

## Chapitre I. Introduction à la pharmacologie

**1. Définition de la pharmacologie :** C'est la science qui s'occupe du médicament : propriétés physicochimiques, préparation, mode d'action, devenir dans l'organisme, prescription...

### 2. Disciplines de la pharmacologie :

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- La pharmaco-chimie : traite les propriétés physicochimiques des médicaments.
- La pharmacotechnie: étudie les méthodes de conception et de fabrication des médicaments.
- La pharmacocinétique : traite l'absorption, la distribution, Biotransformation et élimination des médicaments, c.-à-d., le devenir du médicament dans l'organisme.
- La pharmacodynamie : étudie les mécanismes d'action des médicaments et les effets biochimiques et physiologiques des Méd.
- pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains
- La pharmacotoxicologie : rassemble les données sur les effets nocifs des médicaments ainsi que les interactions médicamenteuses.
- Pharmacovigilance : contrôle et diffusion des informations sur effets indésirables résultant de l'utilisation de médicaments.
- pharmacogénétique : génoïme et médicament
- Pharmacognosie : étude des matières premières et des substances d'origine naturelle, biologiquement actives, servant à préparer les médicaments

### 3. Définition du médicament:

Selon le code de la santé, on entend par médicament toute substance ou association de substance présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives 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 ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

**4. Composition du médicament :** chaque médicament est composé de :

- **Le ou les principes actifs :** C'est la substance qui donne à elle seule l'effet thérapeutique. Exp. Amoxicilline est le principe actif du CLAMOXYL ®.
- **Les excipients :** facilitent l'administration du principe actif (PA), ils n'ont aucun effet pharmacologique. Exp. eau physiologique Na Cl 9% pour les injectables.
- **Les adjuvants :** Facilitent la réalisation, ajoutent au PA les propriétés qui lui manquent (liants ou agrégants, lubrifiants, aromatisants, intermèdes, conservateurs...).

**NB.** La ou les PA sont indiqués clairement sur chaque conditionnement sous forme de chiffres dont chaque unité du médicament contient la quantité indiquée. Exp. Amoxicilline 500 mg, Néomycine 1%, Laroxyl (25 mg/ml).

**5. Origine des médicaments :** Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses.

- **Origine Végétal :** à partir des plantes, c'est le monde ou le règne le plus exploité (75%) : Flavonoïdes, alcaloïdes, terpènes... . Exp : Aspirine (à partir de l'écorce de saule), la quinine : extraite de l'écorce de quinquina , la morphine : extraite de la capsule du pavot à opium , la cocaïne : extraite des feuilles de coca.
- **Origine animale :** à partir du règne animal. Exp. Vaccin (cheval), Insuline (pancréas de bœuf), Héparine: médicament anticoagulant extrait du poumon, Trypsine: enzyme extraite du pancréas
- **Origine synthétique et semi-synthétique :** se fait dans les laboratoires de chimie organique.
- **Origine Biogénétique :** C'est l'obtention des médicaments par génie génétique, production en masse des hormones et des facteurs de croissance.

**6. Les différentes formes galéniques :** Les médicaments sont classés en 03 formes médicamenteuses ou formes galéniques selon la consistance :

- **Les formes liquides :** sirops, injectables, potions, lotions....
- **Les formes solides :** comprimés, gélules, capsules, granules, Cachet, Gélule , Pastille, Perle , Pilule , Tablette.
- **Les formes semi-solides :** pommades, crèmes, pates, cérat, ...

## 7. Les différents types des Médicaments : Ils existent 03 types :

- **Médicament Magistral** : C'est un médicament préparé juste avant l'emploi à la demande du médecin pour un seul malade, selon une formule bien détaillée écrite sur l'ordonnance. Ex: Préparation magistral dermatologique.
  - **Médicament officinal** : Ce sont des médicaments sans AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) mais la composition est définie avec précision dans la pharmacopée. Ils sont préparés à l'avance et vendus librement en pharmacie (Sans ordonnance). Ex : Vaseline, Eosine 1% et 2%, Alcool iodée, Dakin, ...
  - **Médicament de spécialité** : Soumis à l'AMM, préparé préparé à l'avance, dans l'industrie pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.
- On distingue deux (02) catégories de spécialités :
- o **Le princeps** : c'est le médicament original, appelé par son nom commercial. Le principe actif composant une spécialité pharmaceutique est la propriété du laboratoire fabricant, couverte par un brevet assurant une protection pendant 20 ans après l'obtention de l'AMM.
  - o **Le générique** : C'est la copie de l'original qui ne peut être obtenir qu'au moins 20 ans après la mise sur le marché du princeps, appelé par son nom générique ou DCI. Le générique a la même composition qualificative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique mais des excipients différents.

## 8. Dénomination des médicaments:

Chaque Médicament possède au moins 03 noms différents :

- **Le nom chimique** : Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide des règles de Nomenclature strictes de l'IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry), c'est le nom de la formule chimique développée. Ce nom est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. Ex: Acide acétyl salicylique

- **Une Dénomination Commune Internationale (DCI)** : elle est attribuée par l'OMS et permet de regrouper les médicaments appartenant à la même classe pharmacologique. Ex : Aspirine
- **Un nom de spécialité-nom de marque- nom commercial** : Il est attribué par la firme pharmaceutique, il se réfère aux seuls impératifs commerciaux. Il est généralement rédigé en lettres majuscules. Ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée variable selon les pays (de 10 à 99 ans); il ya par exemple plus de 400 noms différents protégés de composés contenant de l'aspirine dans certains pays.
- Le signe (\*) ou ® veut dire 'registered' car ce nom est une propriété commerciale (*nom de produit déposé*). Ex : Aspirine UPSA®, ASPÉGIC®, ASPRO®.

## 9. Classification des médicaments dans différents tableaux ou listes :

Selon la législation française (décrets février et mars 1993)

- Médicaments ne contenant pas de substances vénéneuses - sans ordonnance
- Médicaments contenant des substances vénéneuses : effets toxiques

listes	ancienne dénomination	
liste I	liste A	ordonnance médicale obligatoire
liste II	liste C	
liste des stupéfiants	liste B	

- Vente libre : Médicaments non dangereux : médicaments ne contenant pas de substances vénéneuses.
  - Liste I (Tableau c) : Médicaments toxiques à fortes doses, EX. tous les antibiotiques sont dans cette liste.
  - Liste II (Tableau A) : Médicaments toxiques à faibles doses.
  - Les stupéfiants (Tableau B) : substances vénéneuses douées de propriétés sédatives dont l'usage donne lieu à une accoutumance vicieuse et présente des dangers pour la santé de l'individu
- médicament le plus fréquent = la morphine. L'OMS a déterminé 2 groupes :
- Groupe I** : les « vrais » stupéfiants purs, à l'état brut ex. morphine, opium

- Groupe II** : peuvent devenir des stupéfiants purs par dilution, mélange, etc. (législation moins sévère) ex. codéine, amphétamines
- même ordonnance que pour les listes I et II - ordonnance sur carnet à souches numérotées et délivrées par l'Ordre des Médecins.. Le duplicata est conservé durant 10 ans. - dose en toute lettre - en extra hospitalier, adresse obligatoire
- Ce sont des Médicaments capables d'engendrer la toxicomanie : morphine, cocaïne, barbituriques, ... Pour obtenir un Médicament du tableau B, il faut une ordonnance d'un spécialiste, inscrit dans un registre paraphé et contrôlé par la police ou les inspecteurs en pharmacie chaque mois.
- **Exonérations** : Médicaments contenant une quantité inférieure à une limite fixée par arrêté et vendu librement. Ex. Sirop à la codéine 50 mg.

## 10. Notion de posologie :

La posologie est la quantité du médicament par jour et par Kg du poids corporel pour obtenir un effet pharmacologique optimal. Elle est exprimée en (mg/ Kg) ou (g/ Kg/ 24 Heures), g ou mg : Quantité du PA. Kg : poids corporel. La posologie peut être exprimée en (g/m<sup>2</sup>) sur face corporel.

$$S = 0.1 \times P \cdot 0.681 \text{ m}^2$$

S : Surface corporelle en m<sup>2</sup>, P : Poids du corps en Kg.

**NB.** Pour certains médicaments, la posologie est adoptée par chaque malade, c'est la posologie spéciale. Ex. les anticoagulants, les neuroleptiques, les cardiotoniques, ...

- *La dose usuelle* : c'est la quantité du Médicament administrée à des intervalles de temps convenables est susceptible de provoquer l'effet thérapeutique désiré chez le plus grand nombre de malades.
- *La dose unitaire* : c'est la dose qu'elle est prise en une seule fois. Ex : 3 Comprimés avant les repas du Midi et du soir.
- *Dose journalière* : Dose unitaire multiplié par la fréquence quotidienne de prise.
- *Dose totale du traitement*: La somme des doses unitaires nécessaire et à ne pas dépasser pour une cure. Ex. Plusieurs Médicaments anticancéreux sont administrés en « cure » ou « cycle » jusqu'à une dose calculée à partir de la surface cutanée du malade.

## 11. Les étapes de la recherche d'un nouveau Médicament :

La recherche d'un nouveau médicament passe par 03 étapes :

**L'étape du premier tri :** Il y'a 02 voies ; la recherche dirigée et la recherche au hasard.

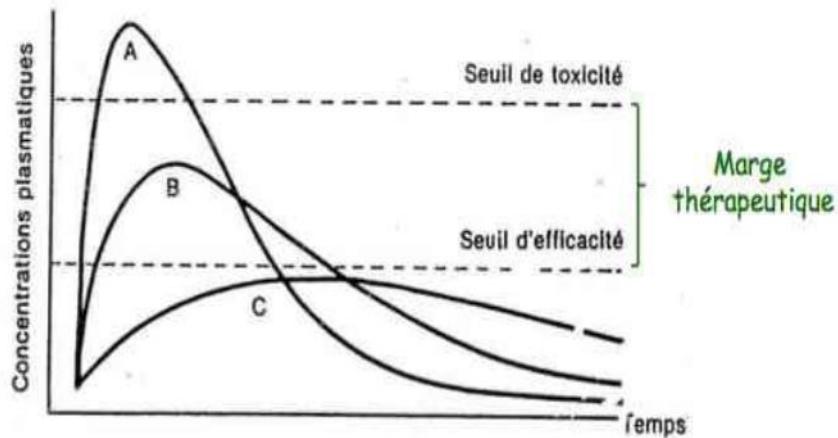
- *La recherche au hasard* : commence par la recherche des substances végétales, animales, de synthèse ou de semi-synthèse. Et de tester sur un certain nombre de tests biologiques (Diabète, SIDA, Cancer, ...) pour faire sortir le produit intéressant sur un test approprié.
- *La recherche dirigée* : serait à partir des besoins du fabricant (Exp : développer un Médicament contre le cancer). Cette étape permet de selectionner les substances ayant des effets in vitro ou in vivo et qui semblent avoir un avenir.

**L'étape pré-clinique ou expérimentale (chez l'animal) :**

- Elle s'effectue chez les animaux de laboratoire (rats, souris, lapins, cobaye, ...) pour étudier de façon plus approfondie l'efficacité et la toxicité du nouveau produit.
- Elle nous permet de connaitre :
- Les doses efficaces : par le calcul de dose efficace 50 ou DE50, la dose qui donne 50% d'efficacité par l'étude de la courbe (Dose / effet).
- Les voies d'administrations optimales : Le produit sera administré par différents voies et on évalue l'activité.
- Comparaison du Médicament avec les Médicament déjà existant dans le même domaine (plus ou moins efficace).
- Détermination de la toxicité et des effets secondaires :
- Toxicité aigüe : par la détermination de la DL50 ou Dose totale 50, la dose qui permet de tuer 50% des animaux : on prend plusieurs lots, qu'on les traite par des doses croissantes et on prend après 72 heures le taux de mortalité dans chaque lot.
- Toxicité chronique : (en cas de prise prolongée) elle se fait par l'administration de la DMT (Dose Maximale Tolérée) (DMT= DLO), répétée pendant une durée allant jusqu'à 6 mois, puis évalue la toxicité.
- Détermination du rapport (efficacité / Toxicité) : c'est l'index thérapeutique : IT

$$IT = \frac{\text{Efficacité (Bénéfice)}}{\text{Toxicité (Risque)}} = \frac{DE\ 50}{DL\ 50}$$

Plus ce rapport est élevé moins le produit est toxique.



- Recherche des effets tératogènes et cancérogènes : le pouvoir tératogène doit se faire sur 03 espèces différentes (souris, rat, lapins) s'il paraît des malformations de l'embryon c'est une contre-indication chez la femme en sainte.

**L'étape clinique (chez l'homme) :** Les essais cliniques sont divisés en 04 phrases :

- **Phase 01 :** rechercher jusqu'à qu'elle posologie on peut montrer sans qu'apparaissent des effets secondaires (Vérifier l'efficacité et la toxicité).
- Les sujets utilisés sont des volontaires sains dans tous les pays, sauf en France.
- **Phase 2 :** C'est l'utilisation du Médicament chez le malade, c'est un essai en 'ouvert', l'étude vise à obtenir l'opinion du médecin et des malades sur les effets thérapeutiques, les indications possibles et les effets gênants. Exp. L'utilisation des antibiotiques contre la méningite a été efficace à 100% dès la phase 2.
- **Phase 3 :** On vérifie les données cliniques de la phase 2 de façon méthodique et rigoureuse.
- L'étude est réalisée sur des malades hospitalisés dans un ou plusieurs centres (multicentriques).
- La comparaison du nouveau médicament avec son placébo et avec le médicament de référence.
- L'étude est menée en aveugle : Simple et double aveugle.
- **-Phase 4 :** A la fin de la phase 4, le fabricant présente le dossier au ministère pour obtenir l'AMM du nouveau médicament c.-à-d. sa commercialisation.
- Le nouveau Méd. est autorisé à être commercialisé pour une durée de 2 à 03 ans, il est inscrit au tableau noir. Durant cette phase, le méd. est commercialisé en

quantités limitées, il reste sous surveillance continue des labos de pharmacovigilance.

- La fabricante négocie le prix et le remboursement de son produit par la sécurité sociale.

