets thérapeutiques rapides sont nécessaires. Les médicaments administrés par voie parentérale sont généralement sous forme de **préparations injectables liquides** (solutions, émulsions, suspensions) ou sous forme de **préparations solides**, comme les **implants**. Ces derniers sont insérés dans le corps et libèrent progressivement le médicament dans la circulation sanguine, offrant une solution de traitement à long terme. La voie parentérale est couramment utilisée pour des médicaments nécessitant une haute biodisponibilité ou des doses précises, telles que des **antibiotiques**, des **analgésiques puissants**, ou des **vaccins**.

**Tableau 3** : Caractères généraux des voies parentérales.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Effet rapide</b></li><li>• <b>Passage immediat dans l'organisme</b></li><li>• <b>Pas de 1<sup>er</sup> passage hepatique</b></li><li>• <b>Pas de contact avec les sucs digestifs</b></li><li>• <b>Voie utilisee en cas d'inconscience, coma</b></li><li>• <b>Utilisee lors de vomissements</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Le matériel d'injection est à titre personnel pour chaque patient.</li><li>• <b>Risque infectieux tres important</b></li><li>• <b>Cette voie est irreversible en cas d'erreur</b></li><li>• <b>Peut-etre douloureuse</b></li></ul>



**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 intracardiaque consiste à administrer le médicament directement dans le muscle cardiaque. Cette méthode est généralement pratiquée en cas d'arrêt cardiaque, pour administrer des médicaments vitaux comme l'adrénaline.

En raison des risques associés, seule une équipe médicale qualifiée peut effectuer cette procédure dans un contexte d'urgence.

**A.1.5/ Voie intrarachidienne** : La voie intrarachidienne est utilisée principalement lorsqu'il est nécessaire d'obtenir une action locale, comme dans le traitement de méningites ou d'autres infections du système nerveux central. Elle est également utilisée lors des anesthésies rachidiennes (rachianesthésie), où un médicament anesthésique est injecté directement dans l'espace autour de la moelle épinière pour engendrer une anesthésie de la partie inférieure du corps.

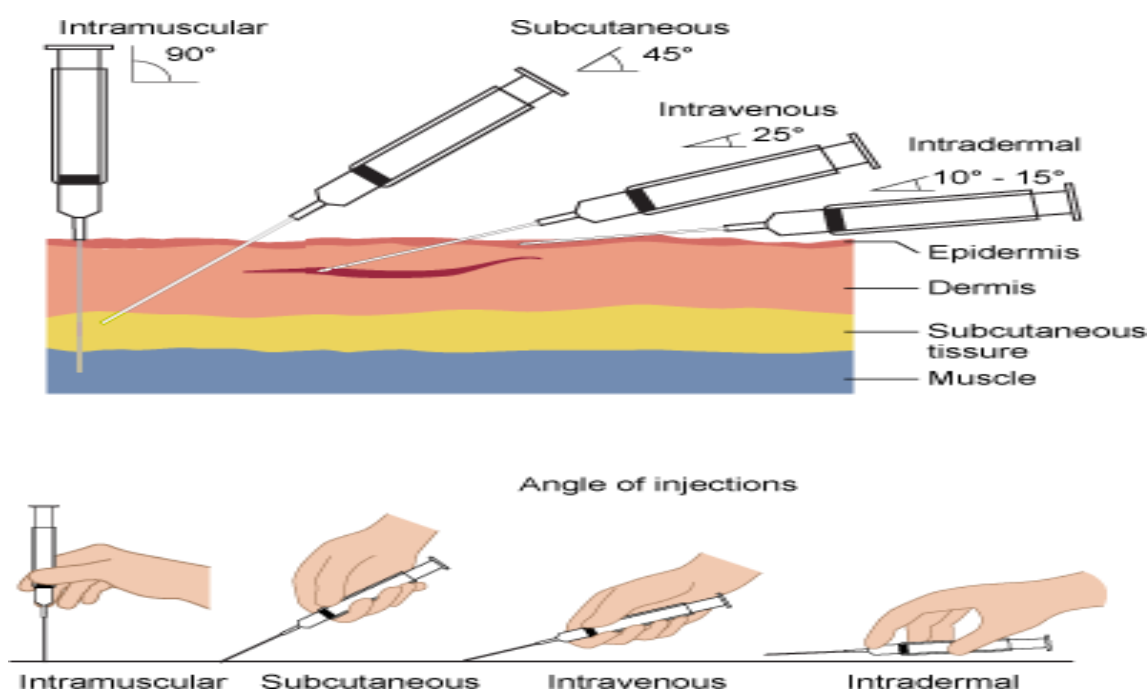
**A.1.6./ Voie Epidurale** : L'administration épidurale se fait dans la dure-mère, la membrane qui entoure la moelle épinière. Cette voie est couramment utilisée pour réaliser des anesthésies régionales, en particulier pour soulager la douleur lors de procédures chirurgicales de la région du petit bassin et des membres inférieurs, comme lors de l'accouchement ou pour certaines interventions orthopédiques.

**A.1.7/Voie intra-artérielle (IA)** : La voie intra-artérielle consiste à administrer le médicament directement dans une artère. C'est une voie d'exception en raison des risques élevés qu'elle comporte, tels que l'hémorragie ou la gangrène. Cette voie est parfois utilisée pour des traitements très ciblés, comme la chimioembolisation dans le cas de certains cancers, où des médicaments sont injectés dans une artère pour atteindre spécifiquement une tumeur

**A.1.8. /Voie intra Pleurale:** L'injection intra-pleurale est réalisée directement dans la **cavité** pleurale, l'espace autour des poumons. Cette méthode est utilisée pour traiter des infections locales pulmonaires ou pour administrer des médicaments dans le cadre de traitements de certaines pathologies pulmonaires comme des infections pleurales ou des métastases pulmonaires.

**A.1.9./Voie intradermique:** La voie intradermique consiste à injecter le médicament dans la couche supérieure de la peau. Elle est couramment utilisée pour des tests diagnostiques comme le test tuberculinique (intradermo-réaction à la tuberculine), qui permet de détecter si une personne a été en contact avec le bacille de la tuberculose. Cette méthode est également utilisée pour des vaccins ou des tests d'allergie.

**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 trans muqueuses**



**B/ Les voies indirectes ou transmuqueuses** : quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (les voies trans muqueuses) (**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.

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

**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 :** 1 La **voie cutanée** permet l'administration de médicaments directement sur la peau. Selon la nature du médicament et l'état de la peau, l'effet peut être **local** ou **général**. Si les composants du médicament ne traversent pas la barrière cutanée, l'action restera locale, c'est-à-dire qu'elle affectera uniquement la zone d'application, comme c'est le cas avec des pommades ou des crèmes utilisées pour traiter des affections cutanées telles que l'eczéma ou les brûlures. Toutefois, si les composants peuvent pénétrer à travers la peau (en particulier en l'absence de barrières comme des lésions cutanées ou des brûlures), l'effet sera général et le médicament pourra pénétrer dans la circulation sanguine et affecter l'ensemble du corps. Les formes d'administration par voie percutanée comprennent les pommades, lotions, et patchs transdermiques. Ces formes permettent une libération progressive du médicament, offrant ainsi une durée d'action prolongée et régulière. Cela est particulièrement avantageux dans le traitement de pathologies chroniques ou dans le soulagement de douleurs continues, comme dans le cas des patchs de nicotine ou des analgésiques transdermiques. Cette voie présente des inconvénients. L'absorption peut être irrégulière, ce qui peut rendre l'effet moins prévisible, notamment selon l'épaisseur et l'état de la peau. En outre, le risque d'allergies cutanées est importante, surtout si la peau est déjà irritée ou endommagée. Chez les jeunes enfants, il existe aussi un risque accru d'effets secondaires généraux, car leur peau est plus perméable que celle des adultes.

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

Le **choix de la voie d'administration** d'un médicament est un processus complexe qui dépend de plusieurs facteurs, afin d'assurer l'efficacité du traitement tout en minimisant les risques pour le patient. Les principaux critères de choix incluent :

- **La situation clinique** : Selon la situation d'urgence, certaines voies doivent être privilégiées. Par exemple, en cas d'urgence, des voies à action rapide comme la voie intraveineuse (IV) ou la voie intramusculaire (IM) sont préférées, car elles permettent une absorption immédiate et un effet rapide. En revanche, pour des traitements de longue durée ou des pathologies chroniques, des voies plus simples et moins invasives, comme la voie orale, sont souvent choisies pour le confort du patient.

- **L'état du patient** : L'état clinique du patient peut restreindre certaines options de voie d'administration. Par exemple, si un patient présente des troubles de déglutition, des vomissements ou est en coma, la voie orale devient impraticable. Dans ces cas, des voies parentérales (comme la voie intraveineuse, sous-cutanée, ou intramusculaire) peuvent être nécessaires pour assurer l'administration du médicament.

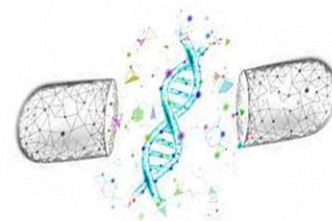
De même, l'âge du patient peut également influencer le choix, notamment pour les nouveau-nés ou les personnes âgées, dont la peau est plus fragile et la réponse au médicament peut varier.

- **Les propriétés du principe actif** : Certains médicaments peuvent être dégradés par les sucs digestifs ou mal absorbés par le tube digestif. Dans ces cas, il est préférable d'opter pour des voies parentérales comme la voie intraveineuse, intramusculaire, ou sous-cutanée, qui permettent d'éviter la dégradation du principe actif dans le système digestif et assurent une absorption plus directe et efficace.
- **La vitesse d'action recherchée, la durée d'effet et le risque d'effets indésirables** : En fonction de l'urgence de la situation et de la durée souhaitée de l'effet thérapeutique, certaines voies peuvent être préférées. Par exemple, des médicaments administrés par voie intraveineuse ont un effet rapide, idéal pour les situations d'urgence, tandis que des médicaments administrés par voie transdermique ou orale peuvent offrir une libération prolongée et des effets à long terme.

Le risque d'effets indésirables doit également être pris en compte. Par exemple, certains médicaments administrés par voie **orale** peuvent entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux, tandis que des médicaments administrés par voie injectable peuvent présenter des risques d'infection ou de réaction locale.

# *Chapitre II*

*Classification et Pharmacogénétique*



## CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS

### 1. Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine et leur type de propriétés, donnant ainsi naissance à des classifications variées qui facilitent leur identification, leur utilisation et leur étude. On distingue principalement deux grandes catégories de médicaments : les médicaments classiques ou chimiques et les médicaments biologiques. Les premiers sont fabriqués à partir de substances chimiques de synthèse et suivent des processus industriels classiques, tandis que les seconds sont issus de processus biologiques ou de biotechnologies modernes.

• **Les classes thérapeutiques** : regroupent les médicaments selon la pathologie qu'ils traitent. Cette classification permet de classer les médicaments en fonction de leur usage clinique. Par exemple, dans un ouvrage de référence tel que le Vidal (pour la médecine humaine) ou le DMV (en médecine vétérinaire), les médicaments sont regroupés sous des classes thérapeutiques comme analgésiques, anti-inflammatoires, antihypertenseurs, etc. Chaque classe thérapeutique regroupe des médicaments ayant un but thérapeutique similaire. Par exemple :

- **Antidiabétiques** : Médicaments utilisés pour traiter le diabète,
- **Anxiolytiques** : Médicaments utilisés pour traiter l'anxiété,
- **Anticancéreux** : Médicaments utilisés dans le traitement des cancers.

• **Les classes pharmacologiques** : se réfèrent à l'action du principe actif sur l'organisme, indépendamment de la pathologie qu'il traite. Cette classification repose sur les mécanismes d'action des médicaments, c'est-à-dire la façon dont un médicament interagit avec l'organisme pour produire ses effets thérapeutiques. Par exemple, dans la classe thérapeutique des anti-infectieux, on retrouve plusieurs classes pharmacologiques en fonction du type d'agent infectieux ciblé et de l'action spécifique du médicament. Quelques exemples incluent :

- **Antibiotiques** : Médicaments qui combattent les infections bactériennes.
- **Antiseptiques** : Médicaments utilisés pour désinfecter les plaies et prévenir les infections.
- **Antiviraux** : Médicaments qui ciblent les infections virales.
- **Antifongiques** : Médicaments destinés à traiter les infections fongiques.
- **Antiparasitaires** : Médicaments utilisés pour traiter les infections parasitaires.

- **Les catégories pharmacologiques** : À l'intérieur de chaque classe pharmacologique, on distingue des catégories pharmacologiques, qui regroupent les médicaments en fonction de leur structure chimique ou de leur mode d'action précis. Par exemple, dans la classe pharmacologique des antibiotiques (destinée à traiter les infections bactériennes),

on peut retrouver les catégories suivantes :

- **Bêta-lactamines** : Antibiotiques comprenant des pénicillines, céphalosporines, etc.
- **Macrolides** : Antibiotiques comme l'azithromycine, qui inhibent la synthèse des protéines bactériennes.
- **Tétracyclines** : Antibiotiques qui bloquent la croissance bactérienne en inhibant la synthèse protéique.

## **2. Dirigés contre un agent infectieux particulier :**

Ce sont utilisés pour traiter des infections causées par des bactéries, des virus, des champignons, des parasites, ou d'autres agents pathogènes. Ces médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories, selon l'agent infectieux ciblé.

a) **Antibiotiques et antibactériens** : Les **antibiotiques** et **antibactériens** sont utilisés pour traiter les infections causées par des **bactéries**. Ils peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse, ou locale, selon la gravité de l'infection. Les infections traitées incluent :

- **Infections bucco-dentaires** : Traitement des infections des dents et des gencives (ex. : gingivites, parodontites).
- **Infections ORL** : Affections des voies respiratoires supérieures, comme les otites, pharyngites, et sinusites.
- **Infections broncho-pulmonaires** : Infections des poumons et des bronches, telles que la pneumonie ou la bronchite.
- **Infections ostéo-articulaires** : Infections des os et des articulations, comme les infections osseuses ou les arthrites infectieuses.
- **Infections cutanées et sous-cutanées** : Infections de la peau et des tissus sous-cutanés, incluant les abcès ou les infections des plaies.
- **Infections uro-génitales** : Infections des voies urinaires, des reins, ou des organes génitaux.
- **Infections digestives** : Infections du tractus gastro-intestinal, telles que les gastro-entérites bactériennes.

- **Infections neuro-méningées** : Infections des membranes entourant le cerveau et la moelle épinière (ex. : méningite bactérienne).
- **Endocardites bactériennes** : Infections des valves cardiaques.
- **Septicémies** : Infections généralisées dues à des bactéries dans le sang.

**b) Antifongiques** : sont utilisés pour traiter les **mycoses**, infections causées par des champignons. Ils sont divisés en deux grandes catégories : les antifongiques topiques (appliqués sur la peau) et les antifongiques systémiques (administrés par voie orale ou injectable) pour les infections plus profondes. Ces médicaments sont utilisés pour traiter :

- **Mycoses cutané-muqueuses** : Infections fongiques de la peau, des ongles, et des muqueuses (ex. : candidose, dermatophytose).
- **Mycoses digestives** : Infections fongiques affectant le tractus gastro-intestinal, notamment la candidose digestive.
- **Mycoses vaginales** : Infections fongiques génitales, souvent causées par des levures comme *Candida albicans*.
- **Mycoses sous-cutanées et profondes** : Infections fongiques affectant les couches profondes de la peau et les tissus sous-cutanés, comme la sporotrichose ou la chromoblastomycose.

**c) Antituberculeux et antilépreux** : sont des médicaments spécifiquement utilisés pour traiter :

- **Mycobacterium tuberculosis** : Le **traitement de la tuberculose** (TB), une infection pulmonaire grave causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Mycobacterium leprae** : Le **traitement de la lèpre**, une maladie infectieuse chronique causée par *Mycobacterium leprae*, qui affecte principalement la peau, les nerfs, et les muqueuses.

**d) Antiviraux** : Les **antiviraux** sont utilisés pour traiter les infections **virales**. Ils peuvent être spécifiquement dirigés contre un virus particulier, comme :

- **Les infections à VIH** (par exemple, les inhibiteurs de la transcriptase inverse pour le traitement du VIH/SIDA).
- **Les infections herpétiques** (ex. : traitements antiviraux pour l'herpès simplex ou le zona).
- **Les infections grippales** (ex. : médicaments antiviraux pour traiter la grippe).
- **Les hépatites virales** : Traitements pour les hépatites B et C.



e) **Parasitologie** : Les médicaments antiparasitaires sont utilisés pour traiter les infections causées par des parasites, qu'ils soient externes (ectoparasites) ou internes. Les principales catégories incluent :

- **Ectoparasitoses** : Infections de la peau causées par des parasites externes, comme les poux, les puces, et les gales (scabiose).
- **Protozooses** : Infections causées par des protozoaires, comme la malaria (paludisme), la giardiase, ou l'amibiase.
- **Helminthiases** : Infections causées par des vers parasites (helminthes), incluant : Nématodoses et Trématodoses ainsi les Cestodoses.

### 3. 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).

### 4. 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).

#### 9. 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).

#### 10. Autres traitements

- **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).