**Tableau. Phases de recherche et de développement d'une molécule.**

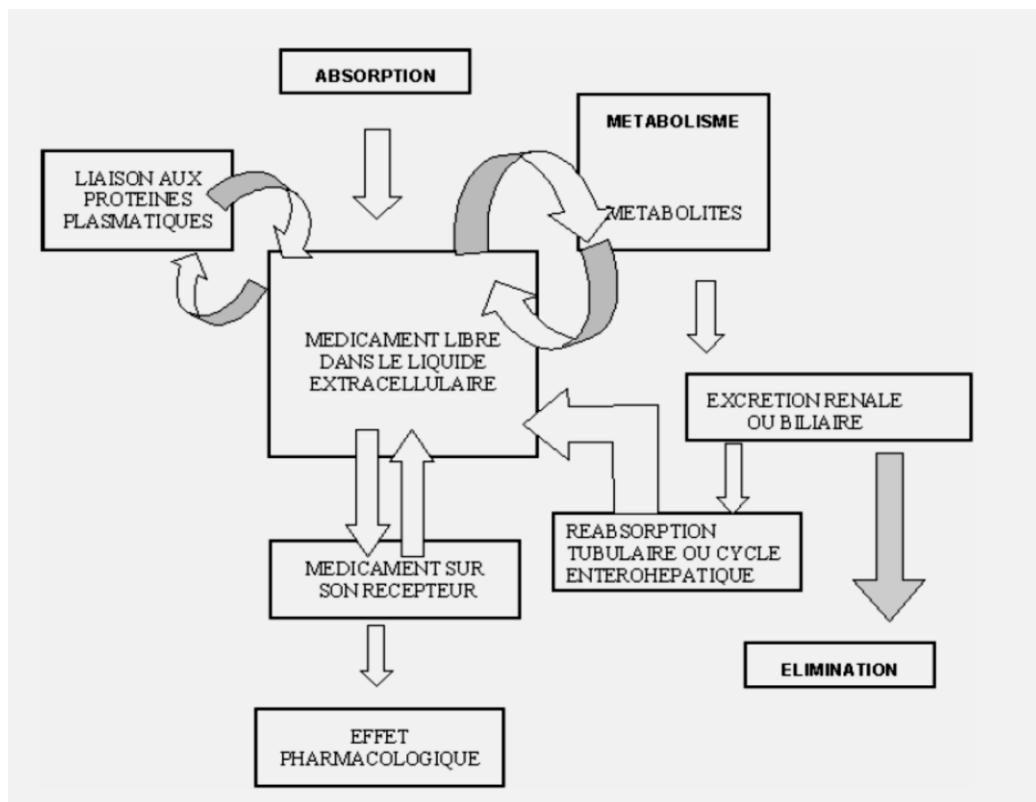
	Phase préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
<b>Objectif</b>	Études toxicologiques et de sécurité sur des animaux pour déterminer la dangerosité sur l'homme	Tests de sécurité et de pharmacologie pour déterminer le fonctionnement du médicament, sa tolérance, son absorption par l'organisme, sa durée d'efficacité, etc.	Tests de base d'efficacité et de dosage sur des patients dans les conditions spécifiques. Poursuite des tests de sécurité, évaluation de l'efficacité, détermination des dosages, etc.	Augmentation de la taille des tests. Comparaison multi-centres, test sur des patients malades pour vérifier l'efficacité et obtenir suffisamment de résultats statistiques valides	Études de surveillance après commercialisation pour prouver la sécurité et l'efficacité dans des conditions normales d'utilisation. Recherche de nouvelles utilisations, tests de formulation de nouveaux dosages, etc.
<b>Taille</b>		20 à 80 personnes	100 à 300 personnes	Plus de 2 000 personnes	Plus de 10 000 personnes
<b>Défi</b>	Technologique	Technologique	Recrutement des patients et coordination des études	Recrutement des patients et coordination des études, traitement des données collectées	Traitement des données collectées
<b>Durée</b>	3 à 6 ans	1 à 3 ans	2 à 4 ans	4 à 6 ans	Plus de 3 ans
<b>Cumulée</b>	3 à 6 ans	4 à 9 ans	6 à 13 ans	10 à 19 ans	13 à 22 ans

Source : d'après Sahoo, 2006

## Chapitre II : Pharmacocinétique des médicaments

*La pharmacocinétique* : est l'étude descriptive et quantitative en fonction du temps des différents aspects (*Absorption, Distribution, Biotransformation et Elimination*) du devenir d'un médicament dans l'organisme auquel il est administré. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes (ADBE) :

- **Absorption**
- **Distribution dans l'organisme**
- **Biotransformation ou métabolisation**
- **Elimination**



- **Absorption ou résorption:** permet le passage du médicament du lieu d'administration vers le compartiment central (sang).
- **Distribution dans l'organisme:** le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour être stocké dans des secteurs stockage tel que la masse adipeuse.
- **Biotransformation ou métabolisation:** le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments.
- **Elimination:** un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Les principales voies d'élimination sont l'élimination rénale (urine) et l'élimination biliaire.

## 1. Absorption d'un médicament

**1.1. Définition :** L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (sang). La voie d'administration du médicament influence cette première phase.

**1.2. Différentes voies d'administration d'un médicament :** Les principales voies sont :

- Voie orale
- Voie parentérale
- Voies trans-muqueuses
- Voie cutanée

**A . Voie orale :** La Voie buccale concerne l'administration du médicament par la bouche (oesophage, estomac, duodenum, ileon puis jejunum). C'est dans cette zone que se situe la zone d'absorption privilégiée des PA. La fraction de PA non absorbée rejoindra le colon puis sera éliminée avec les matières fécales au niveau du rectum.

*Avantages:* - Administration facile.

- Formes pharmaceutiques peuvent contenir de fortes doses de PA.

*Inconvénients :* - Possibilité d'altération des PA par contact

- Possibilité d'irritation du tractus gastro-intestinal par certains PA irritants.
- Problème de l'absorption des PA.

**B. Voie parentérale :** signifie qui évitent *le tractus digestif*. Ils existent plusieurs voies d'accès:

- *Voie intradermique (ID)* : administration à la limite de l'épiderme et du derme.
- *Voie sous-cutanée (SC)* : administration dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse).
- *Voie intramusculaire (IM)* : administration dans le tissu musculaire profond (muscle fessier).
- *Voie intraveineuse (IV)*: administration dans la veine (du pli du coude, du dos de la main....).
- *Voie intra-artérielle (IA)*: pour administration dans une artère.
- *Voie intra-rachidienne (IR)*: dans l'espace situé entre la moelle épinière et la colonne vertébrale.
- *Voie intra-cardiaque (IC)* : dans le muscle cardiaque ou myocarde.
- *Voie intra-articulaire* pour administration dans une articulation.
- *Voie épidurale* : pour administration dans la dure mère.

*Avantages*

- PA non altérés par contact avec les liquides du tractus gastro-intestinal.
- Passage du PA dans la microcirculation locale ou générale = effet thérapeutique rapide.
- Intérêt en cas d'urgence.

*Inconvénients :*

- Douleur à l'endroit de l'injection, provoquée par le produit administré ou par l'aiguille.
- Difficulté de répéter les injections à certains endroits.
- Sélection de PA non irritants, de faible toxicité et de faible viscosité.
- Durée d'action courte.
- Préparations stériles.

**C. Voies transmuqueuses:** Voie qui permet de traiter directement la muqueuse (effet local) ou faciliter la pénétration des PA au travers des muqueuses (action générale) nécessitant de forme galénique adaptée.

- *Muqueuse buccale* : Utilisation locale pour traiter les affections buccales.
- *Muqueuse perlinguale* : sous la langue: le comprimé est placé sous la langue, le délitement est facile, le PA atteint directement la circulation générale sans passer dans le tube digestif.
- *Muqueuse bucco-pharyngée*: sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière gorge.
- *Muqueuse oculaire*: Médicaments placés directement au niveau de l'œil pour une action locale.
- *Muqueuse auriculaire* : Administration dans les oreilles en vue d'une action locale.
- *Muqueuse nasale* : Administration de médicaments destinés à traiter les affections de la sphère nasale: action locale avec possibilité d'action générale.
- *Muqueuse pulmonaire*: Administration de médicaments au moyen de dispositifs appelés aérosols, dont le diamètre des particules conditionne leur trajet et leur niveau de pénétration dans le tractus pulmonaire. Action locale ou générale.
- *Muqueuse rectale* :
  - Administration de médicaments dans le rectum (partie terminale du TD).
  - Muqueuse très vascularisée par les veines hémorroïdales.
  - PA amené vers circulation générale.
  - Action locale ou générale.
  - Permet d'éviter effet de premier passage Hépatique
- *Muqueuse vaginale* : Médicaments directement administrés dans le vagin, action locale.

**C. Voie cutanée**

- Médicaments placés sur la peau.
- Action locale ou générale après pénétration à travers la barrière cutanée.
- Transfert par l'intermédiaire des follicules pileux (capillaires du derme) soit par l'intermédiaire d'une dissolution dans les liquides protido-lipidiques qui constituent les cellules de l'épiderme et du derme: pénétration percutanée.

*Avantages*

- Médicaments appliqués directement à l'endroit où ils doivent agir (action locale).
- Action général.
- pas d'effet de premier passage hépatique.

*Inconvénients* : Attention en cas de peau lésée ou altérée.

## 1.1. Modalités d'absorption ou de passage des médicaments à travers les membranes biologiques

Pour pénétrer dans la cellule, le médicament doit franchir la membrane cytoplasmique. Pour passer d'un compartiment dans l'autre, le médicament doit franchir une ou plusieurs membranes. On distingue :

### A. Le passage para-cellulaire :

Les molécules peuvent passer par des jonctions appelées «gap Junction». Le transfert para-cellulaire d'une molécule dépend essentiellement de son poids moléculaire et de sa flexibilité.

### B. Le filtre poreux :

Certains épithéliums sont percés de pores ou orifices qui peuvent laisser passer les molécules de taille inférieure à celui du pore.

### C. Le passage trans-cellulaire :

Lorsque les cellules sont serrées les unes contre les autres, comme c'est le cas au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux, le médicament doit *traverser les cellules elles-mêmes*, c'est-à-dire la membrane cytoplasmique, pour passer d'un compartiment à l'autre.

#### C1. Diffusion passive :

Le passage à travers la bicouche lipidique se fait de façon passive, c'est-à-dire sans nécessiter d'apport d'énergie de la part de la cellule. Concerne la plupart des médicaments.

- Le Méd. soit de petite taille, liposoluble et non ionisé.
- Elle fait passer le PA selon le gradient de concentration.
- C'est un phénomène non saturable et ne présente pas le phénomène d'inhibition compétitive.

#### C2. Diffusion facilitée :

- Le passage du PA se fait selon le gradient de concentration mais grâce à un transporteur membranaire.
- c'est un mécanisme saturable et qui subit une inhibition compétitive.
- ce transport ne nécessite pas d'énergie.

#### C3. Transport actif : Le transport actif nécessite un apport d'énergie, généralement fourni par l'ATP.

- Il permet le transport des PA à l'aide des transporteurs protéiques mais contre le gradient de concentration et nécessite de l'énergie fourni par l'ATP.
- Concerne les PA hydrosolubles et / trop volumineux.
- Mécanisme saturable, et subit des phénomènes d'inhibition compétitive et non compétitive.

- Il est indépendant du pH.

#### C4. Transport par endocytose :

Après son inclusion dans une vésicule formée par une invagination de la membrane plasmique, la molécule pénètre dans le cytoplasme. Des oligonucléotides formés de 10 à 20 unités, comme ceux qui sont utilisés en thérapie antisens (Méd) pénètrent dans les cellules essentiellement par endocytose.

### 1.4. Facteurs influençant l'absorption

L'absorption est influencée par :

➤ *Les caractéristiques du médicament :*

- Physico-chimiques : pKa, Hydro/lipo solubilité,
- Taille et morphologie de la molécule,
- La forme galénique qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...

➤ *Les caractéristiques liées à l'individu :*

- Le pH digestif, La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale.
- L'alimentation : repas riche en graisses...
- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange...) gastrique)
- L'âge et les pathologies associées : digestives, cardiaques.

### 1.5. Quantification de l'absorption :

#### 1.5.1. La biodisponibilité

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré (%) du médicament) qui atteint la circulation générale et la **vitesse** à laquelle elle l'atteint après administration. Elle varie entre 0 et 100%.

Elle est conditionnée par :

- la quantité absorbée par l'épithélium digestif.
- d'autres processus d'élimination pré-systémique

• **effet du premier passage hépatique (captage hépatique du méd.) :**

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. *C'est l'effet de premier passage hépatique.*

**Le facteur de biodisponibilité (F)** de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

- La **biodisponibilité absolue** : pour la voie intraveineuse (IV) puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale ( $F=100\%$ ).
- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

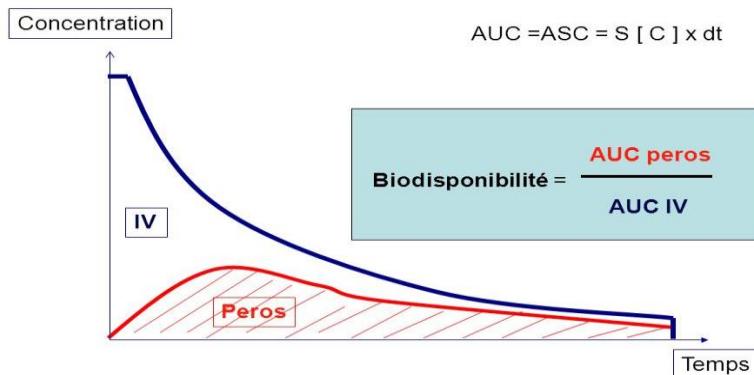
En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des **surfaces sous la courbe (SSC)** des concentrations en fonction du temps après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale. F est obtenu selon :

$$F = (\text{Surface Sous Courbe de voie indirecte} / \text{Surface Sous Courbe de la voie IV}) \times 100$$

$$F = (\text{SSC po} / \text{SSC iv}) \times 100$$

AUC = Aire sous la courbe

## Biodisponibilité



### 1.5.2. Notion de vitesse d'absorption

la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le *délai d'action* d'un principe actif.

**Le facteur vitesse** : est apprécié par la constante de vitesse d'absorption  $K_a$  ou plus facilement par la **concentration maximale (C max)** et le **temps pour atteindre cette concentration (Tmax)**.

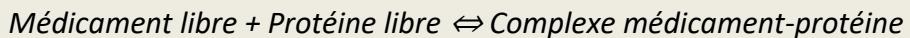
## 2. Distribution

Après leur absorption, les médicaments vont être distribués aux différents organes par la circulation sanguine.

Le flux sanguin d'un organe sera donc un élément important dans l'appréciation de la quantité de substances que cet organe reçoit par unité de temps. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus.

### 2.1. Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que :



Donc on trouve le Méd dans le plasma sous 2formes :

- **Forme libre (M)** : c'est la forme active diffusible vers les tissus, elle est en équilibre avec la fraction liée.
- **Forme liée (MP)**: elle liée aux protéines plasmatiques et constitue la forme de réserve, inactive et non diffusible vers les tissus.

**Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées:**

- Albumine
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)
- Lipoprotéines (LDL-HDL- VLDL)
- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes)

**La fixation aux protéines plasmatiques dépend de :**

- Caractéristiques acido-basiques du médicament.
- L'affinité du Méd pour les sites de liaison.
- Le nombre de site de liaison disponibles.
- La concentration du Méd.

Lorsqu'il est défixé, un médicament fortement fixé aux protéines plasmatiques est soit **éliminé** soit **distribué** vers les tissus.

La saturation de tous les sites de fixation des protéines plasmatiques provoque un phénomène de **surdosage**.

**Remarque :** En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (> 90 %) et si le médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite.

## 2.2. Diffusion tissulaire :

La distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus, la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes, la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables. *Les mécanismes du passage transmembranaires sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive.*

**La diffusion tissulaire est donc dépendante de :**

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament.
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires.
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire); - Le débit sanguin tissulaire.

**2. 3. Facteurs modifiants la distribution :** Les principaux facteurs induisant des variations de la distribution des Méd. sont :

- Volume liquidiens de l'organisme : Age, Déshydratation.
- Rapport masse maigre/tissu adipeux : Obésité, Age.
- Hémodynamique : - Etat de choc - Insuffisance cardiaque chronique.
- Modifications des protéines plasmatiques :
  - *Diminution de la concentration d'albumine* : (Grossesse, dénutrition, Cirrhose).
  - *Diminution AAG* : Grossesse, Age (nouveau-né), Cirrhose.
  - *Augmentation de la concentration AAG* : Etats inflammatoires..... .

## 2.4. Quantification de la distribution : Volume apparent de distribution ( $V_d$ )

Le volume de distribution ( $V_d$ ) est le volume fictif, exprimé en **litres** ou en **(l/kg)**, dans lequel se serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène (la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma).

Connaissant la dose administrée ( $D$ ) et la concentration plasmatique ( $C$ ) extrapolée à l'origine  $C_0$  après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution :

$$V = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Il est préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance  $C_l$  et la constante d'élimination  $k$ .

$$V = \frac{C_l}{k} = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe} \times k}$$

clofibrate	Vd= 0,08 l/kg (diffusion tissulaire faible)
halopéridol	Vd=25,00 l/kg (diffusion tissulaire élevée)

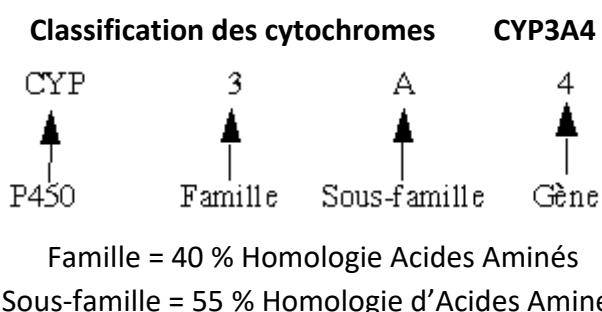
### 3. Biotransformations ou métabolisation

#### 3.1. Définition

Le principe actif subit des biotransformations essentiellement au niveau hépatique, pour aboutir à des métabolites plus ionisés, plus hydrosolubles en vue d'une élimination facile par diverse voies. Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs au plan pharmacologique.