#### 11. Les Vaccins

Les **vaccins** sont classés en fonction de l'agent qu'ils contiennent. Les **vaccins microbiens inactivés** (comme ceux contre le choléra et la brucellose) contiennent des micro-organismes tués, tandis que les **vaccins viraux vivants atténués** (comme ceux contre la fièvre jaune ou la rougeole) contiennent des virus affaiblis. Les **vaccins viraux inactivés** (comme ceux contre la grippe et l'hépatite) utilisent des virus tués, tandis que les **anatoxines purifiées** (comme pour le tétanos et la diphtérie) sont basées sur des toxines inactivées.

### 5. Les grandes classes des médicaments

Les médicaments sont classés selon leur action thérapeutique. Les anti-inflammatoires, antibiotiques, antiviraux et antiparasitaires sont utilisés pour traiter respectivement l'inflammation, les infections bactériennes, virales et parasitaires. D'autres classes incluent les antifongiques, antalgiques, antipyrétiques, ainsi que des médicaments spécifiques en gastro-entérologie, hématologie, dermatologie, cardiologie et endocrinologie, chacun traitant une variété de conditions médicales.

- **Anti-inflammatoires** : Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'inflammation, présente dans de nombreuses affections comme les maladies rhumatismales, les fractures, les stomatites ou les lésions génitales et urinaires. Des exemples incluent l'**aspirine**, la **catalgine**, et l'**aspégic**.
- **Antibiotiques** : Provenant de micro-organismes (comme des champignons ou des bactéries) ou obtenus par synthèse, les antibiotiques inhibent la multiplication des bactéries ou les tuent. Des exemples populaires sont l'**amoxicilline**, le **clamoxyl**, et l'**augmentin**.
- **Antiviraux** : Ces médicaments ralentissent la réplication des virus, réduisant leur propagation dans l'organisme. Un exemple courant est l'**aciclovir**, utilisé contre les infections virales comme l'herpès.
- **Antiparasitaires** : Ces médicaments sont spécifiquement conçus pour traiter les maladies causées par des parasites, comme les **helminthes** et les **protozoaires**. Par exemple, le **flubendazole** est utilisé pour traiter les infections par des vers intestinaux.
- **Antifongiques (ou antifungiques)** : Ils sont utilisés pour traiter les infections fongiques, appelées mycoses. Un exemple est l'**amphotericine**, qui est utilisé dans le traitement de mycoses graves.
- **Antalgiques ou analgésiques** : Ces médicaments sont conçus pour réduire ou éliminer la douleur sans altérer la conscience. Ils sont fréquemment utilisés pour des maux de tête, des douleurs dentaires ou des états fébriles. Des exemples incluent le **paracétamol**.
- **Antipyrétiques** : Médicaments destinés à abaisser la fièvre, les antipyrétiques comme le **paracétamol**, l'**aspirine** et les **AINS** (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont largement utilisés pour traiter les états fébriles.
- **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.
- **Anticoagulants** : Ces médicaments empêchent la formation de caillots sanguins (thrombus) en bloquant la coagulation du sang. Ils sont utilisés pour prévenir les accidents vasculaires tels que les AVC ou les embolies. Des exemples incluent le **Lovenox** et l'**Innohep**.
- **Diurétiques** : Les diurétiques augmentent la production d'urine, ce qui permet de réduire l'excès de liquide dans le corps. Ils sont souvent utilisés pour traiter des affections comme l'hypertension ou les problèmes cardiaques. Des exemples incluent le **Lasilix** et l'**Aldactone**.
- **Antihypertenseurs** : Ces médicaments sont utilisés pour abaisser la pression artérielle et maintenir des niveaux de tension normaux, afin de prévenir les risques de maladies cardiovasculaires. Un exemple courant est l'**Hydrex**.

- **Antidiabétiques** : Ces médicaments visent à réguler le taux de sucre dans le sang en abaissant la glycémie, ce qui est essentiel pour la gestion du diabète. Parmi les médicaments les plus courants, on trouve l'**insuline** et le **Glucophage**.
- **Vitamines** : Les vitamines sont des molécules essentielles à de nombreux processus biologiques et au bon fonctionnement de l'organisme. Elles sont généralement administrées en supplément pour prévenir ou traiter des carences. Des exemples incluent la **vitamine D**, la **vitamine K**, et le complexe **Alvityl**.

Ces médicaments sont essentiels pour traiter une variété de troubles de santé, allant de la régulation de la tension artérielle et du sucre sanguin, à la gestion de la fonction rénale et du système cardiovasculaire.



**Figure 8** : Classe des médicaments.

L'importance des classes de médicaments réside dans leur capacité à offrir des traitements ciblés et adaptés aux différentes pathologies. En regroupant les médicaments selon leur mécanisme d'action ou la maladie qu'ils traitent, les classes permettent aux professionnels de santé de sélectionner les traitements les plus appropriés en fonction des besoins spécifiques du patient. Cela garantit une approche plus précise, efficace et sécuritaire, en évitant les interactions médicamenteuses indésirables et en maximisant l'efficacité du traitement.

## **6. La pharmacogénétique:**

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 ».

## **10. 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.

## **11. 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.

## **12. Influence du génotype :**

Les variations génétiques (**polymorphismes**) entre individus peuvent modifier la réponse aux médicaments. Elles touchent les :

- **Transporteurs** (ex : P-glycoprotéine) → modifient l'absorption et la distribution ;
- **Enzymes de métabolisme** (cytochromes P450, UGT) → métaboliseur lent ou rapide, donc risque de toxicité ou d'inefficacité ;
- **Enzymes ou récepteurs cibles** (VKORC1, récepteurs opioïdiques) → sensibilité différente au médicament.

C'est la base de la **pharmacogénétique**, qui vise à adapter le traitement au profil génétique du patient. 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.

### 13. Polymorphismes génétiques

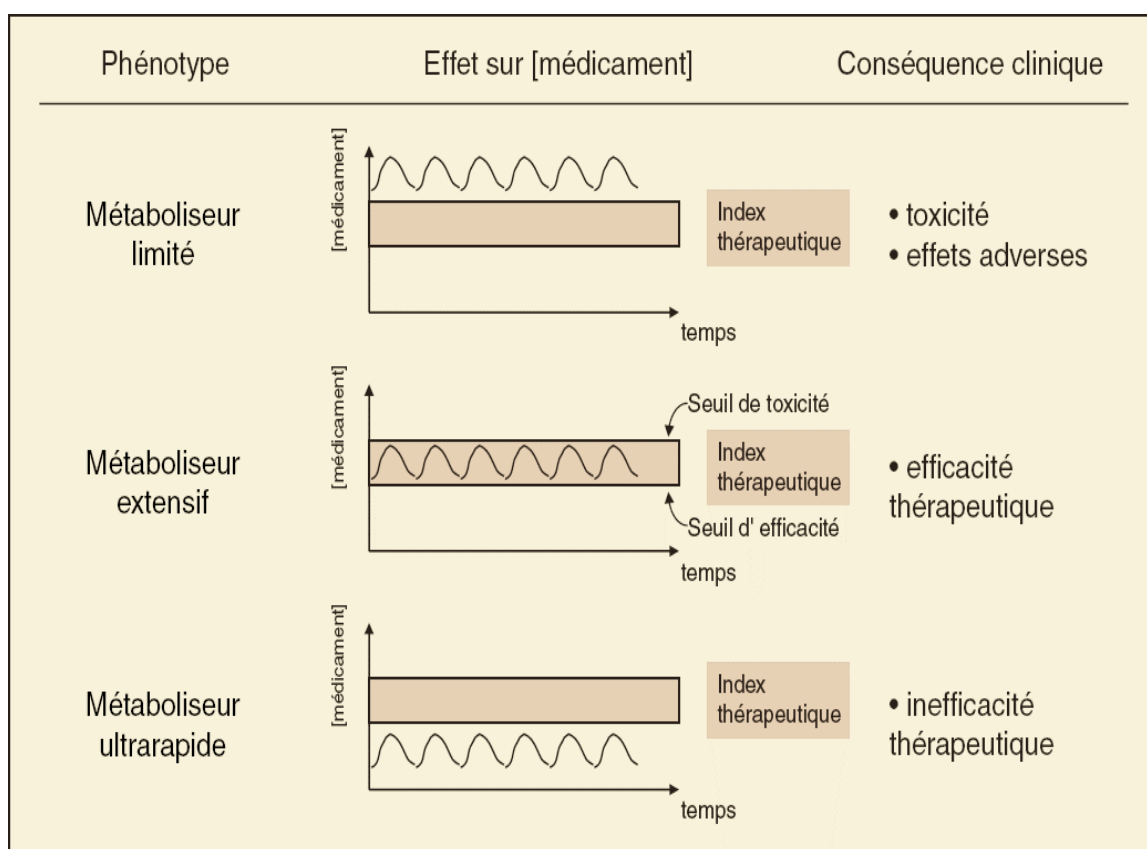
Différence de la séquence d'ADN à une position donnée (gène), pour des individus d'une même espèce. Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes chez au moins 1% des individus.

#### a. 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





#### **14. Historique du développement d'un médicament**

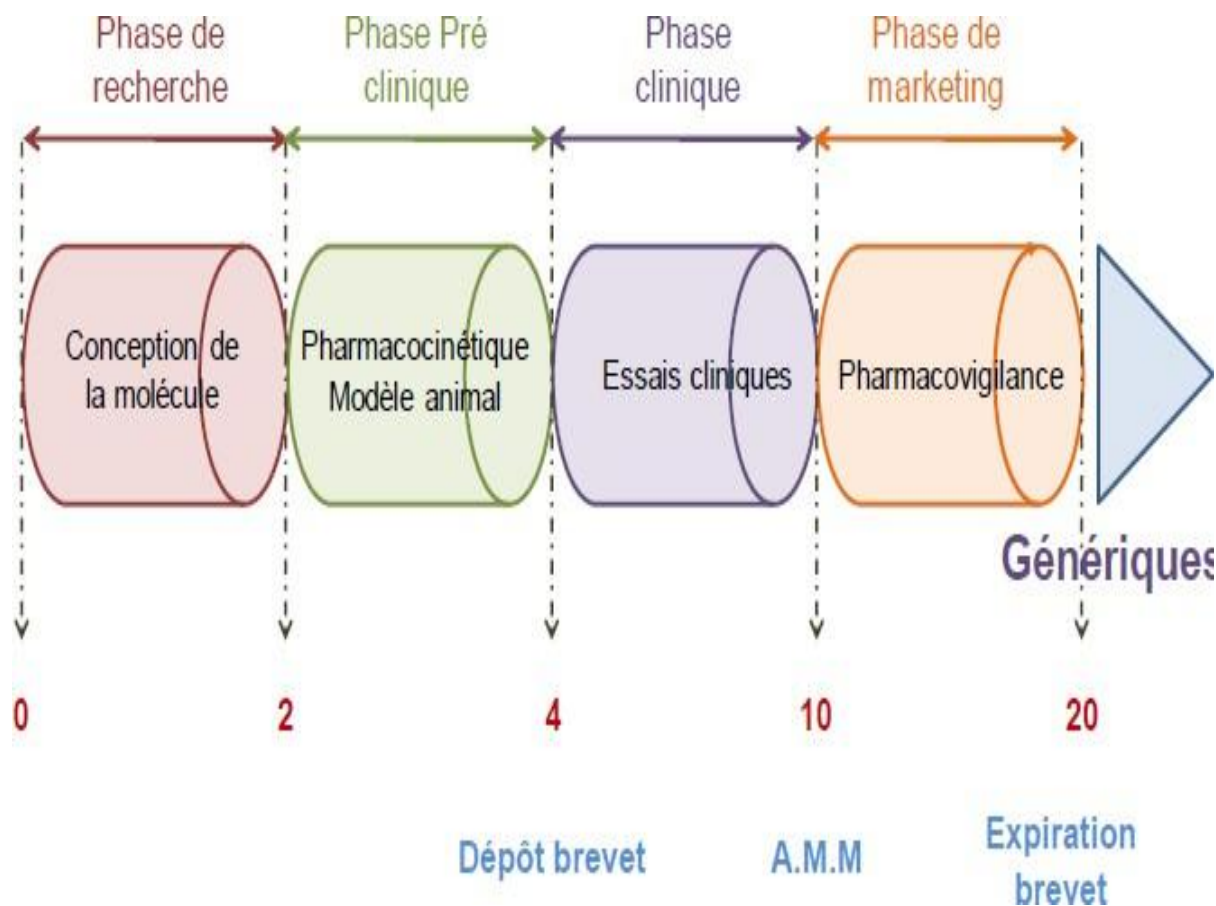
- **Avant 1940** : Industrie pharmaceutique de type primaire : Principes actifs fournis par l'industrie aux pharmaciens, aux détaillants pour le produit final, dépenses de recherche peu élevées et dispensation des produits non assujetti à la présentation d'une ordonnance.
- **De 1940 à 1970** : Dépenses 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.

**15. Particularités d'un médicament** : 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.

**16. Réglementation:** Information, production, distribution, prescription, dispensation, observance Vérification du bien-fondé de la prise du médicament par le médecin et/ou le pharmacien, l'information du patient : conditions de bonne utilisation et la posologie à respecter, les interactions et les effets indésirables, règles de bonnes pratiques par l'industrie pharmaceutique ainsi la notice obligatoire dans chaque boîte.

## 17. 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 différentes 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.

**a) Les essais précliniques :** c'est une phase essentielle dans le développement de nouveaux médicaments. Ils sont réalisés avant toute administration chez l'homme et ont pour but de fournir les premières informations cruciales sur la sécurité, l'efficacité et la toxicité d'un médicament potentiel.

Ces essais sont principalement effectués sur des modèles animaux (souvent des rongeurs, mais aussi d'autres espèces) pour évaluer la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et la pharmacodynamie (effets du médicament sur l'organisme) du composé.



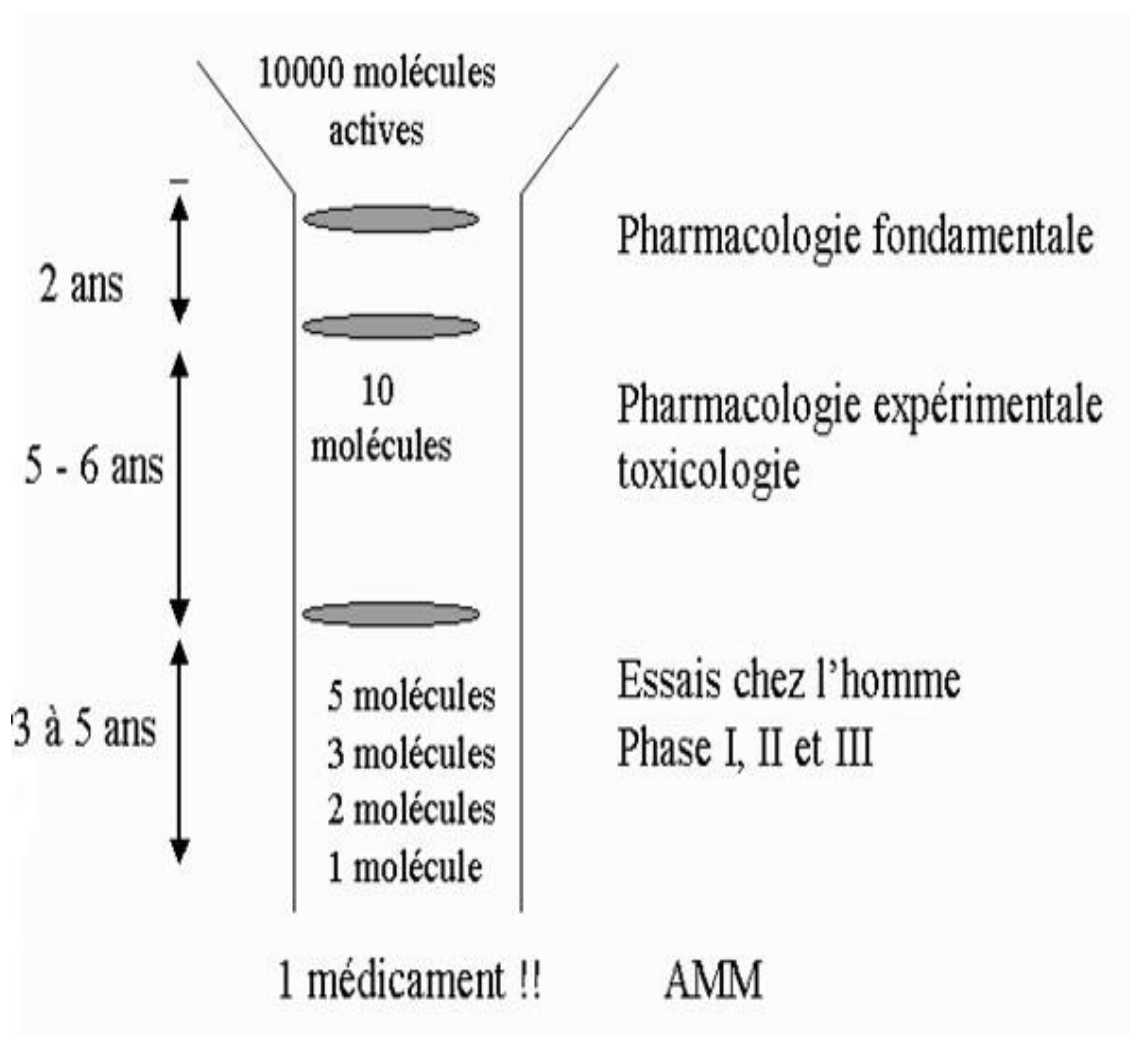
On distingue :

- **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.

**b) 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).

Les essais cliniques de phase IV sont souvent réalisés sur une grande échelle, avec des milliers de patients, ce qui permet d'évaluer à long terme la sécurité, l'efficacité et la pratique clinique du médicament. Ils peuvent inclure des études observationnelles ou des enquêtes sur l'utilisation réelle, et leur but est de recueillir des données qui permettent d'affiner les recommandations d'utilisation et d'identifier des contre-indications ou des risques spécifiques qui n'avaient pas été envisagés.



**Figure 10** : Les différents Essais.

## **18. La toxicologie**

La **toxicologie** est une science spécialisée qui étudie les effets des substances toxiques ou poisons sur les organismes vivants. Elle cherche à comprendre l'origine, les propriétés, les mécanismes d'action et les effets des toxiques, ainsi qu'à mettre en place des stratégies pour prévenir et lutter contre leurs actions nuisibles. La toxicologie joue un rôle essentiel dans la protection de la santé publique, en analysant la toxicité des produits chimiques, des médicaments, des substances environnementales et des agents biologiques, afin d'évaluer les risques et de développer des mesures de sécurité.

Elle englobe aussi bien les effets aigus, liés à une exposition ponctuelle, que les effets chroniques, dus à une exposition prolongée.

## **19. Eléments de Toxicologie**

La toxicité désigne la capacité d'une substance à nuire à un organisme vivant. Elle varie en fonction de la nature de la substance, de la dose, de la voie d'exposition et de la durée de l'exposition. Les toxiques peuvent provenir de sources très diverses : produits chimiques domestiques (détergents, pesticides), gaz polluants de l'air, déchets industriels polluant l'eau, champignons toxiques, certaines plantes (comme l'aconit, le muguet), et même des médicaments (lorsqu'ils sont mal utilisés ou administrés à des doses excessives).

## **20. Domaines d'étude de la toxicologie**

- a. **Toxicologie Professionnelle** : Il s'agit de l'exposition quotidienne des travailleurs à des xénobiotiques qui peut entraîner des effets néfastes sur leur santé. (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 Médicamenteuse** : Si le médicament est destiné à traiter une maladie, il peut aussi provoquer des effets secondaires plus ou moins graves ou des pathologies dites iatrogènes. Il peut aussi être utilisé pour des tentatives de suicide ou entraîner des attitudes néfastes comme la toxicomanie (pharmacomanie dans ce cas).
- 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.

## **21. Différents types de Toxicité**

La **toxicité** d'une substance est classée en fonction de la durée d'exposition et de la manière dont elle affecte l'organisme. Voici les principaux types de toxicité :

- **Toxicité aiguë** : La **toxicité aiguë** se réfère aux effets nocifs d'une substance administrée en une seule fois, généralement à haute dose. Elle se manifeste rapidement, souvent immédiatement après l'exposition, avec des symptômes qui peuvent apparaître en quelques heures ou jours. La mesure courante de la toxicité aiguë est la **DL50** (dose létale 50), qui représente la quantité d'une substance nécessaire pour tuer 50 % des individus exposés.

Cette mesure est cruciale pour évaluer le danger immédiat d'une substance et déterminer les mesures de sécurité à prendre en cas d'exposition accidentelle.

- **Toxicité à dose répétée (DSE)** : La toxicité à dose répétée résulte de l'exposition prolongée à une substance, généralement à des doses plus faibles que celles utilisées dans la toxicité aiguë. Elle est classée en deux catégories :
  - **Toxicité subaiguë / subchronique** : Il s'agit de l'effet d'une substance administrée de façon **répétée** (quotidiennement ou périodiquement) pendant une durée **ne dépassant pas 90 jours**. Les effets toxiques peuvent apparaître lentement et affecter plusieurs organes. Cette catégorie est utilisée pour évaluer la sécurité des substances qui sont susceptibles d'être administrées à moyen terme, comme certains médicaments ou produits chimiques.
  - **Toxicité chronique** : Ce type de toxicité se produit lorsque la substance est administrée de manière répétée pendant **plus de 90 jours**. La toxicité chronique est souvent plus insidieuse et peut entraîner des **dommages à long terme** sur les organes et les tissus, parfois irréversibles. Ce type de toxicité est particulièrement important dans l'évaluation de substances auxquelles l'humain est exposé sur de longues périodes, comme les produits pharmaceutiques pris en traitement de fond, ou les toxines environnementales.

## 22. Les effets toxiques

Les **effets toxiques** d'une substance sur l'organisme peuvent être divisés en **toxicité directe** et **toxicité indirecte**, en fonction de la manière dont le toxique agit. Voici les deux principaux types :

- a. **Toxicité directe** : est causée par l'action immédiate de la molécule du xénobiotique elle-même (substance étrangère à l'organisme, comme un médicament, un produit chimique ou une drogue). Dans ce cas, la molécule exerce ses effets toxiques sans nécessiter de transformation dans l'organisme.
- b. **Toxicité indirecte** : survient lorsque la molécule du xénobiotique elle-même n'est pas directement toxique, mais ses métabolites ou d'autres facteurs liés à l'exposition deviennent toxiques. Cette toxicité peut résulter de deux mécanismes :

23. **Métabolisme toxique**: Lorsqu'une substance est métabolisée par le foie ou d'autres organes, elle peut être transformée en métabolites toxiques. Par exemple, certains médicaments ou produits chimiques sont transformés en métabolites qui peuvent endommager des cellules ou des organes.

Un exemple classique est le paracétamol, qui, lorsqu'il est pris en excès, est métabolisé en un produit très réactif qui peut causer des lésions hépatiques graves.

**24. Contamination alimentaire :** La toxicité indirecte peut également survenir lorsque l'organisme consomme des aliments ou des substances contaminées par un toxique. Par exemple, des pesticides ou métaux lourds présents dans des aliments peuvent causer des effets toxiques, bien que les substances elles-mêmes ne soient pas nocives en petites quantités ou sous forme d'ingrédients purs. De même, des aliments mal stockés peuvent contenir des mycotoxines (produites par des moisissures), qui sont des substances toxiques ayant des effets carcinogènes et mutagènes.

### **25. Les paramètres de la Toxicité**

- a. **Dose efficace 50 (DE50) :** c'est la dose déterminée expérimentalement à partir de la courbe dose–effet. Elle correspond à la dose qui produit 50 % de l'effet maximal (ou, selon certains contextes, un effet chez 50 % des sujets) et sert à apprécier la puissance d'une substance.
- b. **Dose létale 50 (DL50) :** la DL50 est une mesure expérimentale de la toxicité aiguë. Elle correspond à la quantité de produit qui entraîne la mort de 50 % des animaux traités dans des conditions définies (voie d'administration, durée d'observation, espèce), ce qui permet de comparer la toxicité relative de différentes substances.
- c. **Dose sans effet :** elle est déterminée à partir des études de toxicité, en particulier lors d'expositions répétées (toxicité subchronique ou chronique). Par analyse statistique des données, on identifie la dose ne provoquant pas d'effet toxique observable dans les conditions de l'étude. Elle est généralement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel et par jour (mg/kg/j).
- d. **Dose journalière admissible (DJA) :** c'est la quantité d'une substance qu'un individu peut consommer chaque jour, pendant toute sa vie, sans risque appréciable pour la santé. Elle est définie à partir de données toxicologiques et constitue une référence en évaluation du risque, notamment pour les substances présentes dans l'alimentation ou l'environnement.

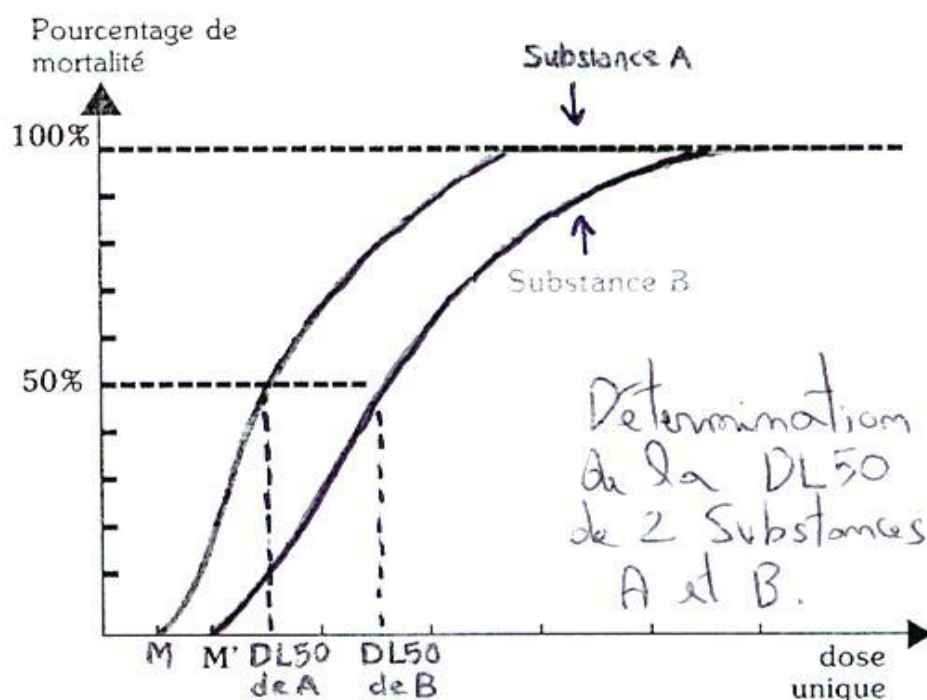
### **26. Les facteurs de modulation de la toxicité**

- 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 nicotiniques nécessitent que le patient stoppe définitivement le tabac ou un surdosage.

Les substances dont la demi-vie d'élimination est longue s'accumulent 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.
- 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 photo allergique au cours de laquelle la peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière.

La figure présente les courbes dose-réponse de deux substances, **A** et **B**, utilisées pour déterminer leur **DL50** (la dose létale qui tue 50 % des sujets exposés). L'axe vertical représente le **pourcentage de mortalité**, tandis que l'axe horizontal montre la **dose unique** administrée. Pour chaque substance, la courbe trace l'évolution du pourcentage de mortalité en fonction de la dose. La **DL50** de chaque substance est déterminée par la dose correspondant à un taux de mortalité de 50 %, indiquée par l'intersection de la courbe avec le niveau de 50 % sur l'axe vertical. La courbe de la **substance A** atteint la mortalité de 50 % à une certaine dose, tandis que celle de la **substance B** peut atteindre ce seuil plus tôt ou plus tard, en fonction de la toxicité relative de chaque substance. Cette méthode permet de comparer la toxicité des deux substances et d'évaluer leur risque potentiel.



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

# *Chapitre III*

## *Pharmacocinétique*





## **Pharmacocinétique**

C'est l'étude de tout ce qui arrive au médicament dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination. Elle décrit comment la substance est absorbée, comment elle se répartit dans les différents tissus, comment elle est transformée (métabolisée) et enfin comment elle est éliminée. Ces phénomènes déterminent la concentration du médicament dans le compartiment où il agit (sang, tissu, récepteur...) et l'évolution de cette concentration dans le temps (début, intensité et durée d'action).

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.
- **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.
- **Etat d'ionisation :** La plupart 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 :
  - a) Acide faible :  $AH \leftrightarrow A^- + H^+$  donc pH basique
  - b) Base faible :  $B + H^+ \leftrightarrow BH^+$  donc pH acide
  - c) Forme non ionisée liposolubles : diffuse à travers les membranes cellulaires,
  - d) 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 cellules. (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 concentrations 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 :

**d.1. Biodisponibilité absolue (F) voie orale :**

La biodisponibilité absolue (F) par voie orale correspond à la fraction de la dose administrée par voie orale qui atteint réellement la circulation systémique sous forme inchangée, en comparaison avec une administration intraveineuse (IV). Elle se détermine à partir de l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, car l'AUC représente l'exposition totale de l'organisme au médicament. Lorsque la même dose est administrée par voie orale et par voie IV, la biodisponibilité absolue se calcule par le rapport  $F = AUC_{\text{orale}} / AUC_{\text{IV}}$ . Si l'égalité des doses n'est pas possible, on applique une correction tenant compte des doses administrées :

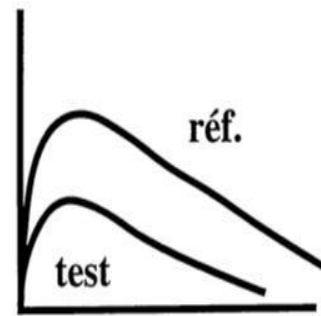
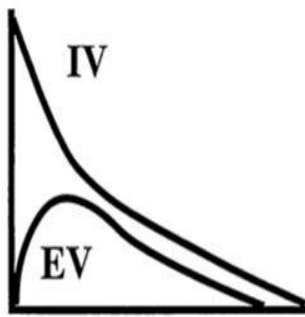
$$(F) = \frac{AUC_{\text{Orale}} \times \text{Dose}_{\text{IV}}}{AUC_{\text{IV}} \times \text{Dose}_{\text{Orale}}}$$

Ce qui permet une comparaison à dose équivalente. Par définition, F est comprise entre 0 et 1, ou entre 0 et 100 %, et la biodisponibilité par voie intraveineuse est considérée comme égale à 100 % puisqu'elle introduit directement la totalité de la dose dans le sang. Une biodisponibilité orale inférieure à 100 % peut s'expliquer par une absorption digestive incomplète, une dégradation du médicament dans le tube digestif, et surtout par l'effet de premier passage intestinal et hépatique, qui réduit la quantité de principe actif atteignant la circulation générale.

**d.2. La biodisponibilité relative:** correspond à une mesure comparative de la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique après administration d'une forme galénique donnée, par rapport à une forme dite de référence. Elle se détermine à partir du rapport des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps AUC (Area Under the Curve), car l'AUC reflète l'exposition globale de l'organisme au médicament. On l'exprime classiquement par la relation suivante :

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

Ainsi, la biodisponibilité relative permet de comparer entre elles plusieurs présentations galéniques d'un même médicament (par exemple comprimé, gélule, solution buvable, forme à libération immédiate vs prolongée), en évaluant si la forme test conduit à une exposition systémique plus faible, équivalente ou plus élevée que la forme de référence. Elle est particulièrement utile pour apprécier l'impact de la formulation sur l'absorption et, plus largement, pour juger de la comparabilité de deux formes orales ou extravasculaires d'un même principe actif.



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

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

Biodisponibilités absolue et relative

e. **La fixation aux protéines plasmatiques :**

La fixation aux protéines plasmatiques décrit la capacité d'un médicament, une fois dans le sang, à se lier réversiblement aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine pour de nombreux médicaments acides, et l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide pour de nombreux médicaments basiques). Dans le plasma, le médicament existe donc sous deux formes : une fraction liée (fixée aux protéines) et une fraction libre (non liée). Cette distinction est essentielle, car seule la fraction libre peut, en règle générale, diffuser vers les tissus, se fixer sur les récepteurs, exercer l'effet pharmacologique, et être filtrée par le rein.

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

Pourcentage de fixation

Le pourcentage de fixation exprime la proportion du médicament total qui est liée aux protéines plasmatiques. Il se calcule par :  $f (\%) = (\text{médicament fixé} / \text{médicament total}) \times 100$ . La fraction libre (souvent notée  $f_u$ ) correspond à la proportion non fixée ; elle est complémentaire de la fixation et se déduit par :

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

(ou, en fraction décimale :  $f_u = 1 - f$  si  $f$  est exprimé entre 0 et 1). En pratique, une fixation élevée signifie une fraction libre faible, ce qui peut influencer la distribution, la clairance, la durée d'action et le risque d'interactions, notamment par compétition au niveau des sites de liaison.

## 2. Distribution

Quel que 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. Ce processus consiste à répartir la substance active dans les différents liquides biologiques et vers les tissus et organes cibles où ils exercent son effet thérapeutique. La distribution d'un médicament dépend de plusieurs facteurs, tels que ses propriétés physico-chimiques, sa capacité à traverser les barrières biologiques et l'affinité pour les tissus cibles. Lorsqu'un médicament atteint le plasma sanguin, il se présente sous deux formes principales :

- **Forme liée aux protéines plasmatiques :** Une partie du médicament se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine et la globuline. Cette forme liée est inactive du point de vue pharmacologique. Elle sert de **réserve** de la substance active (PA), permettant de maintenir un réservoir du médicament dans l'organisme, d'où il pourra être libéré de manière graduelle. La liaison aux protéines plasmatiques influence également la demi-vie du médicament et sa capacité à traverser les membranes cellulaires.
- **Forme libre :** L'autre partie du médicament circule sous forme libre dans le plasma. Cette forme libre est celle qui est active **pharmacologiquement**, c'est-à-dire qu'elle est capable de traverser les membranes cellulaires et d'interagir avec les récepteurs ou d'autres cibles dans les tissus ou les organes. Seule cette fraction libre est capable d'exercer un effet thérapeutique, tandis que la fraction liée aux protéines reste en circulation sous une forme inactive.