De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau *hépatique*, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique).

Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le **cytochrome P450** comprenant de nombreuses iso-enzymes.



Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

#### 3.2. Réactions de phase I

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH).

- **Les réactions d'oxydation** sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les **cytochromes P450**.
- **Les réactions de réduction** s'effectuent au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

- **L'hydrolyse** intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide.

### **3.3. Réactions de phase II : Réactions de conjugaisons**

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Ces réactions augmentent l'hydrophilie des molécules, facilitent son transport et activent son élimination par voie rénale et biliaire.

Elle consiste en un transfert des molécules polaires sur le médicament soit par : *l'acide glucuronique, la glycine, sulfate, méthyl, acétyle, ... ou par le glutathion*.

**Glucuroconjagation.** La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylique ou aminé.

### **3.4. Facteurs de variabilité :**

Le métabolisme des médicaments peut être variable d'un individu à l'autre et chez le même individu au cours du temps. Les différents facteurs sont :

- *Facteurs physiopathologiques* : age et certaines états pathologiques (insuffisance hépatique).
- *Intéractions médicamenteuses* : effet inhibiteur ou inducteur résultant de la co-administration de deux médicaments ; l'un induit ou inhibe la métabolisation de l'autre. Certains substrats modifient l'activité des enzymes responsables des biotransformations (augmentation = inducteur ; diminution = inhibiteur)
- *Polymorphisme génétique*: un polymorphisme génétique des capacités de biotransformation des médicaments est décrit pour de nombreux systèmes enzymatiques impliqués dans les réactions de phase I et II. Certaines enzymes des voies de métabolisme du médicament sont soumises à des *polymorphismes génétiques* qui peuvent modifier leur activité métabolique. On distinguera alors des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament.

#### **Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments**

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9*</b>	<b>CYP2D6*</b>	<b>CYP3A4</b>
<b>Substrat</b>	théophylline caféine	Phentytoïne Diclofenac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine
<b>Inhibiteur</b>	cimétidine quinolones fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidiné fluoxétine	macrolides naringénine Antifongiques Antiprotéases

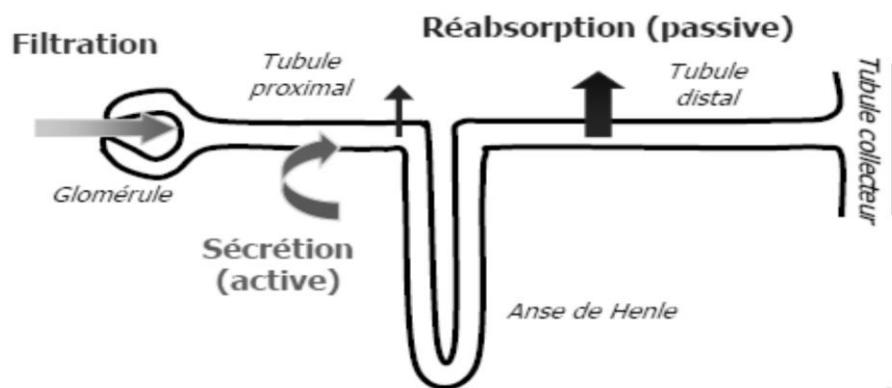
Inducteur	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...)
-----------	--	-------------	--	---

## 4. Elimination

Après absorption, distribution et métabolisation, le médicament est appelé à quitter l'organisme et mis alors en œuvre plusieurs processus ou mécanismes d'élimination. Elle comprend l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

### 4.1. Elimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation.



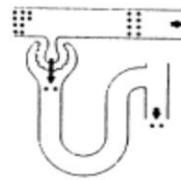
64

### Le néphron : unité fonctionnelle rénale

#### A. Filtration glomérulaire :

Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule, c'est une simple diffusion passive. Seule **la fraction libre non liée** des médicaments est filtrée.

## Elimination rénale Filtration glomérulaire



### Débits

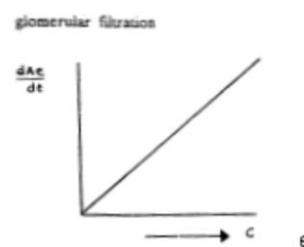
- Débit sanguin rénal : 1200 mL/min pour les 2 reins (20-25 % débit cardiaque)
- Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : 125 mL/min

### Ultrafiltration

- Mécanisme passif
- Molécules de PM < 68000
- Seule la **fraction libre** est filtrée

$$CL_R \text{ filtration} = f_u \times DGF$$

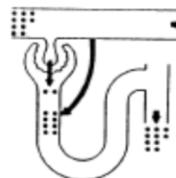
Note: Crétatine  $f_u=1$  et  $CL=CL_R \approx DGF$



## B. Sécrétion tubulaire active :

Elle est également observée pour quelques molécules, entre autres des **cations ou anions** qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques (pgp), consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition.

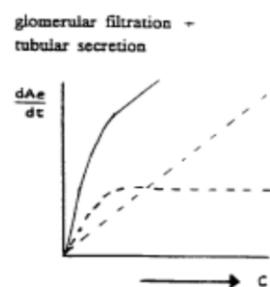
## Elimination rénale Sécrétion tubulaire



- Tube contourné proximal (TCP)
- Acides faibles / bases faibles

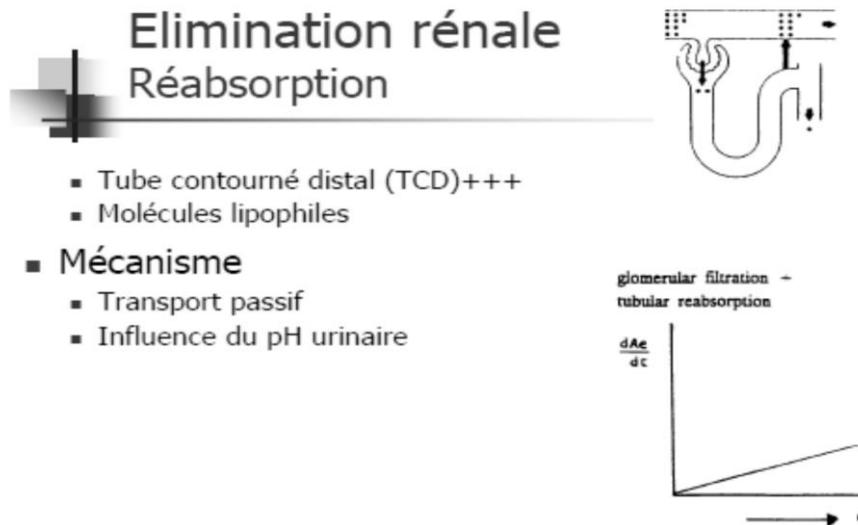
### Mécanisme

- Transport actif
  - ex: P-glycoprotéine et digoxine
- Processus saturable, phénomènes de compétition
- Applications : pénicilline et probénécide
  - Pénicilline: 10% filtration, 90% sécrétion



## C. Réabsorption tubulaire :

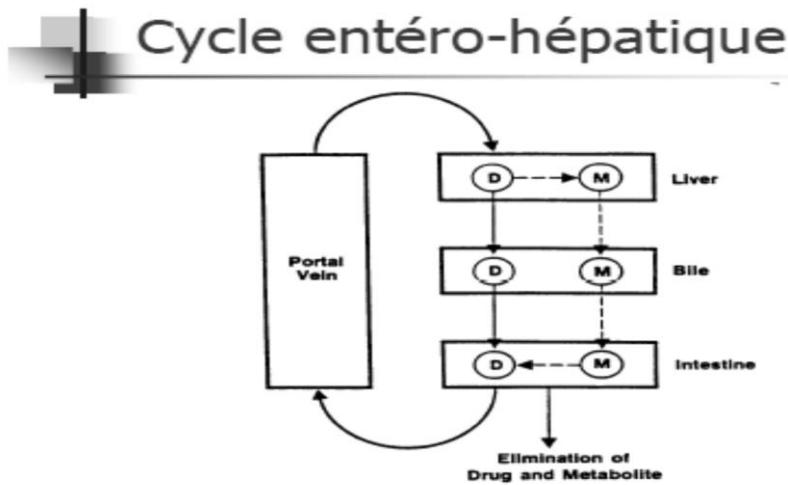
Intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la **fraction non ionisée au pH urinaire** est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption.



### 4.2. Elimination hépatique

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire (médicaments amphipatiques de haut poids moléculaire).

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être éliminé ou réabsorbé : c'est le cycle *entéro-hépatique* qui prolonge la présence du méd. Dans l'organisme.



### 4.3. Autres voies d'élimination

Les autres voies (salivaires, pulmonaire, lactée, sudorales, lacrymale, génitales, ...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique. Néanmoins on soulignera l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement.

### 4.4. Quantification du métabolisme et de l'élimination

#### 4.4.1 Notion de clairance

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en  $ml/min$ .

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

La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.),
- l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

#### 4.4.2. Notion de coefficient d'extraction

Pour un organe on a : Clairance = Débit sanguin( $Q$ )  $\times$  Coefficient d'extraction de l'organe

$$E = \frac{\text{concentration sanguine artérielle}(C_a) - \text{concentration sanguine veineuse}(C_v)}{\text{concentration sanguine artérielle}(C_a)}$$

Et

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction  $E$ .

Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments en :

- fortement extraits si  $E > 0,7$
- moyennement extraits quand  $0,3 < E < 0,7$
- faiblement extraits quand  $E < 0,3$

Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance ( $C_l$ ) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{C_a - 0}{C_a} = 1$$

Or  $C_l = Q \times E$  donc ici  $C_l = Q$ .

**Exemple :** D'une façon simple, la clairance hépatique indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. Le flux sanguin hépatique est normalement de 1,5 l/mn chez l'adulte de 70 kg. Si le médicament est essentiellement éliminé sous forme de métabolites par le foie et que son coefficient d'extraction est de 0,50, la clairance hépatique de ce produit sera donc de

0,75 l/mn pour ce sujet. A contrario, un coefficient d'extraction proche de zéro signifie que la clairance hépatique est très faible et donc qu'il ne participe pas à l'élimination de ce médicament.

### Classification de quelques médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique ( $Eh$ ) ou rénal ( $Er$ )

	<i>faiblement extrait 0 &lt; E &lt; 0,3</i>	<i>moyennement extrait 0,3 &lt; E &lt; 0,7</i>	<i>Fortement extrait 0,7 &lt; E &lt; 1</i>
Extraction hépatique ( $Eh$ )	phénytoïne diazépam théophylline	codéine nortriptyline quinidine aspirine	désipramine morphine propranolol
Extraction rénale ( $Er$ )	Furosémide	pénicillines	Glucuronoconjugués

#### 4.4.3. Clairance hépatique :

La clairance hépatique se décompose en deux : clairance métabolique et clairance biliaire

**Clairance métabolique :** Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament. Elle traduit la fonction brute du foie. On peut alors distinguer 2 situations :

- *Lorsque le foie extrait fortement un médicament ( $Eh > 0,7$ ), l'élimination métabolique est dite débit-dépendant. En effet  $Eh$  tend vers 1 alors  $C_{lh} = Q_h \times Eh = Q_h$ . Tous les facteurs qui influenceront le débit hépatique modifieront donc l'élimination de ce médicament.*
- *Lorsque le foie extrait faiblement un médicament ( $Eh < 0,3$ ), l'élimination dépend de la clairance métabolique (fraction libre du médicament et clairance intrinsèque)*

**Clairance biliaire :** C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs.

#### Facteurs influençant la clairance hépatique

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque ; repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...).
- Modification de la clairance intrinsèque : Induction et Inhibition enzymatique; polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire; âge.
- Modification de la fraction libre.
- Modification de la clairance biliaire: cholestase intra- et extra-hépatique.

#### 4.4.4. Clairance rénale

On a par définition :  $Cl_r = Qr \times Er$

Mais aussi :  $Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$

#### Facteurs influençant la clairance rénale

- Modification du débit de filtration glomérulaire : Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- Modification de la sécrétion tubulaire : Insuffisance rénale ; insuffisance cardiaque ; âge.
- Modification de la réabsorption tubulaire : pH, débit fraction filtrée, âge.

#### 4.4.5. Calcul de la clairance totale

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}} \quad \text{où } F \text{ est la biodisponibilité}$$

Clairance totale = Clairance rénale + Clairance non rénale (= hépatique notamment)

#### 4.4.6. Demi-vie d'un médicament

Le temps **demi-vie** ou ( $t_{1/2}$ ) correspond au temps nécessaire pour éliminer (50%) de la concentration plasmatique (càd pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié), quel que soit le niveau de cette concentration.

Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

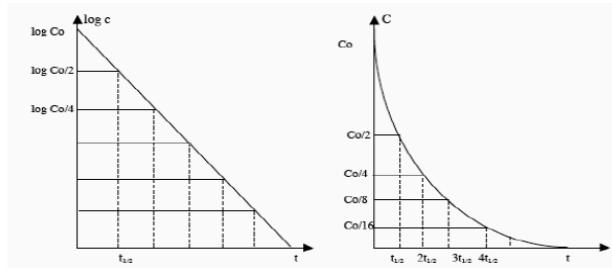
$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e} \text{ et } K_e = \frac{\text{Log}(C_1/C_2)}{t_2 - t_1} \quad C_1 \text{ est la concentration au temps 1 et } C_2 \text{ au temps 2.}$$

La vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

La demi-vie n'est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

En pratique, la  $t_{1/2}$  intervient dans la réflexion pour établir le rythme posologique. Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le **plateau d'équilibre (5 $t_{1/2}$  dans tous les cas)** et la fluctuation de concentrations entre les prises. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la  $t_{1/2}$  et l'intervalle entre les prises.



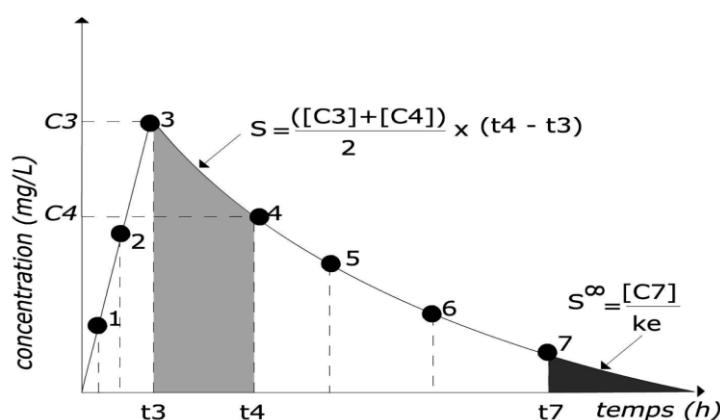
- 1  $t_{1/2} = 50\%$  dose éliminée
- 2  $2t_{1/2} = 75\%$  dose éliminée
- 3  $3t_{1/2} = 87.5\%$  dose éliminée
- 3.3  $t_{1/2} = 90\%$  dose éliminée
- 5  $t_{1/2} = 97\%$  dose éliminée
- 7  $t_{1/2} = 99\%$  dose éliminée

### Determination graphique du temps de demi vie

### Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

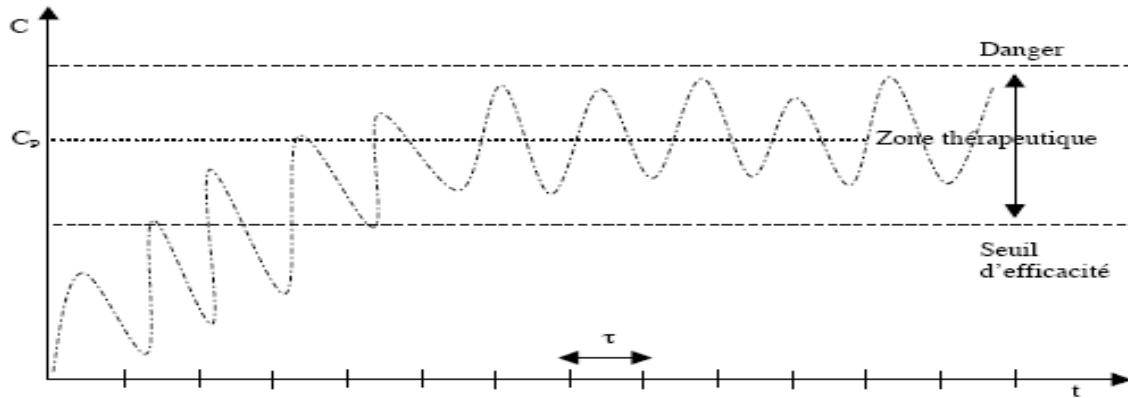
*Il est nécessaire de connaître le sens des termes couramment utilisés :*

- La demi-vie plasmatique d'un médicament (T½)** est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié, par exemple de 100 à 50 mg/L. La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.
- L'aire sous la courbe, ASC, ou AUC « Area Under Curve »,** correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. En pratique, on utilise l'approximation :  $ASC = \Sigma([C] \times \Delta t)$  avec [C] : concentration mesurée et  $\Delta t$  : intervalle de temps entre deux mesures. L'ASC s'exprime en masse (mg, g) x litre<sup>-1</sup> x heure. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament.



### Calcul de la surface sous la courbe par la méthode des trapèzes

- 3. La biodisponibilité** désigne le pourcentage du médicament administré qui parvient dans le compartiment central. Elle est généralement mesurée en comparant les ASC obtenues après administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie buccale. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond à une biodisponibilité absolue qui est de 100%; après administration buccale, l'ASC correspond à une biodisponibilité relative généralement plus faible.
- 4. Le terme compartiment** désigne l'ensemble de l'organisme hormis le sang, appelé deuxième compartiment. L'ensemble des secteurs anatomiques réels dans lesquels le médicament se distribue à des concentrations différentes est représenté par un, deux, rarement trois compartiments virtuels où la concentration du médicament est considérée comme homogène.
- 5. Le volume apparent de distribution (Vd)** est le volume fictif, exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel se serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.
- 6. La clairance** est la fraction d'un volume théorique totalement épuré par unité de temps. La clairance plasmatique est le volume apparent de plasma épuré par unité de temps. La clairance globale ou totale (Cl<sub>t</sub>) est la fraction du volume apparent de distribution, V<sub>d</sub>, qui est totalement épurée par unité de temps.
- 7. Le plateau de concentration** correspond à l'état d'équilibre ou "Steady state" atteint au bout d'un certain nombre d'administrations. Pour que la concentration plasmatique augmente lors d'administrations répétées, il faut qu'une concentration résiduelle persiste lors de l'administration suivante. Le plateau est obtenu au bout d'environ cinq demi-vies.



- 8. Dose de charge :** Il importe parfois que le temps de latence avant d'obtenir des taux efficaces, ne soit pas trop long. Pour le raccourcir, on peut utiliser une dose de charge. On donne à la première administration une quantité importante du médicament, ce qui permet d'obtenir rapidement une concentration supérieure au taux minimum efficace. On entretient ensuite avec des prises moindres ou une perfusion continue. On peut calculer approximativement la dose de charge par la formule

$$DC = \frac{C_p \times V_d}{F}$$

C<sub>p</sub> : concentration moyenne à l'équilibre, V<sub>d</sub> : volume apparent de distribution,

F : biodisponibilité DC : dose de charge

9. **Le temps d'élimination total du médicament :** Il permet de connaître le temps de séjour total d'une substance dans l'organisme et le temps nécessaire pour quitter définitivement l'organisme. Il est égal à  $7 t_{1/2}$ .
10. **Notion de bioéquivalence :** Deux formes pharmaceutiques sont considérées comme bioéquivalentes, si à dose molaire identique, elles présentent des biodisponibilités similaires, engendrant ainsi des effets similaires. NB: biodisponibilités similaires veut dire AUC, Tmax et Cmax du PA similaires pour les formes pharmaceutiques.

## Evolution des concentrations plasmatiques d'un médicament en fonction des modalités d'administration

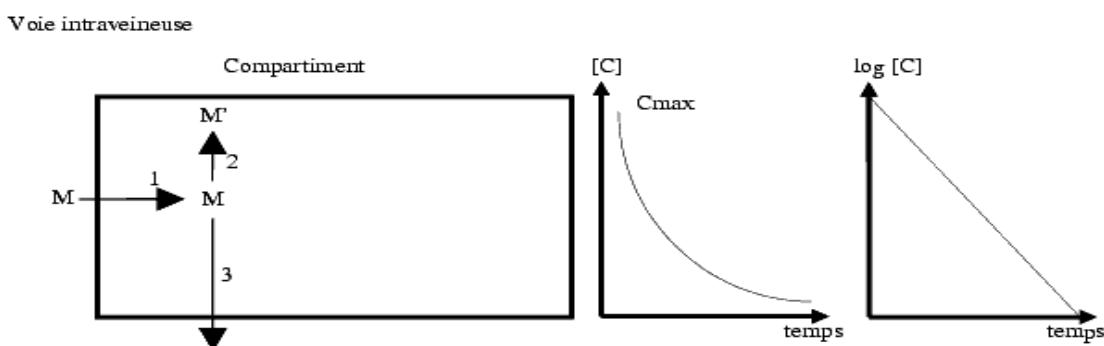
La concentration plasmatique d'un médicament dépend des conditions de son administration, unique ou répétée, de la voie utilisée et du nombre de compartiments dans lesquels il se distribue.

### 1. Administration unique

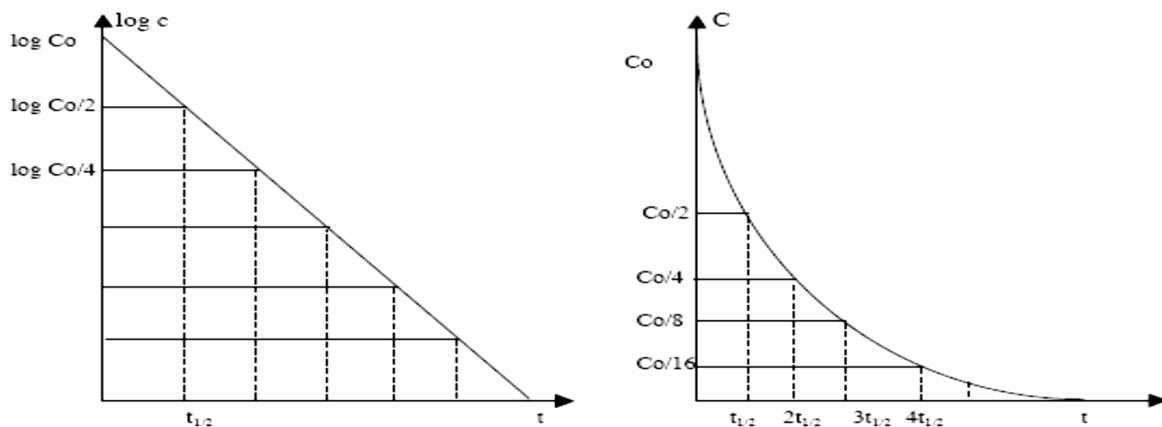
#### 1.1. Modèle à un compartiment

##### A. Administration par voie intraveineuse

Après une administration d'un médicament par injection intraveineuse de courte durée, sa concentration plasmatique est immédiatement maximale. Elle diminue ensuite en fonction du temps. Lorsque l'on a une décroissance exponentielle simple, c'est-à-dire linéaire en échelle semi-logarithmique, l'élimination et la métabolisation sont simplement dépendantes de la concentration présente. La variation de la concentration plasmatique est représentée par l'équation suivante :  $C = C_0 \cdot e^{-K_{el} T}$  dans laquelle C représente la concentration à un moment considéré,  $C_0$ , la concentration initiale,  $-K_{el}$ , la constante d'élimination apparente et T, le temps.



1 = Absorption, 2 = Biotransformation, 3 = Elimination

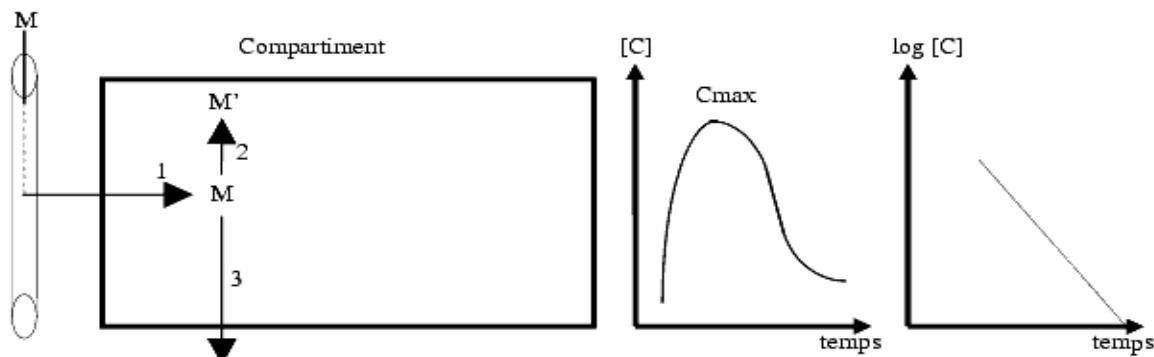


**Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament injecté par voie intraveineuse modèle mono-compartimental** à gauche, coordonnées normales (exponentielle) ; à droite, coordonnées semilogarithmiques .

### B. Administration par voie orale

Après une administration d'un médicament par voie orale appelée souvent « per os », sa concentration plasmatique en fonction du temps augmente, atteint un maximum ( $C_{max}$ ), puis décroît exponentiellement. Lorsque la concentration augmente, la quantité de médicament qui arrive dans le sang est supérieure à celle qui est éliminée et métabolisée. À l'équilibre, c'est-à-dire au  $C_{max}$ , elles sont égales et par la suite l'élimination et la métabolisation sont prépondérantes.

Per os



**Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament injecté par voie orale modèle mono-compartimental**

1 = Absorption, 2 = Biotransformation, 3 = Elimination

## 1.2. Modèle à deux compartiments

### A. Administration par voie intraveineuse

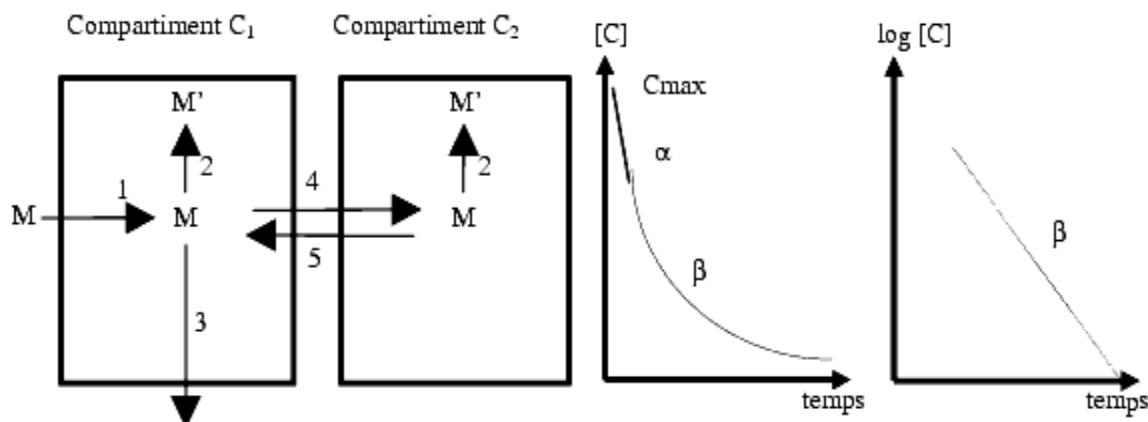
Après une administration d'un médicament par injection intraveineuse de courte durée, en cas d'un modèle à deux compartiments, on constate que la concentration plasmatique (mesurée dans le compartiment 1, c'est-à-dire le sang ou le plasma) décroît d'abord rapidement (phase alpha) et ensuite plus lentement (phase Béta). La décroissance rapide (phase alpha) correspond à la fois à l'élimination du médicament et à son passage du compartiment 1 dans le compartiment 2. Lorsque l'équilibre entre les compartiments 1 et 2 est

atteint, seule l'élimination est responsable de la décroissance, mais cette décroissance est généralement plus lente qu'en cas d'un seul compartiment du fait qu'il y a un plus grand volume à épurer.

### B. Administration par voie orale

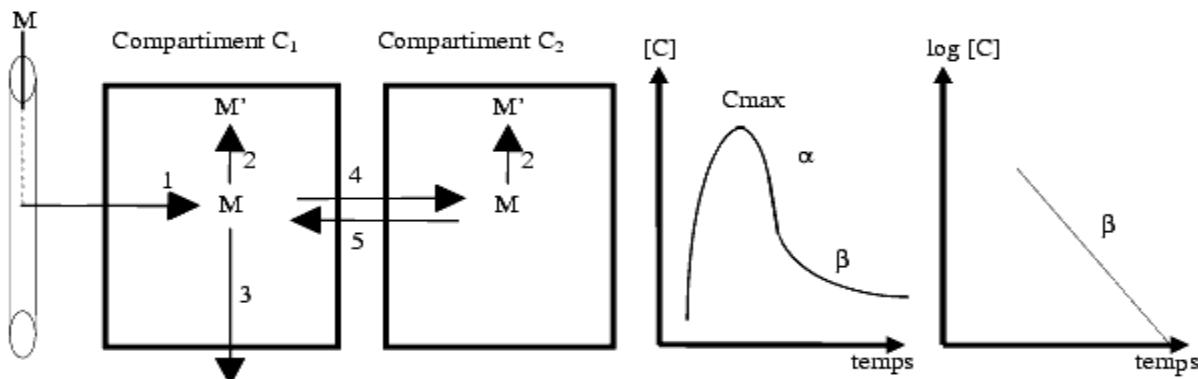
Après administration d'un médicament par voie orale, la concentration plasmatique augmente, atteint un maximum, puis décroît, d'abord rapidement, ensuite plus lentement, comme dans le cas précédent.

**Voie intraveineuse**



**Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament injecté par voie IV modèle bicompartimental**

**Per os**



**Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament injecté par voie orale modèle bicompartimental**

1 = Absorption, 2 = Biotransformation, 3 = Elimination, 4 = Passage du C<sub>1</sub> vers le C<sub>2</sub> , 5 = Passage du C<sub>2</sub> vers le C<sub>1</sub>.

### 2. Administrations continues

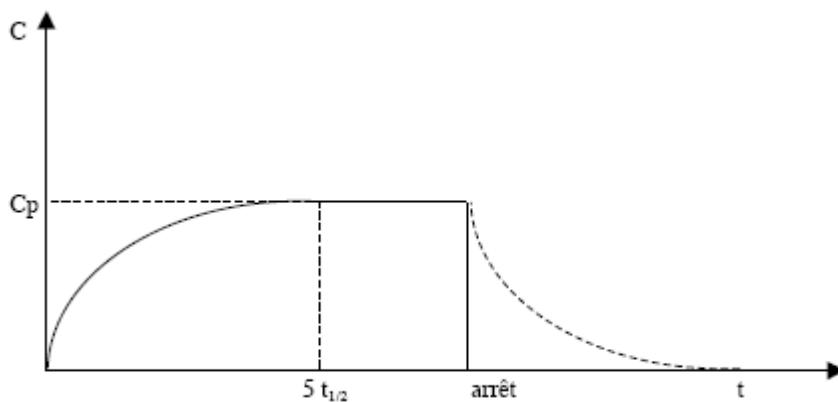
Dans le cas des perfusions intraveineuses, le médicament est administré de manière continue. Les quantités contenues dans le plasma et, par le jeu des équilibres, dans les tissus, vont progressivement augmenter (figure). En même temps, les processus de transformation et d'élimination croissent en proportion. Il arrive un moment où la vitesse de perfusion est égale à la vitesse de disparition. Les quantités (et les concentrations) dans le plasma (et dans les tissus) sont constantes : c'est le plateau (de la courbe) ou état

d'équilibre. La concentration plasmatique atteinte à ce moment est égale à la vitesse de perfusion divisée par la clairance totale:

$$C_p = \frac{I}{C_T}$$

Cp : concentration du plateau, en mg/ml ou Css « steady state »

I : vitesse de perfusion en mg/mn CT : clairance totale en ml/mn.