La **fraction libre** peut ensuite pénétrer dans les tissus, où elle pourra exercer son action sur les cellules cibles, induisant ainsi l'effet thérapeutique attendu.

- **Volume de distribution apparent (Vd) :** est un paramètre pharmacocinétique important qui permet de décrire la distribution d'un médicament dans l'organisme. Il correspond à un volume fictif dans lequel la quantité totale de médicament administrée serait uniformément répartie pour obtenir la même concentration que celle observée dans le plasma sanguin après l'absorption et l'atteinte de l'équilibre.

Le **Vd** est défini par la formule suivante :

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

$$Vd = Q / C$$

- Un **Vd élevé** suggère que le médicament est largement distribué dans les tissus et organes (souvent les tissus lipophiles comme les graisses). Cela peut être le cas pour les médicaments lipophiles, qui se fixent facilement dans les tissus graisseux.
- Un **Vd faible** signifie que le médicament reste principalement dans la circulation sanguine, avec une faible distribution dans les tissus. Cela peut être le cas pour les médicaments hydrophiles qui ont du mal à traverser les membranes cellulaires.

Le calcul du **Vd** est plus précis lorsqu'il est effectué à partir d'une administration intraveineuse (IV), car cela permet d'éviter les biais liés à l'absorption (qui peuvent être présents lors de l'administration par d'autres voies, comme orale ou intramusculaire). L'administration IV permet d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et plus facilement mesurable, ce qui rend l'estimation du Vd plus fiable.

### **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 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.

Le métabolisme des médicaments se divise en deux grandes phases.

**a. Réactions de phase 1:** Les réactions de phase 1, ou réactions de fonctionnalisation, ont pour but d'ajouter ou de modifier un groupement chimique sur la molécule pour la rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. Ces réactions incluent des processus d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Elles se déroulent principalement au niveau du cytochrome P450 (CYP), une famille d'enzymes située principalement dans le foie (environ 90%), mais aussi dans le tractus digestif et les poumons. Certaines molécules peuvent être métabolisées par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450, tandis que d'autres peuvent n'être métabolisées que par un seul ou même aucun cytochrome. Les réactions de phase 1 peuvent aboutir à différents types de métabolites (**Tableau 6**), selon le cas :

- **Métabolites pharmacologiquement actifs** (ex. : *pro-drogues*). Les pro-drogues sont des molécules initialement inactives qui, après métabolisation, deviennent actives et exercent un effet thérapeutique.

- **Métabolites réactifs** et potentiellement dangereux. Certains métabolites peuvent être des radicaux libres ou d'autres composés réactifs qui peuvent endommager les cellules de l'organisme. Ces métabolites réactifs sont souvent responsables de la toxicité du médicament.
- **Métabolites inactifs** ou **moins actifs**. La déactivation de la molécule est le cas le plus fréquent. Les métabolites ainsi formés sont souvent moins actifs ou totalement inactifs sur le plan pharmacologique par rapport à la molécule d'origine, ce qui permet à l'organisme de se débarrasser de ces composés de manière plus sûre.

**Tableau 6:** Types de Métabolites en Fonction de la Spécialité Pharmaceutique

Spécialité pharmaceutique	Métabolite correspondant
Active	Inactif
Active	Actif
Inactive ou pro-droque	Actif
Active	Toxique

**b. Réactions de phase 2:** La phase II du métabolisme est une phase de conjugaison qui consiste à transformer un médicament ou un métabolite (souvent issu de la phase I) en un produit conjugué généralement plus hydrosoluble, ce qui facilite son élimination par les urines ou par la bile. Elle repose sur des réactions de conjugaison telles que la glucuroconjugaison (ou glucurononconjugaison), la sulfoconjugaison, l'acétylation et l'alkylation, qui aboutissent à la formation d'un métabolite conjugué mieux éliminable. Le principe de cette phase est le transfert d'un groupement chimique (par exemple un groupement sulfate, un glucuronide ou un méthyl) sur un site réactif du médicament, c'est-à-dire sur un groupe fonctionnel comme OH, NH<sub>2</sub> ou COOH. Cette modification augmente le plus souvent la polarité du composé, diminue sa liposolubilité et favorise ainsi son excrétion.

Les principaux types de réactions de conjugaison comprennent :

- **Glycuroconjugaison:** C'est la réaction la plus fréquente dans la phase 2. Le glucuronide, qui est une forme active de l'acide glucuronique, est transféré sur les groupes fonctionnels du médicament. Ce processus est catalysé par des enzymes appelées UDP-glucuronosyltransférases (UGTs). Ce type de conjugaison augmente considérablement l'hydrosolubilité du médicament où du métabolite, facilitant son excrétion par les reins ou la bile.

**Exemple :** L'acide salicylique, un métabolite de l'aspirine, subit une glucuronidation pour former du glucuronide de salicylate, qui est ensuite éliminé dans l'urine.

- **Sulfo-conjugaison:** Dans cette réaction, un groupe sulfate est transféré sur un groupe fonctionnel du médicament (généralement un OH ou NH) par l'enzyme sulfotransférase. Ce processus rend la molécule plus hydrosoluble et facilement excrétée par les reins. Exemple : Le paracétamol subit une sulfo-conjugaison pour former paracétamol sulfate, un métabolite hydrosoluble éliminé dans l'urine.
- **Acétylation :** Ce processus implique le transfert d'un groupe acétyl (COCH<sub>3</sub>) provenant de l'acétyl-CoA sur un groupe fonctionnel, généralement un groupe amine (NH), d'un médicament ou de son métabolite. Ce processus est catalysé par des enzymes appelées acétyltransférases. Bien que l'acétylation augmente l'hydrosolubilité, elle peut rendre certains métabolites moins toxiques. Exemple : L'isoniazide, un médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose, subit une acétylation dans le foie pour former des métabolites acétylés.
- **Alcoylation (ou méthylation) :** La méthylation implique l'ajout d'un groupe méthyle (CH<sub>3</sub>) sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre. Cela se fait grâce à l'action des enzymes méthyltransférases, qui utilisent le S-adenosylméthionine (SAM) comme donneur de méthyle. Bien que la méthylation puisse rendre certaines molécules plus hydrosolubles, elle peut aussi réduire la réactivité chimique du médicament.

Exemple : L'adrénaline subit une méthylation pour former de la méthyladrénaline, ce qui diminue son activité.

Lors de la conjugaison, un composé hydrophile (sulfate, glucuronide, acétyl, méthyle) est transféré sur le groupe fonctionnel (par exemple, OH, NH, ou COOH) du médicament ou de son métabolite. Ce processus modifie la structure de la molécule en ajoutant un groupe supplémentaire, rendant la molécule plus polaire et donc plus soluble dans l'eau. Cela facilite son élimination par les voies urinaires ou biliaires, car les substances hydrosolubles traversent plus facilement les membranes biologiques et sont excrétées dans l'urine.

Les réactions de conjugaison dans le métabolisme des médicaments ont plusieurs effets importants :

- **Détoxification :** Elles rendent les médicaments plus hydrosolubles, facilitant leur élimination et réduisant ainsi le risque de toxicité.

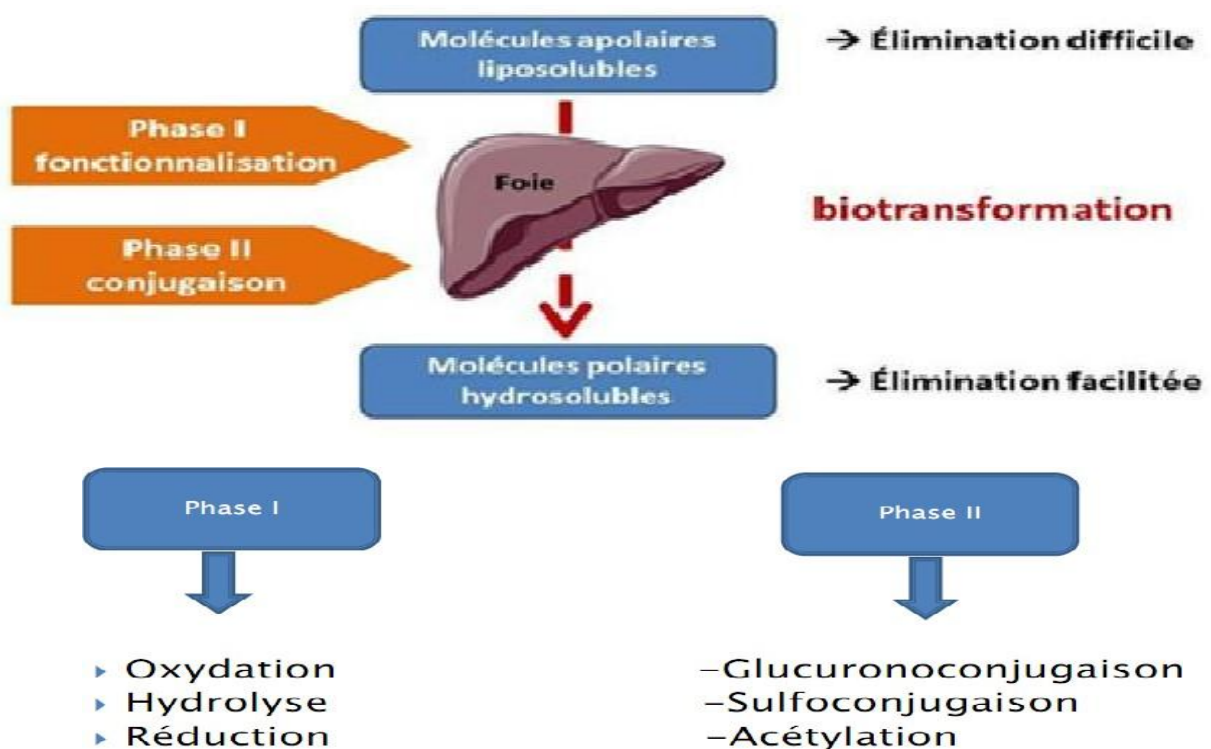
Ces réactions de biotransformation peuvent modifier l'activité du médicament de plusieurs façons.



- ✓ Dans de nombreux cas, elles entraînent son inactivation, en transformant la molécule en un métabolite moins actif ou totalement inactif, ce qui diminue son effet pharmacologique et prépare son élimination.
- ✓ À l'inverse, pour certaines pro-drogues, la réaction métabolique est indispensable pour activer la molécule et lui permettre d'exercer son effet (le médicament initial est inactif et devient actif après transformation). Selon le type de réaction (oxydation, réduction, hydrolyse, conjugaison...) et les tissus impliqués (foie surtout, mais aussi intestin, rein, etc.), le métabolisme peut donc soit activer, soit désactiver le médicament.

Ces transformations influencent directement l'efficacité, la durée d'action et le profil d'effets secondaires du traitement, d'où l'importance de la pharmacocinétique dans l'adaptation des doses et du choix des médicaments. C'est pour cette raison que la pharmacocinétique joue un rôle essentiel dans le choix du médicament et l'ajustement des doses, afin d'assurer un traitement adapté aux besoins du patient, sûr et optimal.

La biotransformation des médicaments se déroule en deux étapes essentielles. La phase I, ou phase de fonctionnalisation, comprend des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse qui introduisent ou dévoilent un groupement fonctionnel sur la molécule, mais rendent celle-ci souvent encore peu hydrosoluble. La phase II, appelée phase de conjugaison, associe ensuite ces molécules à des groupements tels que le glucuronide, le sulfate ou l'acétyle, formant ainsi des composés polaires et hydrosolubles.



**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.

a. **Par Voie Rénale (urinaire)** : Les médicaments hydrosolubles sont principalement éliminés par les reins. Le processus d'élimination inclut la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. Les facteurs influençant l'élimination rénale incluent le débit urinaire, le pH de l'urine, et la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être ajustée pour éviter l'accumulation toxique.

**Exemple** : Pénicilline.

b. **Par Voie Digestive (fécale)** : Certains médicaments sont éliminés après absorption par la muqueuse intestinale ou excrétion dans la bile. Les médicaments peuvent être : Non absorbés et administrés localement dans le tube digestif ou Insolubles dans l'eau ou non métabolisés, excrétés dans la bile et éliminés via les selles.

**Exemple** : Médicaments lipophiles, comme certains anticancéreux.

c. **Autres Voies** :

- **Lait Maternel** : Le lait maternel constitue une voie d'élimination importante mais risquée pour le nourrisson. De nombreux médicaments, en particulier ceux pris par voie orale, peuvent passer dans le lait, en fonction de leur solubilité dans l'eau et leur capacité à traverser les membranes biologiques.

**Exemples** : Antalgiques, antibiotiques.

- **Salive** : La salive est une voie secondaire d'élimination des médicaments. Bien que moins significative que d'autres voies comme l'urine ou les fèces, elle peut quand même contenir des traces de médicaments, surtout ceux pris par voie orale.

**Exemples** : Médicaments administrés par voie orale.

- **Air expiré** : Les médicaments volatils ou ceux qui sont peu solubles dans les tissus corporels peuvent être excrétés par les poumons, via l'air expiré.

**Exemples** : Éthanol.

- **Sueur** : La sueur joue un rôle modeste mais important dans l'élimination de petites quantités de médicaments et de substances métaboliques.

**Exemples** : Nicotine.

## **5. Quantification du métabolisme et de l'élimination**

La clairance est un paramètre pharmacocinétique qui traduit la vitesse d'élimination d'un médicament par l'organisme. Elle correspond au volume théorique de plasma totalement « épuré » du médicament par unité de temps (par exemple en L/h ou mL/min) et reflète donc la capacité globale de l'organisme à faire disparaître le médicament de la circulation. La compréhension de la clairance est essentielle pour déterminer les dosages nécessaires afin de maintenir une concentration plasmatique moyenne stable du médicament.

- **La clairance totale** correspond à l'élimination globale d'un médicament par l'organisme et elle est égale à la somme des clairances exercées par chaque organe ou système capable de participer à cette élimination. Autrement dit, plusieurs voies peuvent contribuer simultanément à la disparition du médicament du plasma, et la clairance totale résulte de l'addition de ces contributions, notamment la clairance rénale assurée par les reins, la clairance hépatique liée au métabolisme et/ou à l'excrétion biliaire par le foie, la clairance intestinale via la bile et les fèces au niveau du tube digestif, et, dans certains cas, la clairance pulmonaire pour les substances volatiles éliminées par les poumons. Ainsi, la compréhension des différentes contributions à la clairance totale est essentielle pour évaluer l'efficacité de l'élimination des médicaments et ajuster les dosages en conséquence, tels que :
- **Clairance rénale** : correspond à l'élimination d'un médicament par les reins. Elle résulte des mécanismes de filtration glomérulaire, de sécrétion tubulaire et de réabsorption, dont la contribution varie selon les caractéristiques physicochimiques du médicament et son degré de fixation aux protéines plasmatiques. En effet, un modèle physiologique de clairance rénale des médicaments met en évidence l'importance de la fraction non liée pour l'efficacité de l'élimination. Ainsi, la clairance rénale est influencée par la fraction de médicament non liée aux protéines plasmatiques et par le débit plasmatique rénal.
- **Clairance hépatique** : correspond à la part de l'élimination d'un médicament assurée par le foie. Elle dépend principalement de deux processus complémentaires : d'une part, la biotransformation (métabolisme) réalisée par les enzymes hépatiques, qui convertissent le médicament en métabolites souvent plus hydrosolubles (réactions de phase I et/ou de phase II), et d'autre part, l'excrétion biliaire de certains médicaments ou métabolites vers l'intestin. Son importance varie selon le débit sanguin hépatique, l'activité enzymatique (induction ou inhibition enzymatique), la fraction libre du médicament (seule la fraction non liée diffuse et est disponible pour le métabolisme) ainsi que l'état du foie.

- **Clairance intestinale** : désigne l'élimination qui s'effectue au niveau du tractus gastro-intestinal, principalement par l'intermédiaire de la bile et des fèces. Elle recouvre surtout l'élimination des médicaments ou métabolites excrétés par la bile dans l'intestin, qui seront ensuite évacués dans les selles. Cette voie peut être modulée par la motricité intestinale, la flore bactérienne et la présence de phénomènes de déconjugaison. En effet, certains métabolites conjugués éliminés par la bile peuvent être hydrolysés dans l'intestin, libérant le médicament initial qui peut alors être réabsorbé : c'est le cycle entérohépatique, responsable d'une prolongation de l'exposition et parfois de pics secondaires de concentration plasmatique. Cette clairance est donc particulièrement pertinente pour les molécules fortement excrétées par voie biliaire ou celles dont les métabolites sont éliminés dans les fèces.
- **Clairance pulmonaire** : correspond à l'élimination d'un médicament par les poumons, essentiellement par expiration. Elle concerne surtout les substances volatiles ou gazeuses (par exemple certains anesthésiques inhalés), mais peut aussi intervenir pour des composés capables de passer facilement de la circulation sanguine vers l'air alvéolaire. Son efficacité dépend du gradient de pression, de la solubilité du composé, de la ventilation alvéolaire et de la perfusion pulmonaire. Une augmentation de la ventilation peut accélérer l'élimination de ces substances, tandis que certaines pathologies respiratoires ou une diminution de la ventilation peuvent la ralentir, ce qui peut modifier la vitesse de disparition du médicament de l'organisme.