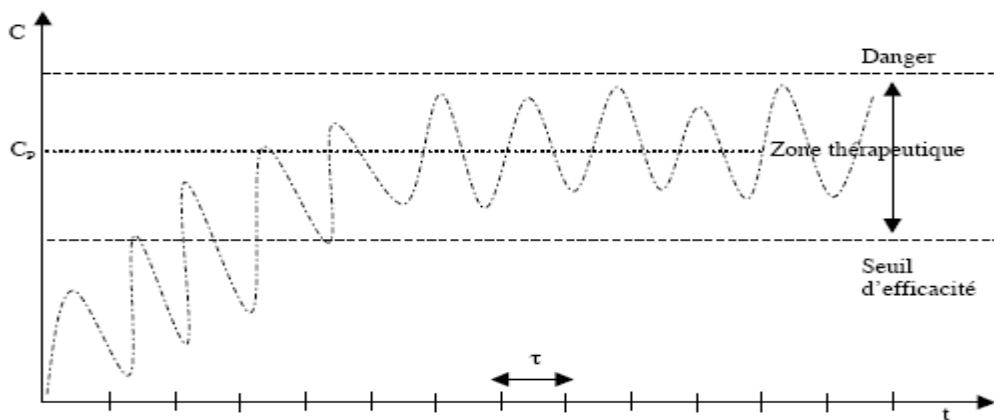
#### **Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament lors administration continue (perfusion)**

- CP concentration à l'équilibre (plateau), t<sub>1/2</sub> demi-vie plasmatique d'élimination. I vitesse de perfusion. CIT clairance corporelle totale.

### **3. Administrations multiples :**

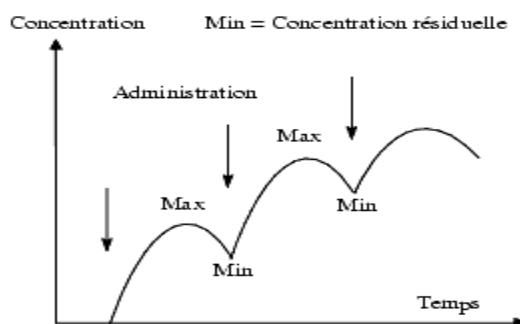
#### **3.1. Cinétiques stationnaires**

C'est le cas habituel en clinique (figure). La seconde administration survient alors qu'une certaine quantité de substance est encore présente dans l'organisme; la concentration plasmatique n'est pas nulle. Le pic de concentration va donc monter plus haut que la première fois. La troisième administration surviendra alors que la concentration plasmatique est plus haute que lors des administrations précédentes et ainsi de suite. La progression se fait donc moins vite. Il arrive un moment où les oscillations se maintiennent entre une concentration maximale et une concentration minimale. On parle d'état d'équilibre.



#### **Evolution de la concentration plasmatique d'un médicament lors des administrations répétées**

Le thérapeute règle les administrations de manière à ce que la concentration minimale soit suffisante, supérieure au seuil d'efficacité et que la concentration maximale soit inférieure à la concentration dangereuse. Les concentrations entre ces deux seuils constituent l'intervalle thérapeutique. Le rapport entre les concentrations limites de l'intervalle (ou zone thérapeutique) est souvent appelé « index thérapeutique » ; plus il est faible, plus l'utilisation du médicament est délicate. Pour le confort du malade, on cherche à diminuer le nombre des prises en augmentant les doses.



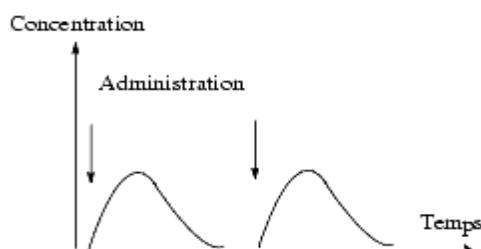
**Concentration plasmatique d'un médicament après administrations rapprochées**

### 3.2. Cinétique non stationnaire :

Il arrive que, une fois l'équilibre atteint, la répétition des administrations soit suivie de l'augmentation ou de la diminution des concentrations. On parle de cinétiques non stationnaires. Ceci est dû à l'auto-inhibition ou à l'auto-induction des enzymes du métabolisme du médicament par celui-ci.

#### Cas de Demi-vie courte, administrations peu fréquentes :

La durée de persistance dans l'organisme d'un médicament croît avec la dose administrée et avec la demi-vie (il n'y a pas d'accumulation du médicament).



**Concentration plasmatique d'un médicament après administrations répétées**

Cas de Demi-vie courte, administrations peu fréquentes

## Chapitre III. La pharmacodynamie

### 1. Définition

La pharmacodynamie, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse.

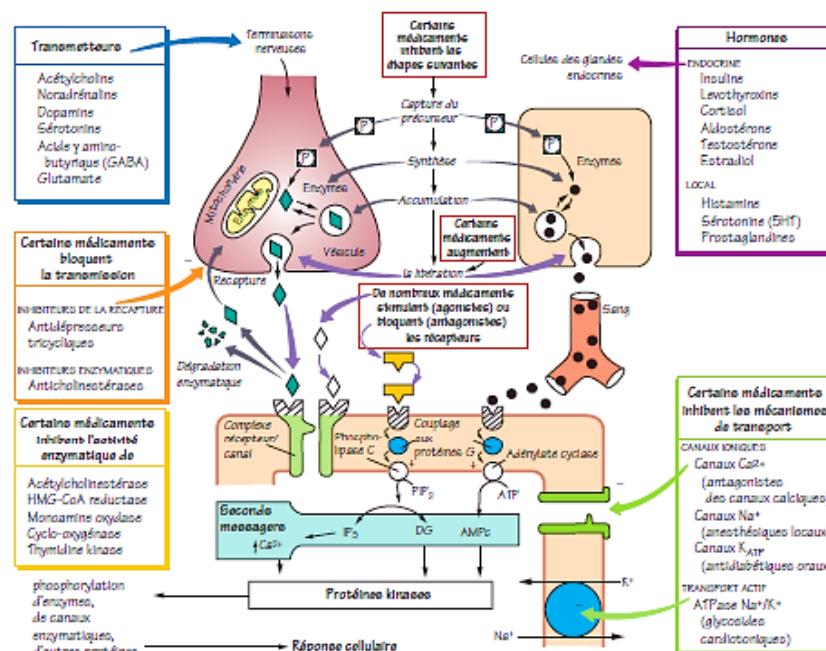
### 2. Mécanismes d'action et Principales cibles des médicaments

La majorité des composés ont un effet de :

- (a) Mimer ou inhiber des processus physiologiques/biochimiques ou d'inhiber des processus pathologiques.
- (b) Inhiber les activités vitales chez des endo- ou ectoparasites ainsi que chez les organismes unicellulaires (bactéries).

Les effets thérapeutiques d'un composé sont principalement dus à l'interaction spécifique à une des cibles suivantes :

- Effets sur la membrane cellulaire
- Interaction avec des enzymes
- Interaction avec des protéines structurelles
- Interaction avec des protéines de transport (albumine)
- Liaison du ligand au récepteur: Récepteur de type GPCR, Récepteur de type canal ionique, Récepteur intracellulaire



Mécanismes d'action pharmacologique des médicaments

## Exemples :

Selon la littérature, il était établi que les anesthésiants généraux apportaient un désordre dans la membrane des neurones, provoquant une altération de l'influx de  $\text{Na}^+$ . Les antiacides ainsi que les agents chélateurs se combinent dans le corps. La liaison enzyme-substrat est une voie classique pour altérer la production ou le métabolisme d'agents endogènes, par exemple, l'aspirine inhibe de façon irréversible l'enzyme prostaglandine synthétase (Cyclo-oxygénase) ayant pour effet de réduire la réponse inflammatoire. La Colchicine, interfère avec la fonction de la tubuline, une protéine structurale, la Digitale blanche, une drogue toujours employée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, inhibe l'activité du transporteur,  $\text{NA}^+/\text{K}^+$  ATPase. La plus grande classe de composés est celle des ligands qui ont la fonction de se lier aux récepteurs ce qui dicte les effets cellulaires obtenus. Mis à part la liaison Ligand-Récepteur, le récepteur peut permettre l'obtention de sa fonction normale (via l'agoniste), d'avoir une action bloquée (par l'antagoniste), ou même une réponse inverse à celle obtenue par stimulation avec un agoniste (via l'agoniste inverse).

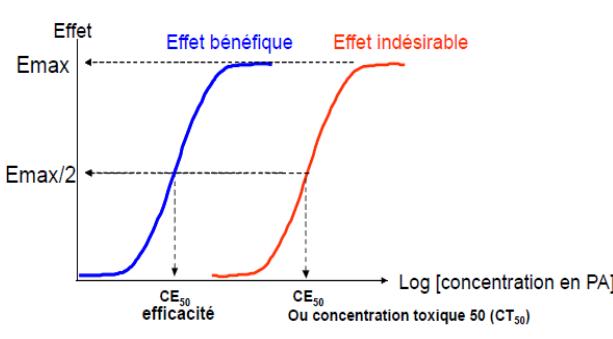
### 3. Cinétique des effets engendrés

La vitesse à laquelle les effets engendrés par l'interaction médicament-cible dépend étroitement de la nature de cette cible.

La mise en jeu de canaux ioniques permet d'obtenir une réponse tissulaire dans la milliseconde qui suit l'interaction du médicament avec le canal ionique. En revanche, il faudra quelques secondes pour voir se développer une action liée à la stimulation d'un récepteur, quelques minutes pour des récepteurs-enzymes et enfin quelques heures lorsqu'une interaction avec le noyau aboutit à la modification transcriptionnelle de protéines.

### 4. Marge thérapeutique

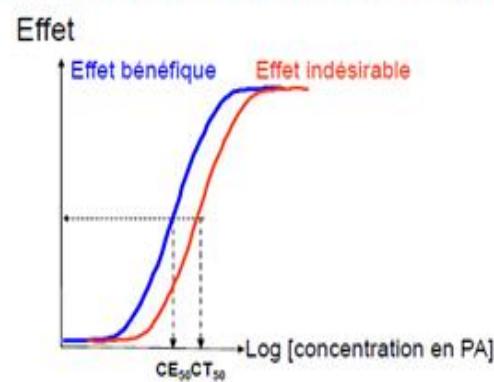
#### Notion de marge thérapeutique



Risque d'inefficacité	intervalle / index thérapeutique	risque accru de toxicité
-----------------------	----------------------------------	--------------------------

concentrations plasmatiques

#### Médicaments à marge thérapeutique étroite



Risque d'inefficacité	Index (ou marge) thérapeutique	risque accru de toxicité
-----------------------	--------------------------------	--------------------------

Index (ou marge) thérapeutique

La fenêtre thérapeutique d'un médicament est située entre la concentration nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique et la concentration apportant plus d'effets indésirables que d'effets thérapeutiques.

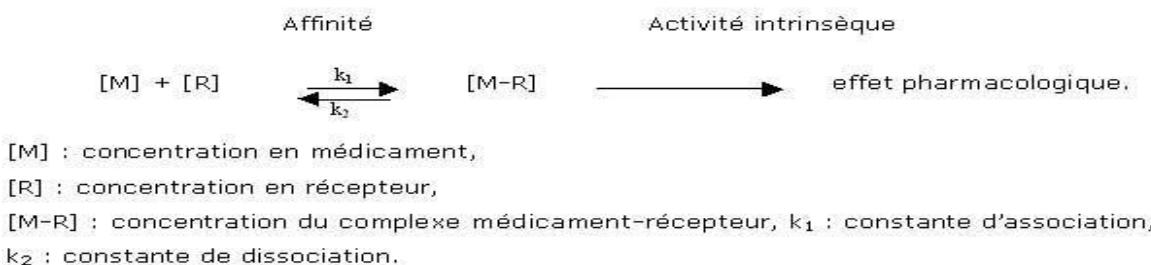
### 5. Relations concentration - effets

Afin d'optimiser la démarche thérapeutique, la prescription du médicament doit s'effectuer avec une connaissance parfaite des relations reliant la concentration ou la dose administrée aux effets thérapeutiques qu'elle engendre ainsi qu'aux effets indésirables qu'elle peut faire apparaître.

## 6.1. Quantification de l'effet pharmacodynamique

Ehrlich et Langley il y a un siècle constataient déjà l'existence d'une relation entre la dose administrée et l'effet obtenu, Clark développa l'hypothèse selon laquelle l'interaction médicament-récepteur est une réaction réversible gouvernée par la loi d'action de masse. Selon cette théorie de l'occupation des récepteurs, l'effet pharmacodynamique du médicament est proportionnel au nombre de récepteurs occupés (figure 1) :

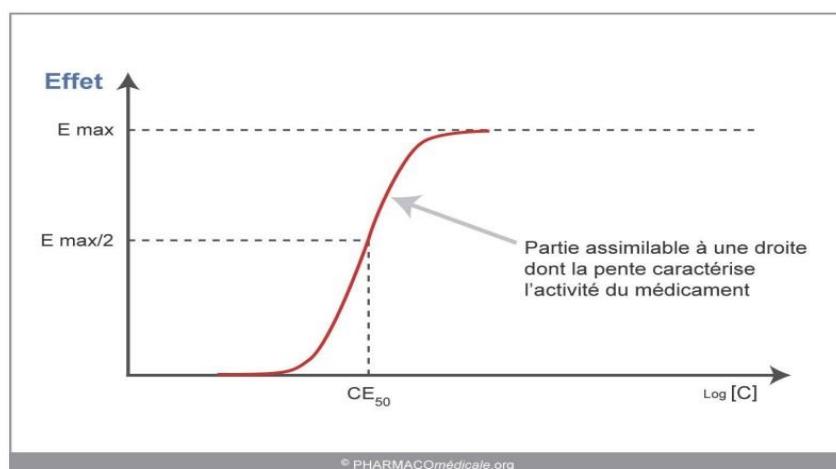
**Figure 1 : Théorie de l'occupation des récepteurs**



Selon cette théorie plus la capacité de fixation, appelée affinité, de M sur R est élevée plus l'équilibre est déplacé vers la droite et l'effet pharmacologique qui en résulte est important. Cette théorie néglige les mécanismes cellulaires d'amplification et le caractère multifactoriel de la réponse.

Si M active le récepteur c'est un **agoniste**. Si M n'active pas le récepteur c'est un **antagoniste**

**Figure 2 : Relation concentration - effet**

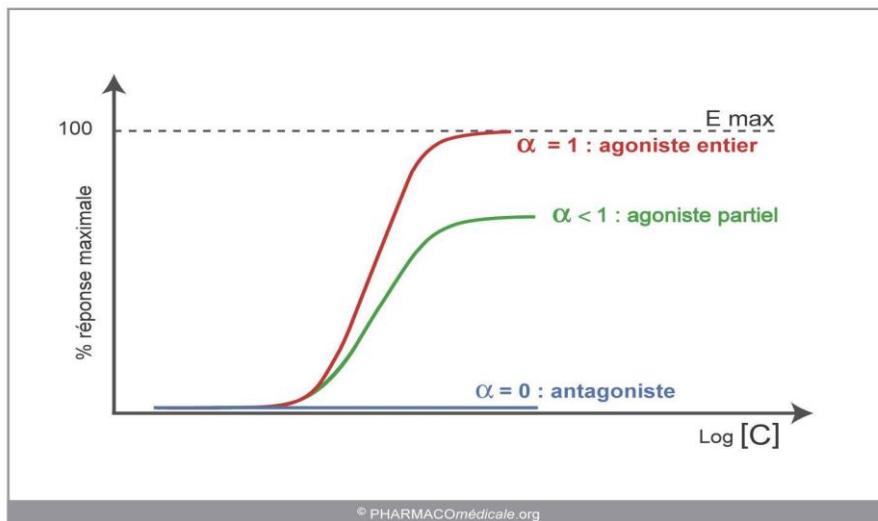


La représentation graphique (figure 2) de l'évolution de l'effet en fonction du logarithme de la concentration est une courbe sigmoïde : La partie médiane de la sigmoïde peut être assimilée à une droite dont la pente est l'une des caractéristiques de l'activité de la molécule, le plateau représente l'**effet maximum : Emax**, pouvant être obtenu. La concentration entraînant 50 % de l'effet maximum définie la **concentration efficace 50 : CE 50**. Cette CE50 caractérise la **puissance** de la molécule

## 5.2. Notion d'agoniste

L'amplitude de l'effet ( $E_{max}$ ) n'est pas identique pour toutes les molécules se fixant sur un récepteur R, Ariens (1954) introduit la notion de **l'activité intrinsèque a (alpha, figure 1)**.

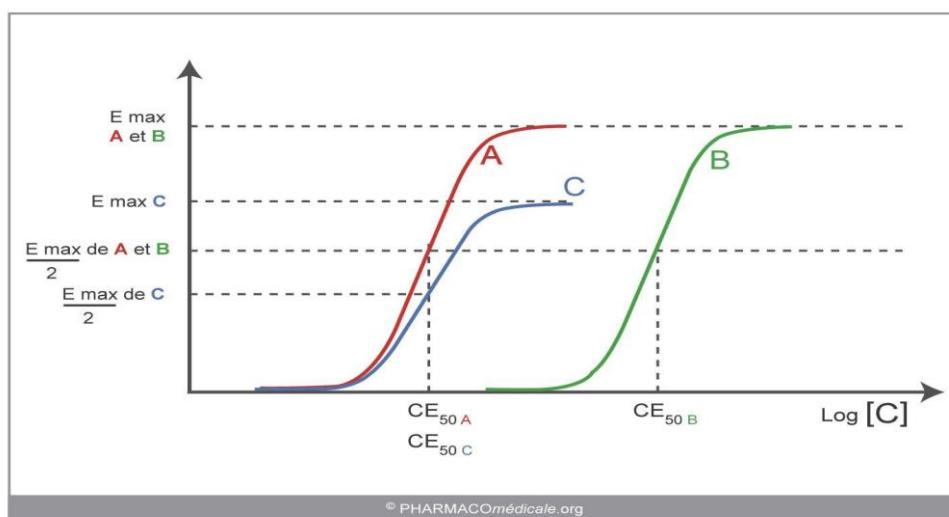
Figure 1 : Activité intrinsèque alpha ou a



L'effet maximum de la molécule la plus active étant ramené à 100, la valeur a permet de définir trois type de ligands :     **a = 1 : agoniste entier.**     **0 < a <1 : agoniste partiel.**     **a = 0 : antagoniste.**

La CE50 permet de comparer les médicaments agonistes d'un même type de récepteur (figure 2).

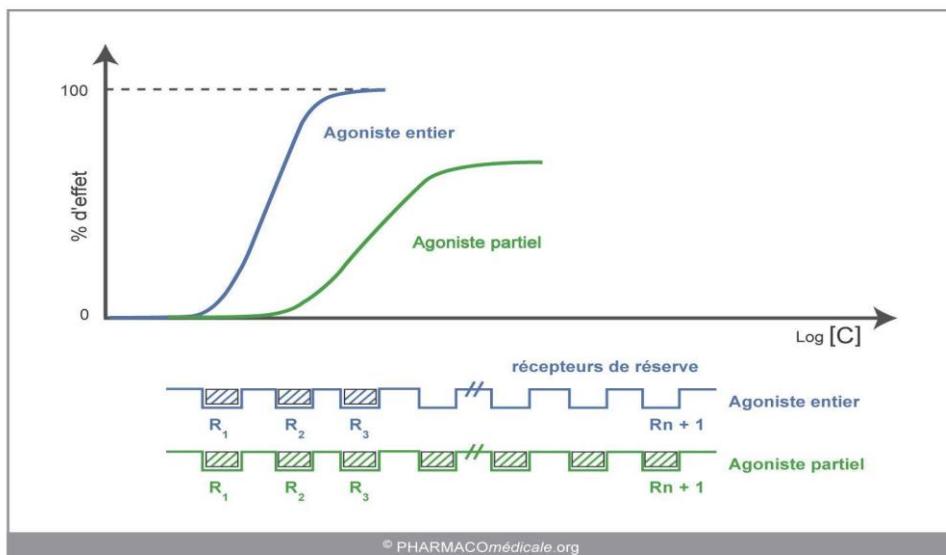
Figure 2 : Comparaison des agonistes



Si deux agonistes ont la même activité intrinsèque celui qui a la plus forte affinité pour le récepteur a une représentation graphique concentration-effet déplacée vers la gauche et sa CE50 est plus faible mais la hauteur des plateaux (l'effet maximum) est identique (A versus B). Si l'activité intrinsèque est plus faible, mais les affinités identiques, le  $E_{max}$  est plus bas mais les CE50 sont identiques (C versus A). L'affinité et l'activité intrinsèque sont deux notions indépendantes l'une de l'autre. Un agoniste entier peut induire une réponse maximum par une occupation d'un nombre limité de récepteurs, les récepteurs qui ne sont

pas nécessaires et que l'on peut détruire sans perdre l'effet maximum sont appelés **récepteurs de réserve** (**figure 3**).

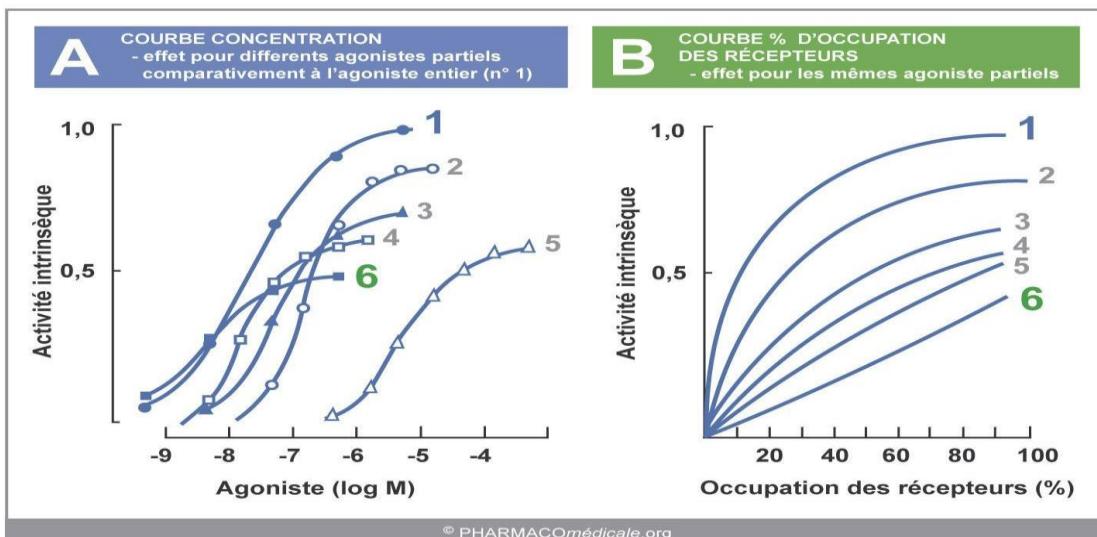
Figure 3 : Récepteurs de réserve



Un agoniste partiel peut induire une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés mais même en occupant tous les récepteurs il ne peut atteindre l'effet maximum atteignable par un agoniste complet.

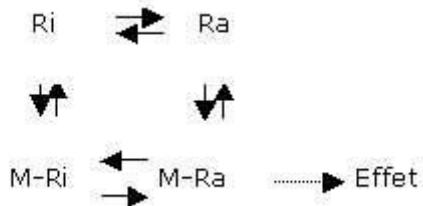
Pour un effet comparable un agoniste partiel doit occuper plus de récepteurs qu'un agoniste entier (figure 4).

Figure 4 : Réponses et occupation des récepteurs pour des agonistes partiels



Un récepteur R existe sous au moins deux états : actif (Ra) ou inactif : (Ri). L'équilibre entre ces deux états varie en fonction de l'affinité relative du ligand M pour ces deux conformations selon le schéma de la figure 6.

Figure 6 : Les deux états du récepteur R



Une molécule ayant une meilleure affinité pour l'état actif R-a déplace l'équilibre vers M-Ra et entraîne une réponse pharmacologique maximum, c'est un **agoniste entier**.

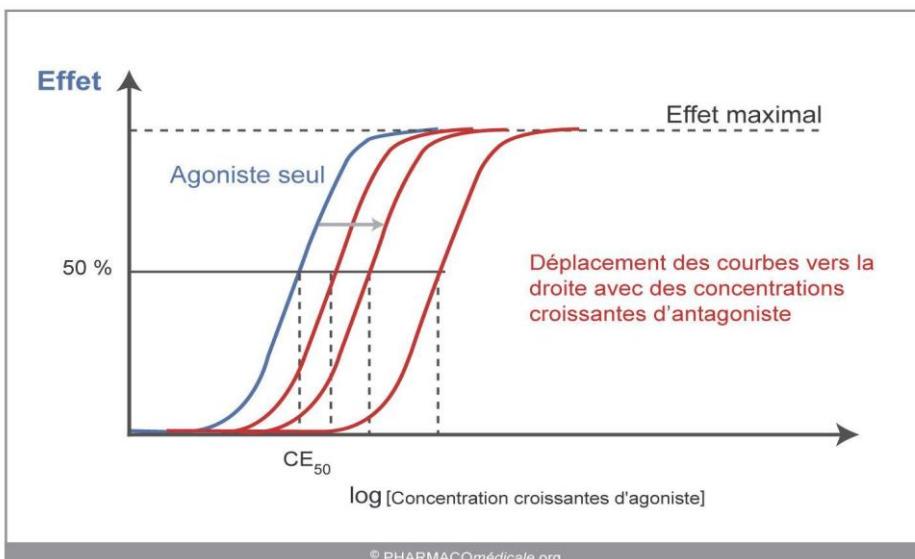
- Une molécule ayant une affinité légèrement plus forte pour Ra que pour Ri déplace peu l'équilibre vers M-Ra, l'amplitude de l'effet est plus faible y compris pour des concentrations saturantes, c'est un **agoniste partiel**.
- Une molécule ayant la même affinité pour Ra que pour Ri ne modifie pas par elle-même l'équilibre mais réduit par compétition la liaison des autres ligands, c'est un **antagoniste compétitif**.
- Une molécule ayant une affinité plus forte pour Ri que pour Ra, déplace l'équilibre vers M-Ri, réduit la proportion de Ra (qui peut avoir une activité basale) et peut induire un effet opposé à celui de l'agoniste, c'est un **agoniste inverse**.

### 5.3. Notion d'antagoniste

Plusieurs types d'antagonistes peuvent être définis selon les caractéristiques des courbes concentration - réponse obtenues :

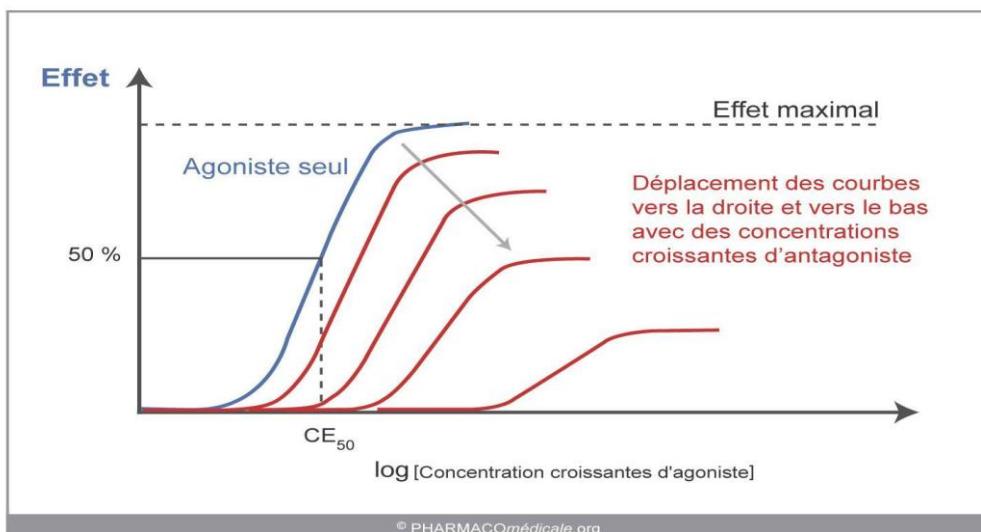
- **Antagonistes compétitifs réversibles ou surmontables** : ils ne modifient pas la nature et la réactivité du récepteur, une augmentation de la concentration d'agoniste permet de retrouver l'action pharmacologique antérieure, l'activité intrinsèque n'est pas diminuée ; la courbe est déplacée vers la droite en fonction de la concentration de l'antagoniste et de sa puissance (figure 1).

Figure 1 : Antagoniste compétitif



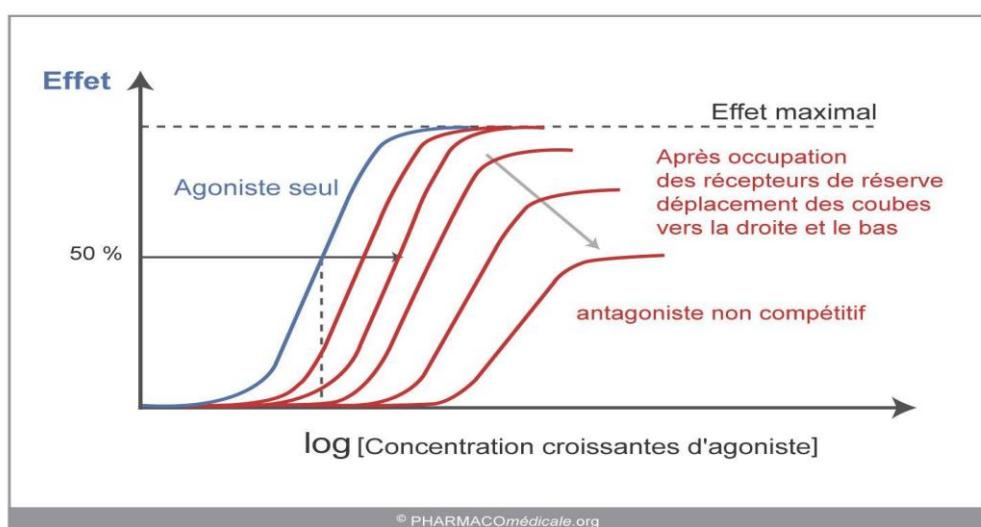
La puissance d'un antagoniste compétitif réversible est quantifiée par le pA<sub>2</sub> défini comme le logarithme négatif de la concentration de l'antagoniste qui nécessite le doublement de la concentration de l'agoniste pour maintenir le même effet. Plus le pA<sub>2</sub> est élevé plus l'antagoniste est puissant.

- **Antagonistes irréversibles ou insurmontables (non compétitifs)** : ils se lient au récepteur ou sur un autre site (effet allostérique) avec une très forte affinité ou par liaison covalente. Une augmentation de la concentration d'agoniste ne permet pas de « surmonter » l'antagonisme, la quantité de récepteur disponible pour l'agoniste est moindre. Il y a diminution de l'affinité et baisse de l'activité maximale de l'agoniste (figure 2). Figure 2 : Antagoniste non compétitif sans récepteurs de réserve



S'il existe des récepteurs de réserve dans le tissu étudié, l'antagoniste non compétitif entraîne un glissement de la courbe vers la droite aux faibles doses puis une diminution de l'effet maximum lorsque tous les récepteurs de réserve sont occupés (figure 3).