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

**U** : Concentration du mdt dans l'urine / **C<sub>p</sub>** : Concentration du mdt dans le plasma / **V** : Débit urinaire.

La clairance est un paramètre majeur de la pharmacocinétique, car elle traduit la capacité de l'organisme à éliminer un médicament et permet, avec le volume de distribution, d'anticiper la vitesse de décroissance des concentrations plasmatiques. Elle est donc directement liée à la demi-vie d'élimination, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie est un repère pratique essentiel : elle aide à estimer la durée d'action, à comprendre l'accumulation lors d'administrations répétées et à déterminer le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations (lorsque la quantité administrée sur une période donnée compense la quantité éliminée). Cet état d'équilibre est généralement atteint après plusieurs demi-vies, ce qui en fait un indicateur central pour planifier la mise en route d'un traitement et interpréter l'évolution des concentrations.

La demi-vie dépend conjointement de la clairance et du volume de distribution : lorsque la clairance augmente, l'organisme élimine le médicament plus rapidement et la demi-vie tend à diminuer ; à l'inverse, un volume de distribution élevé signifie que le médicament se répartit d'avantage dans les tissus et "quitte" plus largement le compartiment plasmatique, ce qui tend à prolonger la demi-vie, toutes choses égales par ailleurs. Par exemple, une molécule ayant un petit volume de distribution reste majoritairement dans le compartiment sanguin, entraînant des concentrations plasmatiques relativement élevées ; si, en plus, elle est associée à une clairance élevée, elle sera éliminée rapidement et présentera une demi-vie courte. Ces paramètres sont utilisés en pratique, notamment par les laboratoires et en pharmacologie clinique, pour définir la posologie (dose et schéma d'administration) et fixer l'intervalle entre deux prises, de manière à maintenir des concentrations efficaces tout en limitant le risque de toxicité.

La demi-vie d'un médicament dépend principalement de la clairance et du volume de distribution. La clairance correspond à la capacité de l'organisme à éliminer le médicament ; lorsqu'elle est élevée, l'élimination est plus rapide, ce qui réduit la demi-vie.

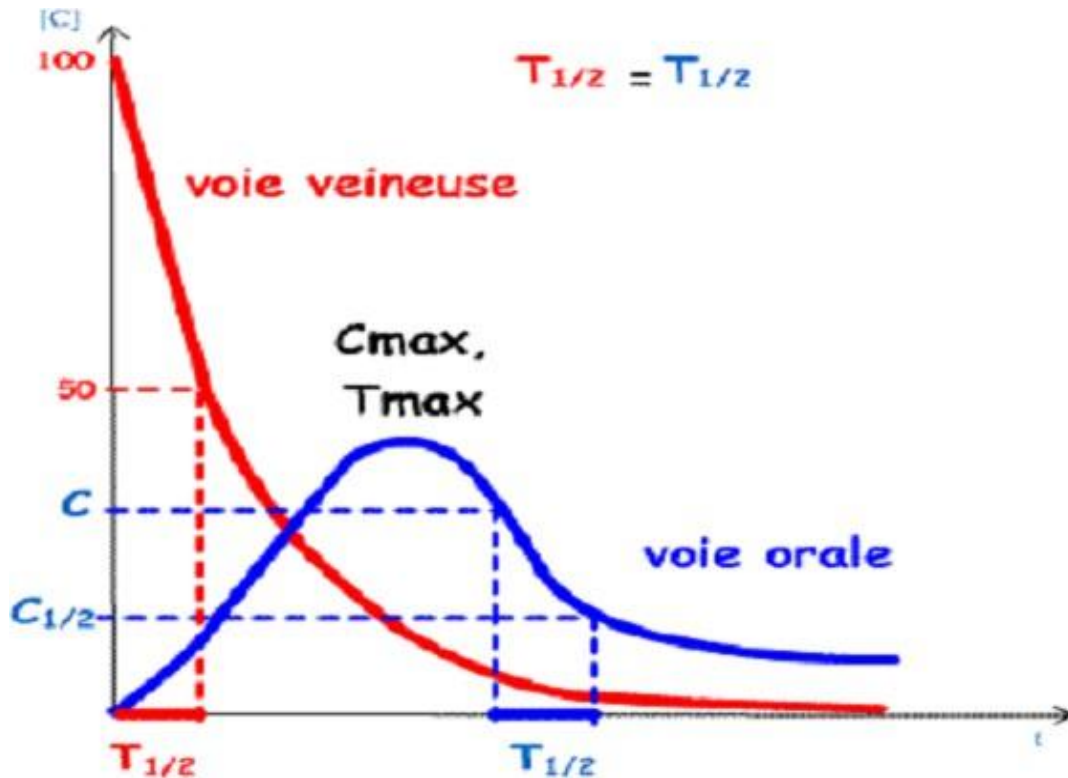
À l'inverse, une clairance faible signifie que le médicament est éliminé lentement et que sa demi-vie augmente. Le volume de distribution, quant à lui, représente le volume apparent dans lequel le médicament se répartit dans l'organisme. Plus le volume de distribution est élevé, plus le médicament diffuse et se stocke dans les tissus, ce qui diminue la part immédiatement présente dans le plasma et allonge le temps nécessaire pour qu'il soit totalement éliminé, entraînant ainsi une demi-vie plus longue.

Ainsi, une demi-vie courte est généralement associée à une clairance importante et/ou à un faible volume de distribution, tandis qu'une demi-vie longue se rencontre souvent lorsque la clairance est faible et/ou que le volume de distribution est élevé.

La formule de la **demi-vie** est donnée par :

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

**La demi-vie est** : peut être classée selon sa durée en trois catégories : elle est dite courte lorsqu'elle est inférieure à 4 heures, moyenne lorsqu'elle est comprise entre 4 et 12 heures, et longue lorsqu'elle dépasse 12 heures. Cette classification est utile en pratique car elle donne une idée de la vitesse d'élimination du médicament et aide à orienter le choix de l'intervalle entre les prises, la durée d'action attendue et le risque d'accumulation lors d'administrations répétées.

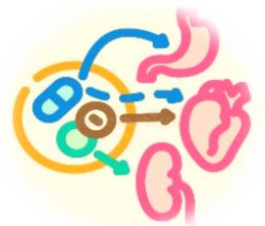


La demi-vie n'est pas seulement un repère pour estimer la durée d'action d'un médicament ; elle est aussi déterminante pour comprendre l'atteinte de l'état d'équilibre (état stationnaire) lors d'administrations répétées et la disparition du médicament après l'arrêt du traitement. Lorsqu'un médicament est donné de façon régulière, il s'accumule progressivement jusqu'à un point où la quantité administrée sur un intervalle de temps devient égale à la quantité éliminée : c'est l'état d'équilibre, recherché pour obtenir des concentrations plasmatiques stables et donc une efficacité plus constante. Comme l'évolution des concentrations suit une cinétique exponentielle, l'approche de cet équilibre est progressive : on atteint environ 90 % de l'état d'équilibre après 3,3 demi-vies, environ 95 % après 4 demi-vies et environ 97 % après **5 demi-vies**. De la même manière, après l'arrêt de l'administration, la concentration décroît par moitiés successives : après **7 demi-vies**, il ne reste plus qu'environ 0,8 % du médicament dans l'organisme, ce qui correspond à une élimination d'environ 99,2 %.

**Exemple** : Si la demi-vie d'un médicament est de **4 heures**, il faut environ **20 heures (5 x 4h)** pour atteindre 90 % du plateau d'équilibre.

# *Chapitre IV*

*Pharmacodynamique*





## PHARMACODYNAMIE

- 1. Définition :** La pharmacodynamie s'intéresse à l'interaction entre un médicament et son site d'action, et elle décrit les effets biologiques et pharmacologiques produits par cette interaction dans l'organisme. Elle permet ainsi de comprendre comment un médicament déclenche une réponse, quelle est l'intensité de cette réponse en fonction de la concentration, et quels mécanismes expliquent ses effets. Les conséquences de ces interactions peuvent être bénéfiques, lorsqu'elles aboutissent à l'effet thérapeutique recherché, ou indésirables, lorsqu'elles entraînent des effets secondaires liés au même mécanisme d'action, à une action sur d'autres cibles, ou à une sensibilité particulière du patient.

Le mécanisme d'action d'un médicament comprend plusieurs étapes :

- 2. Modifications biochimiques ou biophysiques :** constituent la première étape du mécanisme d'action d'un médicament. Après sa fixation sur sa cible (récepteur, enzyme, canal ionique ou transporteur), le médicament provoque un changement au niveau moléculaire ou cellulaire : il peut activer ou inhiber une enzyme, modifier la conformation d'un récepteur, ouvrir ou fermer un canal ionique, ou encore perturber le transport d'une substance à travers une membrane. Ces changements initiaux déclenchent ensuite une chaîne d'événements biologiques, souvent sous forme de cascades de signalisation (activation de seconds messagers, phosphorylation de protéines, modification de l'expression de certains gènes) et de réponses fonctionnelles dans la cellule. Cette étape est déterminante, car elle conditionne l'intensité, la rapidité et la durée de la réponse qui conduira ensuite à l'effet pharmacologique puis à l'effet thérapeutique.

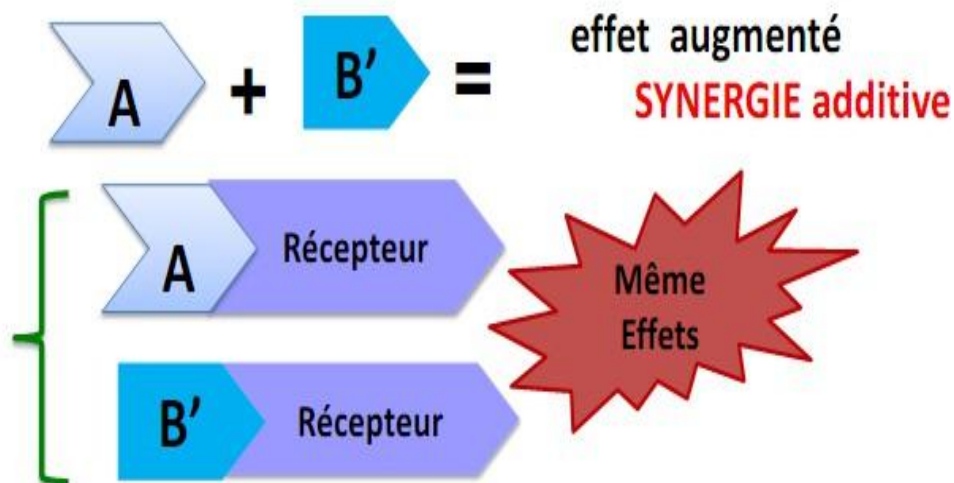
- **L'effet pharmacologique** correspond à la conséquence fonctionnelle des modifications induites par le médicament au niveau de sa cible. Il se traduit par une modification mesurable d'une fonction biologique ou physiologique de l'organisme, par exemple une diminution de la pression artérielle, un ralentissement du rythme cardiaque, une réduction de la douleur, une bronchodilatation, une inhibition de la sécrétion acide gastrique ou une baisse de la glycémie. Cet effet est observable à l'échelle d'un organe, d'un tissu ou d'un système, et son intensité dépend généralement de la concentration du médicament au site d'action ainsi que de la sensibilité de la cible.
- **L'effet thérapeutique** représente l'impact clinique recherché, c'est-à-dire le bénéfice obtenu chez le patient grâce à l'effet pharmacologique. Il correspond à l'amélioration d'un symptôme, la correction d'un trouble biologique ou le contrôle d'une maladie (par exemple soulagement d'une douleur, disparition d'un bronchospasme, prévention d'une crise hypertensive, cicatrisation d'une infection).



L'effet thérapeutique résulte donc de la traduction clinique de l'effet pharmacologique et dépend non seulement de l'action du médicament, mais aussi de facteurs liés au patient (gravité de la maladie, comorbidités, interactions, observance et variabilité individuelle).

3. **Interactions médicamenteuses** : correspondent aux modifications de l'effet ou du devenir d'un médicament lorsqu'il est administré en même temps qu'un autre. Elles peuvent relever de la pharmacodynamie, lorsque l'interaction est liée aux effets combinés des médicaments sur l'organisme (par exemple addition, potentialisation ou antagonisme au niveau d'un même système physiologique), ou de la pharmacocinétique, lorsque l'un des médicaments modifie l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination de l'autre, entraînant une augmentation ou une diminution de sa concentration et donc de son effet. Parmi les interactions pharmacodynamiques, la synergie correspond à une augmentation de l'effet thérapeutique lorsque deux médicaments sont associés : l'effet obtenu est plus important que celui observé avec chaque médicament pris séparément, ce qui peut être recherché pour améliorer l'efficacité du traitement. Toutefois, cette amplification peut aussi majorer le risque d'effets indésirables si les deux médicaments renforcent également leurs toxicités ou agissent sur des fonctions vitales.

### Augmentation des effets Via des mécanismes identiques



Exemple: association de deux antiasthmatiques  $\beta_2$  stimulants  
ventoline et salbutamol

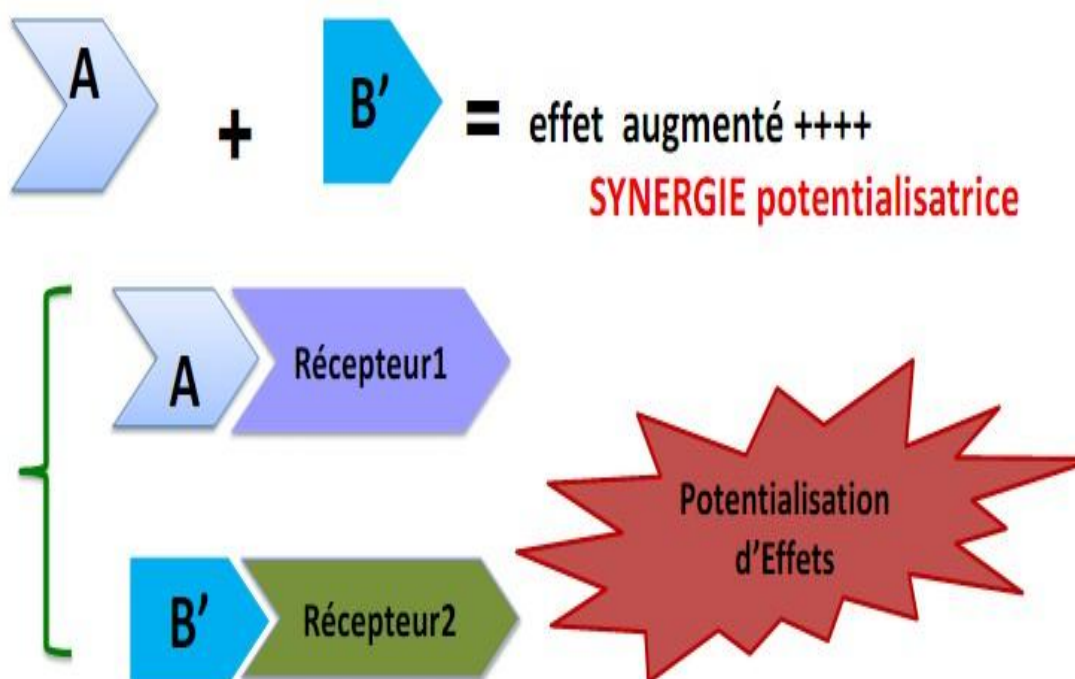
- **Exemples** : Paracétamol + Codéine / Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) + Diurétique.

- **Potentialisation** est une forme d'interaction pharmacodynamique dans laquelle l'association de deux substances entraîne une augmentation de l'effet observé, mais cette augmentation concerne principalement l'une des deux molécules. Autrement dit, un produit peut renforcer l'action de l'autre sans avoir, à lui seul, le même effet thérapeutique ou en ayant un effet faible dans ce domaine. Cette situation peut exposer à un risque accru de surdosage fonctionnel ou d'effets indésirables, car l'intensité de la réponse devient supérieure à celle attendue avec la molécule principale. Par exemple, l'association benzodiazépines et alcool potentialise l'effet dépressur du système nerveux central, augmentant la sédation et le risque de dépression respiratoire.

De même, l'association d'antivitamines K avec certains hypoglycémiantes peut potentialiser l'effet d'un des traitements, ce qui impose une surveillance renforcée et, si nécessaire, un ajustement posologique.