Figure 3 : Antagonisme non compétitif avec récepteurs de réserve

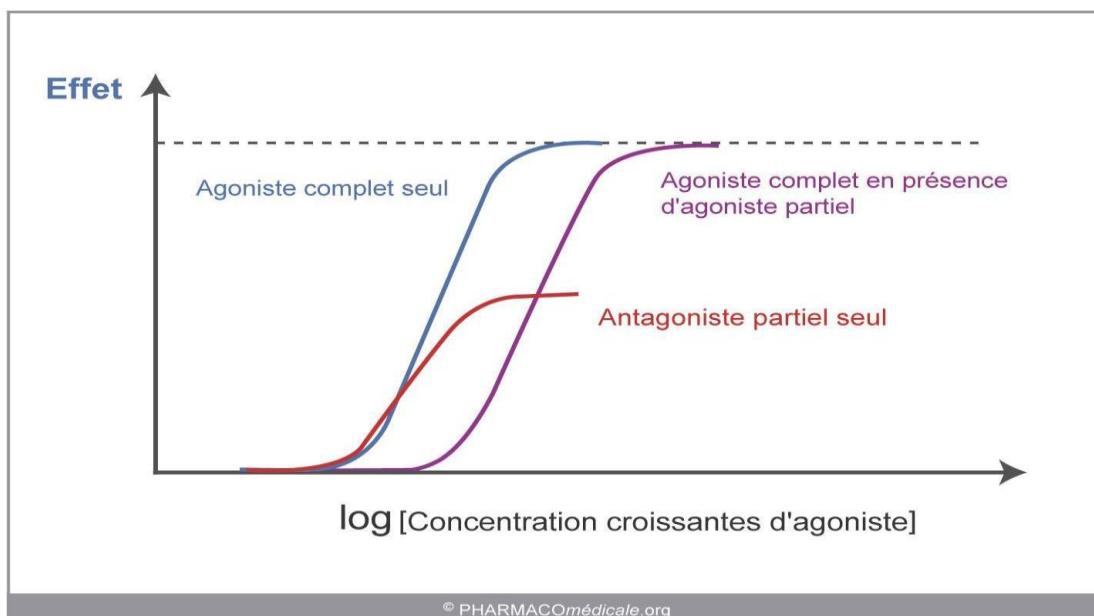


- **Antagonistes physiologiques ou fonctionnels** : ces molécules s'opposent à l'effet d'un ligand agoniste en agissant d'autres de récepteurs ou systèmes modulant l'effet de la stimulation du récepteur étudié. La courbe concentration - effet est déplacée vers la droite, le Emax et la pente sont le plus souvent modifiés.

### - Interaction agoniste complet - agoniste partiel

En présence d'un agoniste complet, un agoniste partiel se comporte comme un antagoniste compétitif, la courbe concentration-réponse est déplacée vers la droite (figure 4).

Figure 4 : Interaction agoniste complet – agoniste partiel



## 6. Notion de synergie additive ou potentialisatrice

Afin d'obtenir une synergie d'action, on peut associer plusieurs principes actifs ayant des mécanismes d'action identiques ou, plus souvent, différents.

Cette synergie d'action thérapeutique est :

- additive lorsque l'effet résultant ( $\Sigma E$ ) est égal à la somme des effets des principes actifs pris séparément (EA, EB):  $\Sigma E = EA + EB$
- additive partielle lorsque:  $\Sigma E < EA + EB$
- potentialisatrice lorsque:  $\Sigma E > EA + EB$

## Chapitre IV. Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses représentent un problème majeur en pratique clinique vu :

- Emergence de pathologies nécessitant une poly-médication: cancers, Sida....
- le vieillissement des populations : patients à pathologies multiples (poly-médication).

**1. Définition :** Les interactions médicamenteuses est le phénomène qui survient lorsque plusieurs substances étant administrées ensemble, l'activité ou la toxicité de l'une d'elles est modifiée par l'association. Ceci suppose que l'interaction soit suffisamment intense pour modifier de façon significative l'intensité de l'effet attendu. Association médicamenteuse n'est pas synonyme d'interaction médicamenteuse.

Les médicaments à risque sont en pratique ceux dont la marge thérapeutique est étroite, tels que :

*Les antivitamines K, Les digitaliques, les antiarythmiques, Les sulfamides hypoglycémiants, Le lithium, Les immunosuppresseurs en particulier la ciclosporine, Les contraceptifs oraux, La théophylline.*

### 2. Conséquences des interactions médicamenteuses

**2.1. Les associations favorables :** Elles sont créées délibérément en thérapeutique dont le but est d'améliorer l'efficacité thérapeutique et raccourcir le délai du traitement. À titre d'exemple : Association de plusieurs antituberculeux qui permet de limiter la survenue de B.K mutants et de raccourcir la durée du traitement. Association de 2 antihypertenseurs quant l'effet d'un seul est insuffisant pour contrôler l'hypertension.

**2.2. Les associations à risque :** Une diminution de l'effet thérapeutique, ou à l'opposé, un accident de surdosage peut survenir lors d'une association médicamenteuse. Selon l'amplitude ou la gravité de l'effet observé, on peut classer les associations à risque en :

**A. Associations dangereuses :** Elles mettent en jeu la vie du malade et conduisent à une contre-indication absolue d'association (exemple : miconazole (Daktarin®) + anticoagulant per os).

**B. Associations déconseillées:** Il s'agit de ce que l'on appelait auparavant une contre-indication relative : si possible, l'association doit être évitée. Si l'on décide néanmoins d'associer les deux médicaments, les interactions décrites incitent à une surveillance particulière ou à une surveillance adaptée (exemple : contraceptifs oestro-progestatifs et médicaments inducteurs enzymatiques).

**C. Association nécessitant des précautions d'emploi :** C'est le cas le plus général. L'association est possible en respectant les recommandations (contrôle biologique plus fréquent, adaptation posologique, progressivité des doses ou de l'interruption thérapeutique, respect d'horaires particuliers de la prise d'un médicament par rapport à un autre...).

**D. Associations à prendre en compte :** L'attention est ici attirée sur un risque potentiel d'interaction. Aucune recommandation ne peut être formulée. Le choix de l'association d'un médicament à un autre peut être influencé et le risque lié à l'interaction est à mettre en parallèle avec le bénéfice escompté. Exemples : risque d'addition d'effets indésirables, préférence d'un bêta-bloquant hydrosoluble par rapport à un liposoluble en cas d'association à un médicament d'élimination hépatique.

### 3. Nature des interactions médicamenteuses

On peut d'abord les décrire en termes quantitatifs. S'il s'agit d'une augmentation globale de l'effet, l'interaction est une synergie. S'il s'agit d'une diminution de l'effet, c'est un antagonisme.

#### 3.1. Associations synergiques

On parle de synergie lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens. Selon l'importance des modifications qu'elles provoquent, on décrit des synergies partielles, additives ou potentialisatrices. La synergie la plus fréquente est la synergie additive. La potentialisation est réalisée lorsque les effets augmentés appartiennent tous uniquement à la même substance, la substance potentialisée. Les autres substances en présence utilisées seules ne possèdent pas ces effets mais sont capables d'en augmenter l'intensité lorsqu'elles sont associées à la première.

#### 3.2. Associations antagonistes

On observe un antagonisme l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des composants utilisés seuls. L'antagonisme peut être total ou partiel.

Dans le premier cas (antagonisme total), il s'agit de substances qui possèdent des effets opposés. Par exemple, un sympathomimétique et un sympatholytique sont des antagonistes au niveau des récepteurs adrénnergiques. Si les doses sont correctement choisies, le second peut inhiber totalement les effets du premier.

## 4. Mécanismes des interactions médicamenteuses

On peut les classer en deux groupes, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques :

### 4.1. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE

Ce sont les plus difficiles à analyser. On les observe lorsque les substances en présence agissent toutes sur le même effecteur soit par l'intermédiaire d'un seul type de récepteur, soit au contraire en agissant simultanément sur des récepteurs de nature différente. Dans le premier cas, les mécanismes sont dits **compétitifs** ; dans le second, ils sont dits **non compétitifs**. (voir partie pharmacodynamie)

### 4.2. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE

Les interactions portent rarement sur un seul paramètre pharmacocinétique. Un certain nombre de sites d'interaction pharmacocinétique peuvent être décrits.

## A. MODIFICATIONS DE LA RESORPTION

### ➤ Modification du pH digestif

Les alcalinisants, de même que les inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide (comme les anti H2 type cimétidine ou les inhibiteurs de la pompe à protons type oméprazole), favorisent l'ionisation des médicaments acides faibles et diminuent de ce fait leur résorption digestive.

- Molécules augmentant le pH: absorption acides faibles sera diminuée.
- Molécules diminuant le pH: absorption bases faibles sera diminuée.

Ex: Diminution de la biodisponibilité des tétracyclines:

Sel de Na + tetracyclines: pH ↑      Absorption ↓  
Cimétidine + tetracyclines: pH ↑

Hydrolyse de certains médicaments affectée par la modification du pH.

### ➤ Adsorption ou « effet pansement »

Il s'agit d'un mécanisme qui s'ajoute souvent à l'effet anti-acide de médicaments à visée digestive « film protecteur » qui s'oppose à la résorption des médicaments. Exemple : les gels d'alumine qui s'opposent à la résorption du furosémide, la kaolin qui s'oppose à la résorption d'un antibiotique...).

### ➤ Complexation : Formation de Complexes.

Cette interaction survient lorsque la substance active forme avec une autre substance dite complexante (ou chélatrices) un complexe non résorbable ou faiblement absorbé de gros poids moléculaire.

**Exemples :** L'interaction classique des sels de calcium-tétracyclines

Médicaments impliqués:

- Pansements digestifs (Kaolin, charbon...).
- Hypolipémiants (résines chélatrices: Questran®).
- sels de calcium.

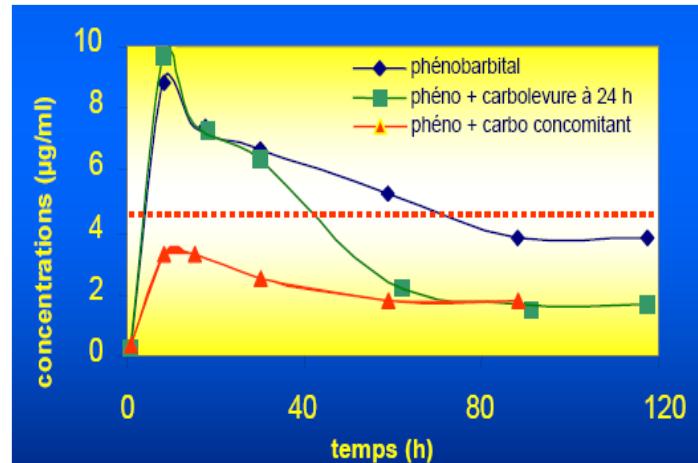
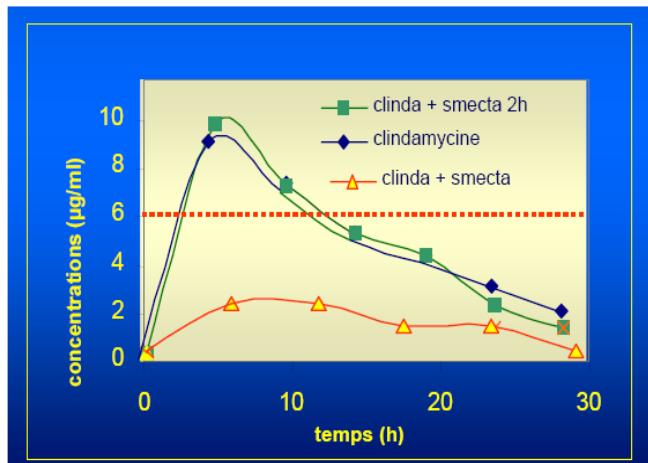
De façon générale, pour les trois mécanismes cités plus haut il faut respecter un délai de 2 h entre la prise de l'un de ces médicaments et d'une forme orale.

➤ Respect des délais entre les prises.

Ex: clindamycine (Dalacine©) + Smecta©:

Ex: phénobarbital + carbolevure:

Réduction de l'AUC conduisant à un risque d'échappement thérapeutique



➤ Modification du temps de Vidange Gastrique.

Les modifications de la durée de résidence du médicament dans l'estomac influent sur son absorption. La plupart des médicaments sont résorbés dans l'intestin, un ralentissement de la vidange gastrique (anticholinergiques, analgésiques centraux) retarde la résorption des médicaments associés sans toujours modifier la quantité totale résorbée. L'effet sera inverse avec les médicaments qui accélèrent la vidange gastrique.

**Ex: Médicaments modifiant le temps de vidange:**

Vidange Gastrique	
Accélère	Ralenti
Metoclopramide Anticholinestérases Bicarbonate Na	Isoniazide Phénytoïne Analgesiques centraux Sels Alu, Mg Antidépresseurs tri-cycliques

➤ Modification de la motilité intestinale.

Les modifications du transit peuvent influer sur la résorption : les anticholinergiques augmentent la résorption des médicaments qui sont normalement incomplètement résorbés (ex : digoxine), les accélérateurs du transit (laxatifs) peuvent avoir l'effet inverse.

- **Diminution de la motilité:** augmentation du temps de contact ; augmentation de l'absorption.
- **Augmentation de la motilité:** diminution du temps de contact ; diminution de l'absorption

➤ Inhibition de la P-gp.

P-gp: pompe à efflux s'opposant au passage de certains médicaments à travers l'entérocyte.  
Inhibition P-gp augmentation biodisponibilité orale!

**Ex:** Association colchicine / macrolides: 6 décès, dus à inhibition Cyp 3A4? En fait: l'augmentation des [c] de colchicine après inhibition de la P-gp digestive, Majoration biodisponibilité orale, surdosage.

➤ **Influence de la prise de nourriture:**

- Augmente sécrétion acide gastrique.
- Augmente sécrétion biliaire.
- Modifie temps de vidange gastrique. Donc grande modification de ces effets sur la biodisponibilité orale!

<b>Effets de la prise alimentaire sur la résorption digestive</b>			
<b>Réduite</b>	<b>Retardée</b>	<b>Pas Modifiée</b>	<b>Augmentée</b>
Ampicilline	Acetominophene	Chlorpropamide	Carbamazepine
Aspirine	Aspirine	Ethambutol	Diazepam
Captopril	Cephalosporines	Oxazepam	Dicoumarol
Ethanol	Sulfonamides	Phenazone	Griseofulvine
Penicillines	Digoxine	Propoxyphène	Metoprolol
Tetracyclines	Indoprofène	Tolbutamide	Propranolol
Warfarine	Valproate		

**Influence de la prise de nourriture sur l'absorption de certains médicaments**

L'influence de la prise de nourriture sur résorption du médicament nous permet de choisir le moment de sa prise (avant, après, pendant).

## B. MODIFICATIONS DE LA DISTRIBUTION

L'interaction la plus habituelle se situant à ce niveau s'explique par une défexion du médicament des protéines plasmatiques. Le produit qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement d'où une augmentation de la forme libre du médicament à la plus faible affinité conduisant à des surdosage et à des accidents graves. Les médicaments en cause sont des médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques (plus de 90 %, avec un volume de distribution faible).

**Exemples de compétition et de ces effets:**

<b>Médicament défixateur</b>	<b>Médicament défixé</b>	<b>Conséquences</b>
Fibrates Phénylbutazone	Anticoagulants per os	Hémorragie
Phénylbutazone Sulfamides antibactériens Fibrates	Sulfamides hypoglycémiants	Hypoglycémie
Sulfamides antibactériens Salicylés	Méthotrexate	Aplasie médullaire

### C. MODIFICATIONS DU METABOLISME

Le métabolisme des médicaments joue un rôle déterminant dans l'élimination des médicaments en les rendant hydrosolubles et/ou en les conjuguant pour permettre leur excrétion urinaire ou biliaire. De nombreuses interactions pharmacocinétiques existent à ce niveau. La plupart font intervenir les cytochromes P450 (CYP) qui catalysent les réactions de mono-oxygénéation. L'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de diverses substances, inductrices, ou inhibitrices.