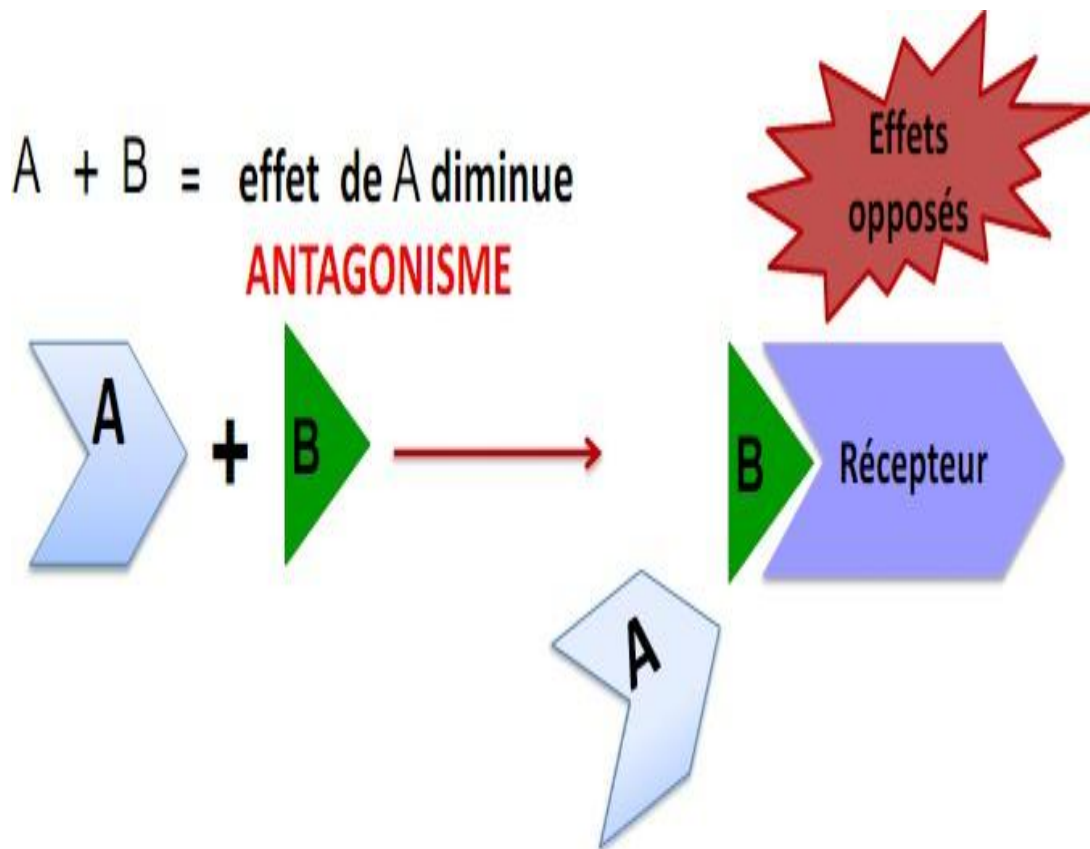
### Augmentation des effets

Via des mécanismes différents  
complémentaires



- **Antagonisme** : est une interaction, le plus souvent pharmacodynamique, dans laquelle l'association de deux médicaments entraîne une diminution de l'effet thérapeutique attendu. Autrement dit, l'un des médicaments s'oppose à l'action de l'autre, ce qui peut réduire l'efficacité du traitement et conduire à un échec thérapeutique. Cet antagonisme peut être lié à une compétition sur le même récepteur (antagonisme compétitif), à une action sur des récepteurs différents produisant des effets physiologiques opposés (antagonisme fonctionnel), ou encore à une diminution de la concentration du médicament actif par un mécanisme pharmacocinétique (par exemple induction enzymatique augmentant son métabolisme). En pratique, l'antagonisme impose une vigilance particulière, car il peut nécessiter d'éviter l'association, de modifier les doses ou de renforcer le suivi clinique et biologique. L'évaluation des interactions médicamenteuses est importante pour garantir l'efficacité du traitement et éviter les échecs thérapeutiques, nécessitant souvent un ajustement posologique et un suivi rigoureux. L'optimisation du traitement peut également impliquer l'ajout d'un autre médicament pour compenser l'effet d'antagonisme observé. Une communication étroite entre les professionnels de santé est essentielle pour gérer ces situations complexes.

**Exemple** barbituriques plus pilule, tétracycline plus fer.



- **Addition, synergie, antagonisme :**

- **Synergie Additive** : appelée aussi effet additif, correspond à une situation où l'association de deux médicaments entraîne un effet global égal à la somme de leurs effets pris séparément. Autrement dit, si le médicament A produit un effet A et le médicament B produit un effet B, alors l'administration conjointe (A + B) donne un effet total équivalent à Effet A + Effet B, sans amplification supplémentaire. Cette interaction traduit donc une addition simple des actions pharmacologiques, ce qui peut être recherché pour renforcer l'efficacité tout en restant dans un cadre prévisible, mais elle peut également augmenter le risque d'effets indésirables si les deux médicaments partagent des effets secondaires similaires.
- **La synergie potentialisatrice** correspond à une interaction pharmacodynamique dans laquelle l'effet obtenu avec l'association de deux médicaments (A + B) est supérieur à la somme des effets observés lorsque chaque médicament est administré séparément. Cela signifie que la présence d'un médicament renforce l'action de l'autre de manière plus importante que prévu par une simple addition, conduisant à une amplification de l'effet thérapeutique.

Cette interaction peut être recherchée pour améliorer l'efficacité d'un traitement, mais elle impose une surveillance, car l'amplification peut également concerner les effets indésirables et augmenter le risque de toxicité.

- **L'antagonisme**, à l'inverse, décrit une situation où l'association de deux médicaments (A + B) produit un effet global inférieur à la somme des effets individuels attendus, et il peut même arriver que l'un des médicaments diminue fortement ou annule l'effet de l'autre. Cet antagonisme peut résulter d'une compétition sur le même récepteur, d'actions physiologiques opposées sur une même fonction, ou d'une diminution de l'activité du médicament principal, ce qui peut conduire à une baisse d'efficacité thérapeutique et nécessiter d'éviter l'association ou d'ajuster la prise en charge.

Dans ce cas, les médicaments exercent des actions opposées sur la même fonction biologique, ce qui entraîne une réduction de l'effet global observé. L'un contrecarre l'action de l'autre, pouvant diminuer l'efficacité thérapeutique attendue, voire annuler partiellement ou totalement l'effet d'un des deux médicaments. Ce type d'interaction correspond à un antagonisme et nécessite une vigilance particulière, car il peut conduire à un échec du traitement ou imposer une adaptation de la stratégie thérapeutique.

**Tableau 7:** Les différents types d'interactions médicamenteuses.

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

#### 4. Mécanismes d'actions

- a. Médicaments à action non spécifique :** sont des substances dont l'effet ne résulte pas d'une interaction sélective avec une cible biologique précise, comme un récepteur, une enzyme ou un organe déterminé. Ils n'agissent donc pas par un mécanisme de reconnaissance moléculaire spécifique, mais plutôt en modifiant l'environnement physico-chimique autour des cellules ou dans un compartiment de l'organisme. Leur action repose sur des propriétés générales telles que le pH, l'osmolarité, la capacité d'adsorption, l'effet détergent, ou encore la formation d'une barrière protectrice. Ainsi, ils produisent leurs effets en changeant les conditions locales (par exemple en neutralisant une acidité, en augmentant la pression osmotique, en fixant des substances, ou en protégeant une muqueuse), ce qui explique que leur activité soit souvent liée aux caractéristiques physico-chimiques de la molécule plutôt qu'à une cible cellulaire spécifique.

**Exemples:**

- \*Anti-acides ;
- \*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) : Ces médicaments sont utilisés lorsque l'organisme présente un défaut de synthèse ou d'apport d'une substance nécessaire à son fonctionnement normal.

- **Défaut de synthèse** : -Insuline                      - Facteurs anti-hémophiliques
- **Défaut d'apport** :    -Vitamine D    et        Vit B12

**Exemples :**

- **Anti-acides**
- **Mannitol** : diurétique osmotique
- **Huile de paraffine** : laxatif

**b.2. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène** : désigne un mécanisme par lequel un médicament modifie le devenir d'une substance produite naturellement par l'organisme, comme un neurotransmetteur, une hormone ou un médiateur. Le métabolisme correspond à l'ensemble des transformations chimiques qui se déroulent dans l'organisme ; pour les médicaments, il s'agit des réactions qui transforment la molécule initiale en métabolites, souvent plus facilement éliminables. Dans ce cadre, certains médicaments peuvent aussi influencer les voies métaboliques des substances endogènes en modifiant leur synthèse ou leur dégradation, ce qui entraîne une variation de leur concentration et, par conséquence, une modification de leurs effets physiologiques.

- 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 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion)** : réduisent la formation d'angiotensine II en inhibant la conversion de l'angiotensine I, ce qui diminue la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone.
- **AVK (Antagonistes de la vitamine K)** : inhibent les enzymes vitamine K réductases, ce qui empêche la régénération de la vitamine K active et réduit la synthèse hépatique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, expliquant leur effet anticoagulant.

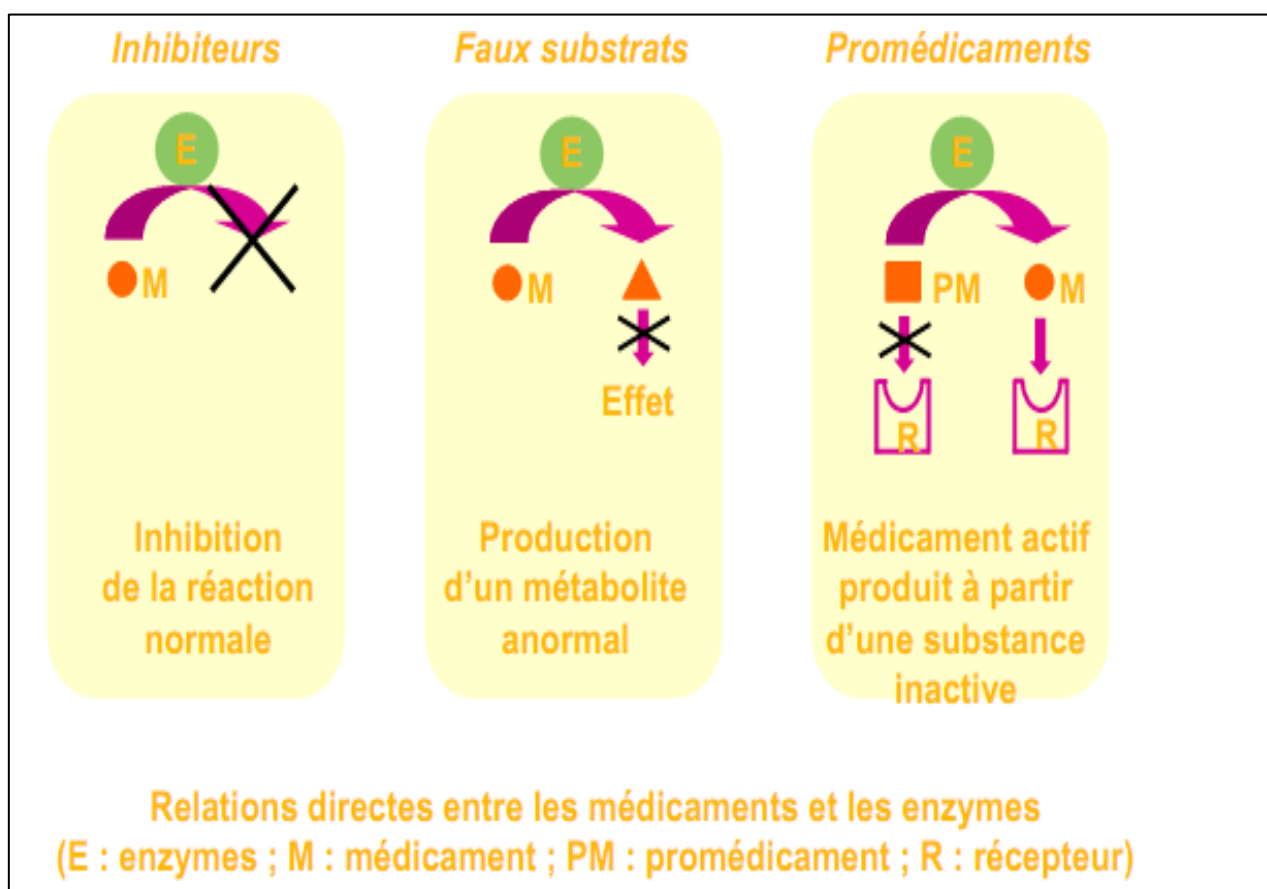
**b.3. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène (Fig.13) :** L'interaction avec le métabolisme d'une substance endogène correspond à un mécanisme par lequel un médicament modifie le devenir d'une molécule naturellement présente dans l'organisme (neurotransmetteur, hormone, médiateur, etc.). Le métabolisme désigne l'ensemble des transformations chimiques subies par une substance dans l'organisme ; pour les médicaments, ces transformations conduisent à la formation de métabolites. Dans le cas des substances endogènes, un médicament peut intervenir sur ces mêmes types de transformations en modifiant leur production, leur conversion ou leur élimination, ce qui entraîne une variation de leur concentration et, par conséquent, de leur effet biologique.

- 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.



Les interactions entre les médicaments et les enzymes peuvent se manifester sous plusieurs formes, avec des conséquences directes sur l'efficacité et la tolérance des traitements. Les inhibiteurs enzymatiques diminuent ou bloquent l'activité d'une enzyme impliquée dans le métabolisme, ce qui empêche la transformation habituelle du médicament et ralentit, voire stoppe, sa métabolisation. Cela peut entraîner une augmentation des concentrations du médicament non transformé, un risque d'accumulation et donc une majoration des effets, y compris indésirables, ou au contraire une diminution de la formation de métabolites actifs lorsque ceux-ci sont nécessaires à l'effet. Les faux substrats sont des molécules suffisamment proches du substrat normal pour être reconnues par l'enzyme, mais leur métabolisation conduit à la production d'un métabolite anormal ; ce dernier peut présenter une activité différente, être moins efficace, voire interférer avec la réponse attendue et altérer l'effet thérapeutique.

Les pro-médicaments sont des substances administrées sous une forme initialement inactive ou peu active, qui nécessitent une transformation enzymatique pour devenir des molécules actives capables d'exercer leur action pharmacologique sur leur cible.

Dans ce cas, toute variation de l'activité enzymatique (inhibition, induction, polymorphisme génétique, atteinte hépatique) peut modifier la conversion en forme active et donc entraîner une inefficacité du traitement ou, au contraire, une activation excessive. Ces mécanismes illustrent le rôle central des enzymes dans la réponse aux médicaments, en expliquant une part importante de la variabilité interindividuelle, des interactions médicamenteuses et des situations de sur- ou sous-exposition.

#### **b.4. Interaction avec les cibles des substances endogènes**

Correspond au mode d'action le plus fréquent en pharmacodynamie : le médicament agit en se liant à une cible biologique qui, en temps normal, est activée ou modulée par une substance produite par l'organisme (neurotransmetteur, hormone, médiateur). Dans ce cadre, on parle de ligand et de récepteur. Le ligand est toute molécule capable de se fixer spécifiquement sur une cible ; il peut être endogène ou médicamenteux. Le récepteur est la cible, le plus souvent une protéine, qui reconnaît le ligand et traduit cette liaison en réponse biologique. Le schéma  $M + R \leftrightarrow M-R$  illustre une liaison réversible entre le médicament (M) et le récepteur (R), conduisant à la formation du complexe médicament-récepteur (M-R). La formation de ce complexe déclenche une action pharmacodynamique, c'est-à-dire une modification mesurable d'un processus biologique, qui se traduit ensuite au niveau clinique par l'effet thérapeutique recherché.



Les principales cibles protéiques des médicaments sont les récepteurs membranaires, les enzymes et les canaux ioniques. Les récepteurs membranaires, situés à la surface des cellules, transforment la liaison du ligand en signal intracellulaire, par activation ou inhibition de voies de signalisation.

Les enzymes peuvent être inhibées ou activées par les médicaments, ce qui modifie la vitesse de formation ou de dégradation de substances impliquées dans des fonctions physiologiques ; cette modulation enzymatique est souvent à l'origine d'effets rapides et bien quantifiables.

Les canaux ioniques, enfin, contrôlent le passage d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) à travers la membrane cellulaire ; leur ouverture ou leur fermeture modifie l'excitabilité électrique des cellules, notamment dans le cœur, le système nerveux et le muscle, et explique l'action de nombreux médicaments sur le rythme cardiaque, la douleur ou la contraction musculaire.

- 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 pharmacologique  $\rightarrow$  Effet pharmacologique.
- 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.5. Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire**

Correspond à un mécanisme pharmacodynamique dans lequel un médicament modifie le passage des ions à travers la membrane cellulaire, ce qui influence directement l'excitabilité des cellules, la transmission nerveuse, la contraction musculaire et de nombreuses fonctions physiologiques. Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le flux d'ions selon leur gradient électrochimique, tandis que les systèmes de transport ionique comprennent aussi des transporteurs et des pompes capables de réguler activement les concentrations intra- et extracellulaires. Les pompes ioniques sont des structures protéiques spécialisées qui assurent des échanges d'ions contre leurs gradients de concentration, ce qui signifie qu'elles déplacent des ions d'un compartiment où ils sont moins concentrés vers un compartiment où ils sont plus concentrés. Ce transport actif nécessite une source d'énergie, le plus souvent l'hydrolyse de l'ATP, et il est indispensable au maintien des gradients ioniques qui conditionnent le potentiel de membrane et l'équilibre hydrique cellulaire.

En modulant l'activité de ces pompes (inhibition ou stimulation), les médicaments peuvent modifier de manière importante l'équilibre ionique et, par conséquent, des fonctions comme le rythme cardiaque, la conduction nerveuse ou la sécrétion cellulaire.