**Les inducteurs enzymatiques :** Les inducteurs enzymatiques augmentent la synthèse et donc la quantité de CYP disponible. Les concentrations des médicaments associés vont alors être diminuées du fait d'une augmentation de leur élimination.

Les inducteurs médicamenteux les plus puissants sont la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la griséofulvine, la névirapine et l'éfavirenz. Les hydrocarbures polycycliques présents dans la fumée de cigarette, les goudrons et le charbon de bois, induisent spécifiquement le CYPA1A2. La prise chronique d'alcool induit également les CYP.

L'induction induit augmentation de la clairance hépatique conduisant à la diminution de l'exposition plasmatique et conduit à la perte de l'effet pharmacologique si le produit parent est actif.

**Les inhibiteurs enzymatiques :** Les inhibiteurs enzymatiques sont beaucoup plus nombreux. En effet, deux médicaments associés, métabolisés par le même CYP, peuvent interagir : celui qui a l'affinité la plus grande pour ce CYP inhibera le métabolisme du médicament associé ; il s'agit d'une réaction de compétition. Dans de rares cas, certains médicaments sont inhibiteurs sans être métabolisés par le CYP qu'ils inhibent. Exemple : la quinidine est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais est métabolisée par le CYP3A4.

L'inhibition du métabolisme conduit à la diminution de la clairance totale, augmentation de l'exposition, augmentation du t<sub>1/2</sub>... et induit un surdosage par majoration de l'effet pharmacologique si le produit parent est actif.

### A. MODIFICATION DE L'ELIMINATION RENALE

**1. Filtration glomérulaire :** Elle dépend de la fixation protéique comme vu précédemment toute défixation protéique se traduit par une majoration de l'élimination par cette voie.

**2. Réabsorption tubulaire :** Elle est variable selon le pH des urines. Un médicament qui alcalinise les urines diminue l'ionisation des médicaments basiques (d'où l'augmentation de leur réabsorption). L'inverse est vrai pour les acides faibles.

**3. Sécrétion tubulaire :** Il peut y avoir compétition pour les mécanismes de transport actif : entre acides faibles.

Ex : le probénécide s'oppose à la sécrétion de la pénicilline (d'où sa rétention dans l'organisme).

## Chapitre V. Toxicité des xénobiotiques

### 1. Définition de la Toxicologie

C'est la science qui s'occupe des toxiques (poisons): description, mode d'action, recherche et traitement. La toxicologie est l'affaire des: Biologistes, Chimistes, Médecins; Juristes; Douaniers; policiers

### 2. Définition du toxique

Toute substance solide liquide ou gaz qui après pénétration dans l'organisme (quelque que soit la voie d'administration), à une dose relativement élevée, en une ou plusieurs fois très rapprochées (Toxicité aiguë ou subaiguë) ou par petites doses longtemps répétées (Toxicité à long terme ou chronique) provoque des troubles d'une ou plusieurs fonctions, troubles pouvant aller jusqu'à la mort.

### 3. Définition des intoxications

Les intoxications sont des maladies provoquées par l'accumulation d'une substance toxique dans l'organisme. Au cours d'une intoxication et quelque soit le mode de pénétration , accidentellement ou dans un but suicidaire et quelque soit la nature de la substance toxique (solide ou liquide). il se produira deux manifestations conjointes :

- Une action de l'organisme sur le toxique (phase toxicocinétique)
  - Un effet du toxique sur l'organisme (phase toxicodynamique)
- Les intoxications sont d'origine: CRIMINELS, SUICIDAIRES ou ACCIDENTELS

### 4. Types d'intoxications

#### 4.1. Intoxications médicamenteuses

Un médicament est utilisé à des fins thérapeutiques or on constate l'apparition d'effets toxiques suite à l'augmentation des doses; donc c'est le rapport (efficacité/toxicité) qui détermine le risque de chaque substance médicamenteuse.

- **les antalgiques et les anti-inflammatoires** non stéroïdiens (AINS): ulcérogène; et toxiques sur la respiration
- **Les antibiotiques:** allergie et toxicité hématologiques
- **Les digitaliques, Les anticoagulants, les antiepileptiques et les anticancéreux** qui ont un index thérapeutique très bas

De multiples plantes contiennent des principes actifs à haute activité pharmacodynamique qu'on utilise à doses convenables comme médicaments et qui à doses plus fortes sont des toxiques. Leur toxicité est naturellement identique au surdosage médicamenteux

correspondant. C'est le cas de l'Aconit, la Belladone, le Colchique, le Curare, la Digitale, l'Ergot, la Fève de calabare.

#### 4.2. Les intoxications alimentaires

Elles peuvent être provoquées par les aliments animaux ou végétaux toxiques par nature (certaines variétés de moules, certains poissons et divers champignons) ou par des aliments devenus toxiques (aliments infectés par des germes, soit contaminés par des additifs) ou suite à des allergies alimentaires.

- **Les aliments naturellement toxiques:** l'effet se manifeste chez l'ensemble des consommateurs. Les champignons de type *amanite phalloïdes*, destruction des hépatocytes dans l'espace de 6 à 12heures. Certains espaces de moules ; les cyanures, les alcaloïdes.
- **Les aliments contaminés (transformés):** suite à la transformation d'un aliment normal en aliment毒ique par contamination par des germes pathogènes, par des additifs alimentaires (colorants ,conservateurs, ...) ou transformation des protéines en ptomaines hautement toxiques.
- **Les allergies alimentaires :** seuls certains individus sont sensibles ou allergiques à certains aliments (oeufs, chocolat, poissons,...)

**4.3. Les intoxications professionnelles :** les ouvriers travaillant dans les industries sont souvent exposés aux effets des vapeurs et des poussières toxiques. Il est apparu ainsi toute une série de maladies nouvelles dites les maladies professionnelles comme le manganisme, la silicose, la cadmiose, le saturnisme etc...

**4.4. Les intoxications par les produits chimiques :** apparaît suite de l'exposition à des agents chimiques toxiques (rejets chimiques des usines, les déchets radioactifs, les produits cancérogènes pétroliers, les pesticides, les métaux lourds, les déchets agricoles, les produits hospitaliers, les produits cosmétiques et autres).

##### 4.4.1. Les pesticides :

- **Définition des pesticides :**

Ce sont des produits obtenus le plus souvent par synthèse chimique et dont les propriétés toxiques permettent de lutter contre les ravageurs qui portent atteinte aux ressources végétales ou animales, nécessaires à l'alimentation humaine. Les pesticides utilisés principalement pour la protection des végétaux, appelés produits phytosanitaires se distinguent d'autres pesticides appelés *biocides*.

- **Classification des pesticides :**

Selon la cible ou la nature de l'espèce nuisible que l'on veut contrôler, les produits phytosanitaires sont classés en herbicides, insecticides (contre les insectes), fongicides, nématocides (contre les vers), rodenticides (contre les taupes et les rongeurs) ou corvicides (contre les oiseaux ravageurs).

- **Toxicité aigue des pesticides:**

Les effets aigus des pesticides chez l'homme, c'est-à-dire suite à une exposition importante et unique, des brûlures chimiques au niveau des yeux, de lésions cutanées, de troubles hépatiques, de troubles digestifs et respiratoires et encore plus fréquemment d'effets neurotoxiques.

- **Toxicité chronique des pesticides:**

Chez les agriculteurs, il a été remarqué que la mortalité et l'incidence de certains types de cancer ont augmenté :

- **cancers** des lèvres, de l'ovaire, du cerveau et de la plupart des cancers des systèmes hématopoïétiques, cancer de l'estomac et de la prostate).
- **stérilité masculine**, avortement spontanés et certaines malformations fœtales.
- **troubles neuropsychologiques** et neurocomportementaux en particulier des syndromes dépressifs et la maladie de Parkinson.

#### 4.4.2. Les métaux lourds :

Un métal est dit « lourd » lorsque sa densité est supérieure à  $5 \text{ g/cm}^3$ . Plusieurs de ces métaux sont essentiels pour le bon fonctionnement des organismes vivants, animaux ou végétaux : le fer, le cuivre, le manganèse...etc. Ces éléments peuvent être toxiques quand ils sont en excès. Les métaux toxiques sont nombreux mais on peut citer surtout l'arsenic, le cadmium, le plomb et le mercure. Ils ont des impacts sur l'homme et les animaux.

**Le plomb :** Le plomb peut provenir de sources naturelles comme les volcans. Du plomb peut aussi être rejeté dans l'environnement par diverses activités humaines, la production de piles et de batteries, et le traitement des eaux usées. Le saturnisme désigne l'ensemble des manifestations de l'intoxication par le plomb. Il est responsable d'atteintes neurologiques, les effets neurotoxiques pouvant aller jusqu'à la mort.

**Le cadmium :** la plus grande partie du cadmium provient de sources locales comme l'altération naturelle des roches et la combustion des déchets et de combustibles. La fumée de cigarette est la plus grande source de cadmium pour les humains. L'exposition à long terme à de faibles doses de cadmium peut entraîner une atteinte rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale grave.

**L'arsenic :** l'arsenic et ses dérivés sont employés dans la fabrication de céramique, traitement du bois sous pression...etc. La source essentielle d'exposition est l'alimentation

qui en contient moins de 1 mg/Kg, mais la concentration peut atteindre 5 mg/Kg dans les coquillages et les poissons.

**Le mercure :** La plus grande partie de mercure présent dans l'environnement provient des volcans, de l'altération des roches et des incendies de forets. Il se combine avec d'autres métaux pour former des alliages appelés *amalgames*. On l'emploie dans la fabrication de thermomètres, pompes à vide. L'intoxication par le mercure, est caractérisée par des lésions des centres nerveux se traduisant par des tremblements, une salivation excessive, des troubles psychiques...etc.

## **5. Les différents types de toxicité :**

**A - Toxicité aigue:** C'est la toxicité d'une substance qui, absorbée par un individu à une dose élevée provoque des troubles immédiats.

**B- Toxicité sub-aigue:** c'est la toxicité qui apparaît dans un interval de temps compris entre 3jours et 6mois pour l'homme (1mois chez le rat) après pénétration du toxique en une seul dose ou plusieurs doses répétées.

**C-Toxicité chronique:** c'est la toxicité qui apparaît à long terme après pénétration d'une substance toxique en plusieurs doses faibles mais répétées après 6 mois chez l'homme et après 1mois chez le rat.

## **Méthodes d'évaluation de la toxicité :**

**1- évaluation de la toxicité aigue :** Les paramètres exprimant les risques d'une toxicité aigue sont :

- DL50 ou dose létale 50(CL50, IC50)
- Test d'innocuité
- Recherche des pyrogènes
- Tolérance Dermato-Muqueuse
- Tolérance Ophtalmologique

**A. Evaluation de la DL50 :** C'est la quantité de substance exprimée en mg/Kg (ou en g/Kg) capable de tuer 50% des animaux d'expérience, dans des conditions très précises. Il existe plusieurs méthodes d'évaluations de la DL50 :

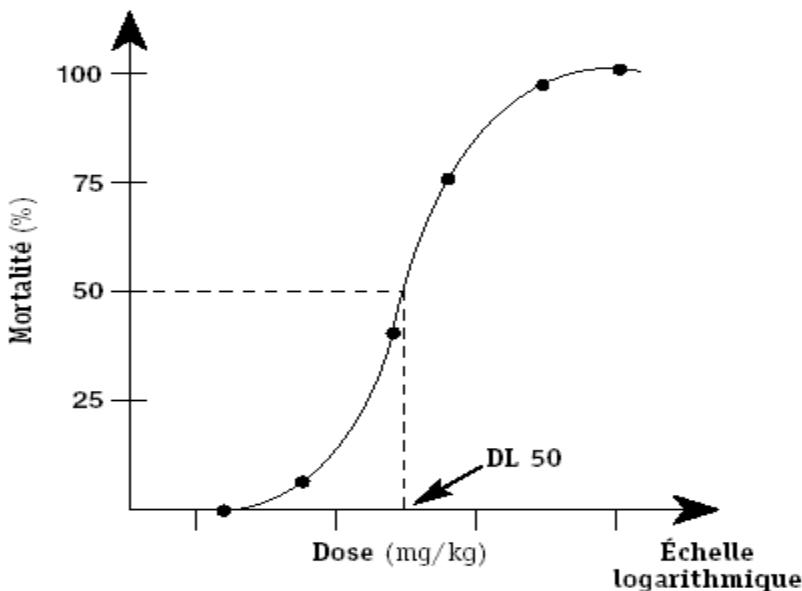


Figure. Détermination de la dose létale 50 (DL 50)

**Les animaux de laboratoires:** Pour l'étude d'une éventuelle toxicité d'une substance il est utile de choisir l'animal susceptible de reproduire les effets, à craindre chez l'homme,

- animaux de laboratoire (rat, lapin, chien...)
- animaux terrestres (volaille, ver de terre..)
- animaux marins (poisson, grenouille)
- animaux aériens ou volants (oiseau, insectes...)

**La mise en quarantaine:** Ce sont des délais d'attente après un arrivage d'animaux avant leur utilisation : Souris: 5 à 15 jours ; Rat : 5 à 15 jours ; Hamster: 5 à 15 jours ; Lapin : 20 à 30 jours, Chien: 20 à 30 jours, Chat: 20 à 30 jours, Primates : 40 à 60 jours

**B. Test d'innocuité :** il est très utilisé en industrie pharmaceutique, en cosmétologie et en agroalimentaire pour la mise en évidence de la présence ou l'absence d'une toxicité anormale. Tout essai ou ensemble d'essai permettant de relever par des méthodes biologiques, la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée après l'administration d'une substance en une seule dose égale la DMT=dose maximale tolérée, la durée d'observation est de 72heures. Après on fait une exploration de tout les organes (système nerveux, poumons, cœur, tube digestif, foie, rein, peau,..)

**C. Test des pyrogènes :** les pyrogènes sont des toxines bactériens à l'origine d'une augmentation de la température de l'organisme. il est réalisé chez le lapin (*in vivo*) pour vérifier que les solutés injectables sont contaminées ou non (Apyrogènes) ; on injecte le médicament à tester

à une égale à 5 ml/kg au niveau de la veine marginale de l'oreille du lapin, et on suit ensuite l'augmentation de température rectale. In vitro, le test de LAL est utilisé ; il est réalisé en utilisant un réactif préparé à partir des amoebocytes et qui réagissent avec les endotoxines: test d'agglutination.

**D. Test de tolérance cutanée :** application de la substance sur la peau rasée et observation 24 à 48 heures après les variations : rougeur, ulcérations, inflammation, prurit.

**E. Test de tolérance ophtalmologique :** après application d'une goutte dans l'œil on fait des observations sur la muqueuse oculaire et on compte le nombre de fermetures et ouverture de l'œil par minute chez le traité par rapport au témoin.

## 2. Evaluation de la toxicité subaigüe et chronique :

- L'épreuve de toxicité subaigüe est conduite sur une durée moyenne de 7 à 15 jours en fonction de la demi-vie de la substance.
- Pour la toxicité chronique : la durée d'observation peut aller jusqu'à deux ans ( en fonction de la posologie : une dose par jour, la durée d'étude est de 28 jours ; plusieurs doses par semaines, la durée peut aller jusqu'à trois mois ...).
- La dose étudiée correspond à la DL<sub>0</sub> ou DMT (dose maximale tolérée) ou à la dose thérapeutique humaine.

**Les examens à effectuer sont :** Examens cliniques, Examens de laboratoire, Examens anatomo-pathologiques, mortalité et évolution pondérale des organes.

1- *Le Comportement:* Mobilité de l'animal, Qualité de la salivation et du transit intestinal, Etat des muqueuses; ictere, pâleur ; Température corporelle.

2- *La Croissance Pondérale :* Courbe de poids, Consommation de Nourriture, et d'eau.

3- *Examens de laboratoire :* paramètres d'explorations spécifiques pour chaque organe:

Fonction rénale : Clairance Créatinine, Urée sanguine

Fonction hépatique : TGO, TGP, Phosphatases, Bilirubine, ..

Hématologie : FNS, VS, TP,...