**Exemple:** pompe Na/K ATPase\_ digitaliques

### **b.6. Interaction avec des micro-organismes**

Correspond à l'action de certains médicaments, principalement les anti-infectieux, qui ciblent des structures ou des fonctions essentielles des bactéries, des champignons, des parasites ou des virus afin d'empêcher leur multiplication ou de provoquer leur destruction. Un mécanisme majeur repose sur l'inhibition de la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie. Le médicament bloque alors une voie métabolique ou un processus de biosynthèse propre au micro-organisme, ou suffisamment différent de celui de l'hôte, ce qui permet une certaine sélectivité et limite la toxicité pour les cellules humaines.

Cette inhibition peut concerner, par exemple, la synthèse de la paroi cellulaire, la synthèse des protéines, la réplication des acides nucléiques ou encore la production de métabolites essentiels. En conséquence, le micro-organisme ne peut plus se développer normalement, devient non viable ou se trouve incapable de se reproduire, ce qui permet au système immunitaire et/ou au traitement d'éradiquer l'infection.

**Exemples:** Béta-lactamines: inhibition synthèse paroi bactérienne

## **5. Cible des médicaments**

### **5.1. 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** agissent en inhibant l'entrée des ions calcium à travers les canaux calciques voltage-dépendants, principalement de type L, situés dans les cellules musculaires. Or, le calcium est un élément indispensable au déclenchement de la contraction, en particulier dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. En limitant l'entrée de calcium, ces médicaments réduisent la disponibilité intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$ , ce qui diminue l'intensité de la contraction : au niveau des vaisseaux, cela entraîne une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation ; au niveau du cœur, certains anticalciques diminuent la contractilité et peuvent ralentir la conduction au niveau nodal.

- **Les analgésiques** locaux (anesthésiques locaux) bloquent les canaux sodiques voltage-dépendants présents sur les membranes des fibres nerveuses.

L'entrée de sodium est nécessaire à la dépolarisation et à la propagation du potentiel d'action le long du nerf. En bloquant ces canaux, les anesthésiques locaux empêchent la naissance et surtout la conduction de l'influx nerveux : l'information douloureuse ne peut plus être transmise vers le système nerveux central, ce qui entraîne une perte de sensibilité dans la zone concernée, sans altérer nécessairement la conscience.

## **5.2. Les enzymes**

Sont des protéines qui catalysent des réactions chimiques dans l'organisme, c'est-à-dire qu'elles accélèrent et orientent la transformation de certaines molécules en modifiant leur structure chimique. Elles interviennent dans de nombreux processus physiologiques essentiels, comme la synthèse ou la dégradation de médiateurs, d'hormones, de lipides, de glucides ou encore de protéines, et elles jouent aussi un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments. En pharmacodynamie, certaines enzymes constituent des cibles thérapeutiques : des médicaments peuvent les inhiber afin de diminuer la production d'un composé ou d'empêcher la dégradation d'une substance utile, ce qui modifie l'équilibre biologique et permet d'obtenir un effet thérapeutique. L'inhibition enzymatique peut être réversible ou irréversible, et son intensité dépend notamment de l'affinité du médicament pour l'enzyme et de la concentration atteinte au site d'action.

**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.

## **5.3. 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPase}$ . Ces canaux prennent un  $\text{Na}^+$  dans la cellule et rejettent un  $\text{K}^+$  à l'extérieur.

#### **5.4. Les récepteurs**

Sont des protéines spécialisées qui reconnaissent un ligand (substance endogène ou médicament) et transforment cette liaison en réponse biologique.

On distingue classiquement quatre grandes familles de récepteurs.

a. **Les récepteurs canaux** : aussi appelés récepteurs ionotropes, sont des protéines membranaires qui associent en une seule structure un site de reconnaissance du ligand et un canal ionique. Lorsque le ligand se fixe sur le récepteur, cela entraîne l'ouverture (ou la fermeture) du canal et permet le passage rapide d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) à travers la membrane.

Cette modification du flux ionique provoque une variation immédiate du potentiel de membrane, ce qui explique que ces récepteurs induisent des réponses très rapides, notamment au niveau du système nerveux.

De nombreux médicaments agissent en modulant ces récepteurs canaux, par exemple certains antiépileptiques ou somnifères, en augmentant ou en diminuant l'excitabilité neuronale.

**Exemples** : antiépileptiques, somnifères...

b. **Les récepteurs enzymes** : sont des récepteurs transmembranaires dont la fixation du ligand active directement une activité enzymatique, soit portée par le récepteur lui-même, soit associée à lui. Après liaison du ligand, le récepteur déclenche une cascade de signalisation intracellulaire par activation enzymatique, souvent via des phénomènes de phosphorylation de protéines. Ces récepteurs ont en général des réponses plus lentes que les récepteurs canaux, mais ils entraînent des effets plus prolongés et peuvent modifier durablement la fonction cellulaire, notamment la croissance, la différenciation ou certaines sécrétions.

c. **Les récepteurs cytosoliques/nucéaires** : ce sont des récepteurs intracellulaires localisés dans le cytoplasme et/ou dans le noyau, et qui agissent le plus souvent comme des régulateurs de l'expression des gènes. Pour atteindre ces récepteurs, le ligand (souvent une hormone stéroïdienne, une hormone thyroïdienne, la vitamine D ou des rétinoïdes, ainsi que certains médicaments) doit traverser la membrane plasmique. Cela nécessite en général que la molécule soit liposoluble, car la membrane cellulaire est constituée d'une bicouche de phospholipides, riche en lipides, qui laisse plus facilement diffuser les substances solubles dans les graisses. Une fois dans la cellule, le ligand se fixe sur son récepteur ; le complexe ligand-récepteur migre vers le noyau ou y agit directement, se lie à l'ADN sur des séquences spécifiques et modifie la transcription de certains gènes. Les

effets apparaissent généralement plus lentement que ceux des récepteurs membranaires, mais ils sont souvent plus prolongés, car ils reposent sur la synthèse de nouvelles protéines. 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 :** ont une grande famille de récepteurs membranaires qui assurent la transmission de signaux de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Lorsqu'un ligand se fixe sur ce type de récepteur, il provoque un changement de conformation du récepteur, ce qui permet l'activation d'une protéine G associée à la membrane. La protéine G activée déclenche ensuite des voies de signalisation intracellulaire, notamment via des seconds messagers (comme l'AMPc, l'IP3 ou le calcium), entraînant des réponses cellulaires variées selon le tissu et le type de récepteur. Ces mécanismes expliquent que les récepteurs couplés aux protéines G soient impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques (transmission nerveuse, fréquence cardiaque, tonus vasculaire, sécrétion hormonale) et constituent des cibles majeures de nombreux médicaments.

Un ligand est une molécule capable de se fixer sur une cible biologique, comme un récepteur. Un agoniste est un ligand qui, en se fixant au récepteur, déclenche son activation et induit une réponse biologique. À l'inverse, un antagoniste est un ligand qui se fixe sur le récepteur sans l'activer et empêche l'agoniste de déclencher l'activation, ce qui bloque ou réduit la réponse biologique.

## **6. Effets indésirables**

### **6.1.Définition :**

Un effet indésirable se définit comme toute réaction nocive et non recherchée survenant chez l'être humain lors de l'utilisation d'un médicament aux doses normalement employées pour la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie. Autrement dit, il s'agit d'un effet négatif qui n'est pas l'objectif du traitement, mais qui apparaît malgré une utilisation conforme, et qui peut varier en fréquence et en gravité selon le médicament, la dose, la durée d'exposition et la sensibilité individuelle du patient.

### **6.2.Réactions prévisibles :**

Appelées effets latéraux ou side-effects, correspondent à des effets indésirables qui découlent

directement des propriétés pharmacodynamiques du médicament, c'est-à-dire de son mécanisme d'action et de ses effets sur l'organisme. Elles sont généralement dose-dépendantes, relativement fréquentes et peuvent souvent être anticipées, car elles représentent une extension de l'effet pharmacologique recherché ou une action du médicament sur des récepteurs similaires dans d'autres tissus.

Ainsi, elles surviennent plus facilement lorsque la dose augmente ou lorsque le médicament agit sur plusieurs cibles, et elles peuvent parfois être limitées par un ajustement posologique, un changement de voie d'administration ou une surveillance adaptée.

**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.

**6.3.Réaction imprévisibles :**

Correspondent à des effets indésirables qui ne sont pas directement liés aux propriétés pharmacodynamiques attendues du médicament. Elles sont en général rares, non dose-dépendantes et difficiles à anticiper, car elles résultent le plus souvent de mécanismes particuliers tels que l'hypersensibilité immuno-allergique, des réactions idiosyncrasiques ou certaines susceptibilités génétiques. Bien qu'elles surviennent peu fréquemment, elles peuvent être graves et engager le pronostic vital, ce qui impose une vigilance clinique, l'arrêt immédiat du médicament en cas de signes évocateurs, et une déclaration en pharmacovigilance lorsque cela est indiqué.

**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.

**7.Facteurs favorisant les effets indésirables :**

### **7.1. Facteurs liés aux médicaments :**

Le caractère liposoluble (affinité pour les graisses) joue un rôle important dans la durée de présence du médicament dans l'organisme. En effet, une molécule liposoluble traverse facilement les membranes biologiques, se distribue largement dans les tissus et tend à se stocker dans les compartiments riches en lipides, notamment le tissu adipeux et, pour certaines molécules, le système nerveux central.

Ce stockage tissulaire agit comme un réservoir qui relargue progressivement le médicament dans la circulation, ce qui prolonge son action et augmente sa demi-vie apparente. De plus, les substances liposolubles sont en général moins facilement éliminées directement par le rein, car l'élimination urinaire favorise les composés hydrosolubles ; elles doivent souvent être transformées par le foie (métabolisme, notamment réactions de phase I et surtout de phase II) en métabolites plus polaires afin de pouvoir être excrétées. Lorsque l'administration est répétée ou rapprochée, cette distribution étendue et cette élimination plus lente favorisent l'accumulation : les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter progressivement jusqu'à des niveaux excessifs, surtout si la clairance est diminuée (insuffisance hépatique, interactions inhibitrices du métabolisme) ou si la demi-vie est longue. Cette accumulation augmente le risque d'effets indésirables et de toxicité, ce qui justifie souvent des adaptations posologiques, des intervalles de prise plus espacés, ou une surveillance clinique et biologique selon le médicament concerné.

**Exemple :** Fillette présente initialement un prurit après une piqûre d'insecte, ce qui évoque une réaction d'hypersensibilité locale ou une urticaire débutante liée à la piqûre.

L'apparition d'une éruption cutanée une heure après la prise de Polaramine peut s'interpréter de deux façons : soit l'éruption correspond simplement à l'évolution naturelle de la réaction allergique à la piqûre (l'urticaire peut s'étendre progressivement, et l'antihistaminique n'empêche pas toujours l'extension immédiate, car son effet n'est pas instantané et peut être partiel), Polaramine (antihistaminique) → 1h après éruption cutanée.

Dexaméthasone (corticoïde) → aggravation des poussées éruptives. 3-Hydrocortisone → atténuation de l'éruption après hydrocortisone est cohérente avec un effet anti-inflammatoire local (souvent plus rapidement perceptible sur la rougeur et le prurit si l'hydrocortisone a été appliquée sur la peau), mais cela ne permet pas, à elle seule, de conclure formellement sur la responsabilité d'un médicament, car l'amélioration peut aussi correspondre à l'évolution spontanée ou à l'effet cumulatif des traitements.

**7.2.Facteurs physiologiques :** incluent d'abord l'âge : chez l'enfant, et surtout chez le sujet âgé, les fonctions rénale et hépatique peuvent être immatures ou diminuées, ce qui réduit l'élimination des médicaments, augmente leur demi-vie et expose à un risque d'accumulation



et de toxicité. Le sexe intervient également, car les études épidémiologiques montrent une fréquence plus élevée d'effets indésirables chez les femmes, en lien avec des différences de composition corporelle, de variations hormonales, de métabolisme enzymatique et parfois de schémas posologiques moins adaptés au poids ou à la surface corporelle.

**7.3. Facteurs génétiques :** jouent un rôle important dans la variabilité de la réponse aux médicaments. Un exemple classique est le déficit en G6PD, qui fragilise les globules rouges face au stress oxydatif : l'exposition à certains médicaments peut alors déclencher une anémie hémolytique, notamment avec certains sulfamides, la primaquine ou d'autres substances oxydantes. Les prédispositions allergiques constituent un autre volet : certains terrains, comme l'asthme, sont associés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité, et des médicaments tels que l'aspirine peuvent provoquer ou aggraver des manifestations respiratoires ou cutanées chez des patients sensibles.

**7.4. Facteurs pathologiques :** augmentent aussi le risque d'effets indésirables en modifiant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. L'insuffisance cardiaque peut réduire la perfusion rénale et hépatique, diminuant l'élimination des médicaments et favorisant leur accumulation. L'insuffisance rénale réduit directement l'excrétion des médicaments ou de leurs métabolites, ce qui impose souvent une adaptation posologique et une surveillance. L'insuffisance hépatique diminue la biotransformation et peut augmenter la fraction libre des médicaments, ce qui renforce l'exposition et le risque de toxicité. Le syndrome néphrotique, par la perte de protéines dans les urines, diminue l'albuminémie et peut augmenter la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, modifiant leur distribution et leur effet.

#### **8. Facteurs extérieurs :**

Regroupent les habitudes de vie, l'environnement et les associations thérapeutiques. Une alcoolisation chronique peut induire certaines enzymes hépatiques et modifier le métabolisme de nombreux médicaments, avec pour conséquences possibles un sous-dosage par accélération de l'élimination ou, au contraire, une toxicité accrue en raison de la formation de métabolites actifs ou toxiques et d'une atteinte hépatique associée. L'exposition au soleil peut également favoriser ou aggraver des réactions de photosensibilisation avec certains médicaments, se traduisant par des éruptions cutanées ou des brûlures anormalement importantes.

Par ailleurs, l'association de plusieurs médicaments constitue un facteur majeur de survenue d'effets indésirables, car elle augmente le risque d'interactions pharmacocinétiques (inhibition ou induction enzymatique, compétition au niveau de l'élimination) et pharmacodynamiques (addition, synergie, potentialisation, antagonisme). Il est donc essentiel de surveiller attentivement les prescriptions, d'évaluer la pertinence des associations, et d'informer les



patients sur les risques potentiels afin de prévenir ces interactions et de détecter rapidement tout signe d'effet indésirable.

### **9. Facteurs de variation de l'activité des médicaments**

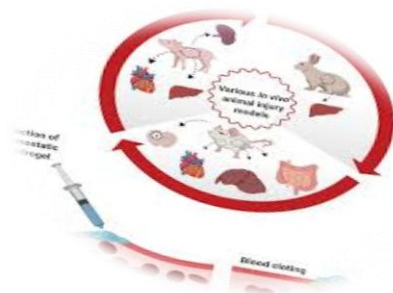
Agissent soit sur la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination : ce que l'organisme fait au médicament), soit sur la pharmacodynamie (sensibilité de la cible, réponses tissulaires : ce que le médicament fait à l'organisme), soit sur l'observance et les conditions d'administration.

**Tableau 8:** Les Facteurs de variation.

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

# *Chapitre V*

## *Notions de modèle animal*



### 1. Notion de modèle animal:

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 utilisés pour étudier les maladies humaines peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur origine et la manière dont la pathologie est obtenue.

- **Les modèles naturels**, dits spontanés, sont des animaux qui développent naturellement une affection proche d'une maladie humaine, ce qui permet d'observer une évolution souvent comparable et d'étudier des mécanismes physiopathologiques réalistes.
- **Les modèles expérimentaux** sont obtenus lorsque les chercheurs induisent volontairement une pathologie par une intervention précise (agent chimique, chirurgie, infection, régime alimentaire, exposition environnementale), afin de reproduire certains aspects de la maladie et de tester des hypothèses ou des traitements dans des conditions contrôlées.
- **Les modèles génétiquement modifiés** reposent sur la manipulation du génome (suppression, ajout ou modification d'un gène) pour provoquer l'apparition d'un phénotype pathologique, ce qui aide à identifier le rôle de gènes impliqués et à explorer des mécanismes moléculaires ciblés.
- **Les modèles négatifs** correspondent à des animaux naturellement résistants à une affection donnée ; leur intérêt est d'identifier les facteurs biologiques responsables de cette résistance et de mieux comprendre les bases physiologiques ou génétiques d'une protection contre la maladie.

- **Les modèles orphelins** sont des animaux présentant spontanément des affections sans équivalent direct chez l'être humain ; bien qu'ils ne reproduisent pas une pathologie humaine spécifique, leur étude peut apporter des informations générales sur certains mécanismes biologiques, des voies métaboliques ou des processus de dysfonctionnement.

### **3. L'expérimentation animale :**

Consiste à utiliser des animaux comme substituts ou modèles afin de mieux comprendre la physiologie d'un organisme et ses réponses à différents facteurs, tels que l'alimentation, l'environnement, les agents pathogènes, ou encore l'exposition à des substances chimiques et médicamenteuses. Elle permet notamment d'évaluer l'innocuité et la toxicité de produits, de vérifier leurs effets biologiques et de recueillir des informations indispensables avant toute étude chez l'être humain. L'objectif principal est d'obtenir des données permettant d'anticiper, autant que possible, ce qui pourrait se produire chez l'Homme, en termes d'efficacité, de tolérance et de mécanismes d'action, tout en explorant des phénomènes qu'il serait impossible ou non éthique d'étudier directement chez l'humain.

### **4. Choix du modelé :**

Conditionne directement la pertinence biologique des résultats, leur reproductibilité, leur valeur prédictive pour l'être humain et, plus largement, la faisabilité d'un programme expérimental en termes de temps, de coûts, d'infrastructure et de contraintes réglementaires. Un modèle n'est pas « bon » de manière absolue : il est pertinent s'il est adapté à l'objectif de l'étude, c'est-à-dire s'il permet de répondre de façon fiable à une question précise, qu'elle concerne la compréhension des mécanismes d'une pathologie, la démonstration d'une preuve de concept, l'évaluation d'une relation dose-réponse, l'étude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, ou encore l'exploration de la tolérance et de la sécurité d'un candidat médicament.

La première exigence scientifique est l'adéquation biologique entre le modèle et la maladie humaine ciblée. Cette adéquation se juge notamment au regard de la capacité du modèle à reproduire les mécanismes physiopathologiques connus, les caractéristiques phénotypiques observées chez l'humain et la réponse attendue aux traitements. On distingue classiquement plusieurs dimensions complémentaires. La validité de construit correspond au degré avec lequel le modèle reproduit les causes et mécanismes impliqués dans la maladie humaine, par exemple une mutation, une voie de signalisation ou un facteur causal comparable. La validité de face se rapporte à la ressemblance observable du phénotype, incluant signes cliniques, atteintes histologiques, biomarqueurs et dynamique d'évolution.

Plusieurs critères sont pris en compte :

- **Faible coût d'élevage** : les espèces choisies doivent être peu onéreuses à maintenir, afin de rendre les études réalisables sur le plan financier.
- **Connaissances physiologiques bien développées** : le modèle doit être suffisamment étudié pour que l'on comprenne sa physiologie, son métabolisme et ses réponses biologiques.
- **Facilité d'élevage** : un animal facile à manipuler, nourrir et maintenir dans des conditions standardisées garantit une meilleure reproductibilité des résultats.
- **Vitesse de reproduction élevée** : les espèces à cycle reproductif court permettent d'obtenir rapidement plusieurs générations, utiles pour les études génétiques ou toxicologiques.
- **Simplicité d'analyse génétique** : les modèles dont le génome est bien connu, facile à manipuler ou déjà séquencé (comme la souris ou le poisson-zèbre), sont privilégiés pour étudier les mécanismes moléculaires.

Ainsi, le modèle animal idéal doit combiner pertinence scientifique, facilité d'utilisation et respect des contraintes pratiques et économiques.

### **5. Conditions d'expérimentation :**

Les conditions d'expérimentation animale doivent respecter des règles strictes afin d'assurer la qualité scientifique des travaux et le bien-être des animaux utilisés.

- **Personnel impliqué**
  - ✓ Les expérimentations doivent être encadrées par un responsable de protocole, titulaire d'une formation spécifique valable 5 ans.
  - ✓ Les collaborateurs incluent notamment des techniciens spécialisés.
  - ✓ Les animaliers, chargés du soin quotidien des animaux, doivent avoir une habilitation de niveau 3, garantissant leur compétence.
- **Les animaux utilisés**
  - ✓ Il est strictement interdit d'utiliser des espèces protégées ou menacées.
  - ✓ Les animaux doivent provenir uniquement de fournisseurs agréés, garantissant leur traçabilité, leur état sanitaire et leur conformité aux normes légales.
  - ✓ Les établissements qui réalisent des expérimentations animales doivent obligatoirement être agréés par les autorités compétentes.
  - ✓ Ces installations doivent respecter des normes précises concernant l'hébergement.

## 6. Méthodes alternatives

Les méthodes dites « alternatives » regroupent l'ensemble des approches expérimentales et méthodologiques qui permettent de satisfaire un ou plusieurs principes des « 3R ». Les « 3R » constituent un cadre éthique de référence en expérimentation animale et visent à concilier la nécessité de produire des connaissances scientifiques avec la limitation de l'utilisation des animaux et la réduction de leur souffrance. Ils reposent sur trois principes complémentaires : la substitution, qui consiste à remplacer les modèles animaux chaque fois que cela est scientifiquement possible ; la réduction, qui vise à diminuer le nombre d'animaux utilisés en expérimentation tout en conservant des résultats fiables et statistiquement exploitables ; et le raffinement, qui consiste à optimiser les méthodes et les procédures appliquées aux animaux afin de limiter la douleur, le stress et les atteintes au bien-être, tout en améliorant la qualité des données recueillies.

**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).

**6.1.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).

**6.2.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).

**6.3.Les méthodes de raffinement :** visent à améliorer le bien-être des animaux et à limiter la douleur, la souffrance et le stress tout en renforçant la qualité des résultats. Elles reposent notamment sur une surveillance clinique régulière permettant de détecter précocement les signes de souffrance et d'adapter les soins (analgésie, anesthésie, critères d'arrêt).

Elles incluent aussi l'imagerie *in vivo* du petit animal (IRM, échographie, bioluminescence, scintigraphie, tomographie), qui permet un suivi longitudinal non invasif et réduit les procédures lourdes et les sacrifices. Enfin, la télémétrie permet l'enregistrement continu de paramètres physiologiques, avec moins de manipulations, donc moins de stress, et des données plus fiables.

- **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.
- **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. 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 pourraient fournir une prédiction de qualité équivalente à l'expérimentation *in vivo*.

## **7. 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.

**8. Les avantages et les inconvénients de ces deux approches expérimentales sont :**

**Avantage de l'approche in vitro :**

- **Analyse fine des interactions au niveau cellulaire et moléculaire:** Permet d'étudier les mécanismes biologiques avec une grande précision, sans les influences complexes des boucles de régulation physiologiques présentes dans un organisme entier.
- **Facilité dans la modélisation mathématique :** Les expériences in vitro impliquent un nombre réduit de paramètres biologiques, ce qui simplifie la modélisation des résultats expérimentaux, permettant une analyse plus précise.
- **Réduction du nombre d'animaux utilisés:** L'approche in vitro permet d'augmenter le rendement des expériences en multipliant les prélèvements d'organe à partir d'un seul animal, réduisant ainsi le nombre d'animaux nécessaires.
- **Évaluation de plusieurs protocoles expérimentaux :** Il est possible d'étudier différentes conditions expérimentales sur un même organe ou fragment d'organe, facilitant l'analyse de plusieurs séries de doses ou protocoles consécutifs.
- **Réduction de l'utilisation d'animaux de laboratoire :** En utilisant des prélèvements provenant d'abattoirs, cette approche peut éviter l'utilisation d'animaux vivants pour les expériences, ce qui est bénéfique sur le plan éthique.

✓ **Inconvénients de l'Approche In Vitro :**

Ces approches restent associées à plusieurs limites importantes.

- **Toujours invasif :** Les prélèvements d'organes ou de tissus nécessitent des interventions sur l'animal, ce qui reste une procédure invasive.
- **Nécessité d'une grande maîtrise technique :** Assurer la survie des organes et maintenir une réactivité reproductible dans le temps demande une expertise technique poussée et des conditions expérimentales rigoureuses.
- **Aboutit à la mort de l'animal :** En raison de la nature des prélèvements, l'animal utilisé pour obtenir les organes finit généralement par mourir, ce qui soulève des préoccupations éthiques.

✓ **Avantages de l'approche in vivo :**

**Prise en compte de l'animal dans son intégralité :** constitue l'un des principaux intérêts de l'approche in vivo, car elle permet d'étudier un traitement dans un système biologique complet où tous les organes et fonctions interagissent en permanence. Contrairement aux modèles in vitro ou ex vivo, qui isolent une cellule, un tissu ou un organe dans un environnement artificiel, l'expérimentation in vivo conserve l'organisation physiologique naturelle de l'organisme et intègre l'ensemble des mécanismes de régulation qui maintiennent l'équilibre interne.



Ainsi, les boucles de rétrocontrôle hormonales, nerveuses et immunitaires, ainsi que les interactions entre organes (par exemple foie–rein, intestin–foie, cerveau–système endocrinien) continuent de fonctionner et influencent la réponse au traitement, ce qui rend l'observation plus proche de la réalité biologique. Cette vision globale est particulièrement importante pour évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie dans des conditions physiologiques complètes. In vivo, un médicament suit toutes les étapes de son devenir dans l'organisme, incluant l'absorption, la distribution dans les tissus, le métabolisme (notamment hépatique) et l'élimination (rénale ou biliaire), ainsi que les effets de transporteurs et d'enzymes qui modulent son exposition. Ces paramètres déterminent l'intensité et la durée de l'effet thérapeutique, mais aussi le risque d'effets indésirables.

L'approche in vivo permet également de mesurer des relations dose-exposition-effet et de détecter des variations liées à l'état physiologique de l'animal, à la maladie induite ou à des interactions médicamenteuses, éléments souvent difficiles à reproduire dans des systèmes simplifiés.

✓ **Méthodes non invasives** : Certaines techniques in vivo ne nécessitent pas d'interventions invasives, ce qui permet d'éviter de tuer l'animal, notamment avec des méthodes d'imagerie ou de suivi non invasives. Certaines méthodes in vivo présentent l'avantage d'être non invasives ou faiblement invasives, ce qui permet d'observer des phénomènes biologiques chez un animal vivant sans recourir à des interventions lourdes ou à des prélèvements nécessitant l'euthanasie. Contrairement aux approches fondées sur des dissections ou des prélèvements d'organes, ces techniques reposent sur l'observation et la mesure à travers des procédures qui préservent l'intégrité de l'animal, limitent la douleur et réduisent le stress, tout en fournissant des informations quantitatives et répétables.

✓ **Inconvénients de l'Approche In Vivo :**

Sont multiples et doivent être pris en compte dès la conception d'une étude, car ils impactent à la fois l'éthique, la faisabilité et l'interprétation scientifique des résultats. D'un point de vue éthique, l'expérimentation sur l'animal peut entraîner douleur, stress et souffrance, en particulier lorsque le modèle reproduit une pathologie sévère ou implique des procédures invasives. Même avec des mesures de raffinement, certains effets délétères sont difficiles à éviter totalement, ce qui impose une surveillance clinique rapprochée, l'utilisation d'analgésie et d'anesthésie adaptées, ainsi que des critères d'arrêt définis pour limiter toute dégradation excessive de l'état de l'animal.

Sur le plan scientifique, la transposabilité à l'humain n'est pas garantie. Les différences inter-espèces en physiologie, métabolisme, immunité ou expression de récepteurs peuvent conduire à des résultats qui ne se reproduisent pas en clinique. Par ailleurs, l'in vivo est souvent associé à une variabilité expérimentale élevée, liée aux différences individuelles entre animaux (âge, sexe, souche, microbiote, statut hormonal), mais aussi à des facteurs environnementaux et opérateurs. Cette variabilité complique l'interprétation des données, car elle augmente la dispersion des résultats au sein d'un même groupe expérimental et rend plus difficile l'attribution d'un effet observé au traitement plutôt qu'à des différences individuelles entre animaux. Lorsque la variabilité est élevée, les moyennes des groupes peuvent se rapprocher et les écarts deviennent moins nets, ce qui diminue la capacité à détecter un effet réel. Sur le plan statistique, cela se traduit par une réduction de la puissance statistique, c'est-à-dire une probabilité plus faible de mettre en évidence une différence significative lorsqu'elle existe réellement. Pour compenser, il est souvent nécessaire d'augmenter la taille des échantillons afin d'obtenir une estimation plus stable de l'effet et de limiter le risque de résultats non concluants. Cette augmentation des effectifs entraîne une utilisation plus importante d'animaux et s'accompagne mécaniquement d'une hausse des coûts liés à l'achat, à l'hébergement, au suivi, aux procédures expérimentales et aux analyses, ainsi que d'un allongement possible de la durée de l'étude.

La mise en place de modèles animaux de pathologie expérimentale nécessite de maîtriser les effets délétères qu'ils peuvent induire chez les animaux. En effet, l'induction d'une maladie, l'administration d'un agent pharmacologique, toxique ou infectieux, ou encore certaines procédures (chirurgie, injections répétées, immobilisation, prélèvements) peuvent provoquer

des effets indésirables tels que douleur, inflammation, altération de l'état général, perte de poids, troubles du comportement, fatigue, détresse respiratoire ou complications liées aux manipulations. Ces manifestations peuvent être directement liées au modèle recherché, mais elles peuvent aussi dépasser le niveau attendu et compromettre le bien-être animal.

Cette maîtrise est indispensable pour deux raisons. D'une part, elle répond à une exigence éthique, car elle vise à éviter toute souffrance inutile en mettant en place une surveillance clinique régulière, des mesures d'analgésie et d'anesthésie adaptées, des soins de support (hydratation, nutrition, environnement enrichi) et des critères d'arrêt définis à l'avance permettant d'interrompre l'expérimentation avant une dégradation excessive. D'autre part, elle est essentielle sur le plan scientifique, car la douleur et le stress modifient de nombreux paramètres physiologiques, notamment les réponses immunitaires, endocriniennes et métaboliques. Si ces effets délétères ne sont pas contrôlés, ils peuvent introduire des biais, augmenter la variabilité des résultats et fausser l'interprétation de l'efficacité ou de la toxicité du traitement évalué. Ainsi, la maîtrise des effets indésirables fait partie intégrante de la qualité méthodologique d'une étude in vivo et conditionne la fiabilité des conclusions.

Les expériences in vivo présentent généralement une variabilité plus importante que les approches in vitro, car les animaux ne réagissent pas tous de manière identique, même lorsqu'ils appartiennent à la même espèce et à la même souche. Cette variabilité est liée à des différences individuelles biologiques telles que l'âge, le sexe, le poids, le statut hormonal, la génétique, le microbiote, l'état immunitaire ou encore le niveau d'activité. Elle peut aussi être amplifiée par des facteurs externes comme l'alimentation, l'environnement d'hébergement, le rythme circadien, le stress induit par les manipulations, les conditions de transport, ainsi que l'effet opérateur lorsque les procédures ne sont pas parfaitement standardisées.

Cette hétérogénéité se traduit par une dispersion des valeurs mesurées au sein d'un même groupe, ce qui rend les résultats moins homogènes et donc plus difficiles à interpréter. Lorsque la dispersion augmente, il devient plus compliqué de distinguer un effet réel du traitement d'une fluctuation naturelle liée aux différences interindividuelles.

*Références*

*bibliographique*



---

*Références bibliographiques*

- ✚ Adamczyk, E., Roque-Buronfosse, F., Pineau, X., Hugnet, C., Tavernier, L., Bouchagour, N., & Queffélec, S. (2015). L'intoxication au raisin chez le chien. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire canine-féline*, 13(60), 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*. First edition. Springer London, 327p.
- ✚ Chu, C. (2009). *Antibioguide*, revue des établissements de santé de la région Auvergne, France, P 133, pp 20-110.
- ✚ Claverie, I., & Hedde, H. (2018). *Pharmacologie générale toxicologie, Mécanismes fondamentaux*. Edition Porphyre, 114p.
- ✚ Goodman & Gilman's. (2003). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition. McGraw-Hill
- ✚ Landrieu, V., Loison, A., & Monchy, C. (2018). *Cas cliniques en pharmacologie et toxicologie* (1st edition). De Boeck Supérieur, 246p.
- ✚ Legrand, P., Benoit, J.-P., Briançon, S., Fattal, E., Fessi, H., & Passirani, C. (2007). *Sphéroïdes et formes vectorisées*.
- ✚ Mathieu, M.-J., & Fonteneau, J.-M. (2008). *Manuel Porphyre du Préparateur en Pharmacie*, Porphyre, 1447p.
- ✚ Pinel, J., Weiss, F., & Henkens, M. (2006). *Médicaments essentiels* (4th edition). Médecins sans frontières, France, 354p.
- ✚ Rang, H.P., Dale, M.M., & Ritter, J.M. (2000). *Pharmacology* (5th edition). Churchill Livingstone.
- ✚ Semman, O. E., Certain, A., Bouziane, F., & Arnaud, P. (2012). Galenic forms for oral medication. *Revue de l'infirmière*.
- ✚ Somogui, A., & Meriane-Brosse, L. (2008). *Pharmacologie thérapeutique*, Masson, France, 154p.
- ✚ Song, Y., Wang, Y., Thakur, R., Meidan, V. M., & Michniak, B. B. (2004). Mucosal Drug Delivery: Membranes, Methodologies, and Applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. <https://doi.org/10.1615/Critrevtherdrugcarriersyst.V21.I3.20>
- ✚ Touitou, Y. (2007). *Pharmacologie* (11th edition). Masson, France, October, 390.
- ✚ Weinbach, S. P., Tillman, L. G., Geary, R. S., & Hardee, G. E. (2002). *Compositions a liberation pulsee et procedes pour ameliorer l'absorption gastro-intestinale de medicaments*.