



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
université d'Oran des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf USTO-MB

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département du Vivant et de L'environnement

Polycopie de cours de Pharmacotoxicologie

A l'usage des étudiants de 3ème Année Licence

TOXICOLOGIE

Présentée par : Dr. TERBECHE Ryme

2021-2022

Préambule

Le cours de pharmacotoxicologie est destiné aux étudiants de troisième année Licence, spécialité Toxicologie. C'est une introduction générale aux bases de la pharmacologie et de la toxicologie

La pharmacotoxicologie englobe la pharmacologie et la toxicologie. La pharmacologie est une science qui étudie les interactions biologiques du médicament, sa posologie et ses indications thérapeutiques. Selon l'OMS, le médicament est toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré.

Quand à la toxicologie, elle étudie les poisons, leur détection et leurs effets. Un poison est une substance toxique, lorsqu'il pénètre dans l'organisme, par n'importe quelle voie et quelque soit sa dose, provoque des troubles d'une ou de plusieurs fonctions vitales pouvant entraîner la mort.

L'objectif du cours est de comprendre le mécanisme d'action des médicaments et d'expliquer leurs effets thérapeutiques en particulier, seront abordées les notions de cible thérapeutique, de pharmacodynamie et les concepts de base de pharmacocinétique.

Contenu de la matière :

I.Introduction

- Généralité sur les médicaments
- Origine et nature des médicaments

II. Principaux groupes des substances actives

- Antibiotiques
- Antiseptiques
- Hormones
- Vitamines
- Médiateurs chimiques

III. Pharmacocinétique

- Voies d'absorption
- Distribution, paramètres pharmacocinétiques
- Biotransformation

– Élimination

IV. Pharmacodynamique

- Notion de récepteurs
- Fixation des médicaments sur les récepteurs biologiques
- Interaction médicamenteuses aux niveaux des récepteurs
- Allergie provoquée par l'hypersensibilité aux médicaments, détermination génétique de l'idiosyncrasie aux médicaments

V. Toxicité des médicaments

- Les bases chimiques de la toxicité : notions de réactivité chimiques, cibles biochimiques
- Les bases biologiques de l'adaptation aux toxiques et notions de stress
- Sources et voies d'exposition
- Concepts de danger et de risque
- Notions de seuil, dose, efficacité, toxicité
- Principaux modes d'action toxique : réactifs électrophiles, liaisons covalentes, stress oxydant, perturbations calcique et métaboliques, interactions avec récepteurs, inflammation et immunité.
- Principaux end point de toxicité médicamenteuse : toxicité aiguë, irritation, allergie, Chronique, génotoxicité, cancérototoxicité reprotoxicité (fertilité et développement).

VI. Pharmacologie

- Système nerveux végétatif et périphérique
- Cardiovasculaire et rénale
- Système nerveux central
- Gastro-intestinal
- Antianémique
- Anticancéreux

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : Introduction à la pharmacologie

1.	Introduction	1
2.	La pharmacologie	1
3.	Relation entre la pharmacologie et les autres disciplines	1
4.	Les différentes branches de la pharmacologie	2
5.	Biopharmaceutique	5
6.	Le médicament	5
6.1	Définition	8
6.2	Les fonctions du médicament	8
6.3	Origine des médicaments.....8	8
6.4	Catégorie des médicaments	8
6.5	Dénomination des médicaments	10

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

1.	Excipient à effet notoire	12
2.	Voies d'administration des médicaments	12
3.	Avantages et inconvénient des voies d'administration	22

CHAPITRE III : PRINCIPAUX GROUPES DES SUBSTANCES ACTIVES

1.	Les Antibiotiques	23
2.	Les Antiseptiques	30
3.	Les Hormones	32
4.	Les Vitamines	35
5.	Les Médiateurs chimiques	37

CHAPITRE IV : PHARMACOCINETIQUE, PHARMACODYNAMIQUE et INTRACTIONS MEDICAMENTEUSES

1	Pharmacocinétique	38
1.1	Absorption	38
1.2	Distribution	43
1.3	Métabolisme	44
1.4	Elimination	46
2.	Pharmacodynamique	49
2.1	Récepteurs	49
2.2	Cible moléculaire	49
2.3	Notion de Ligand	50
3.	Interaction médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique	52
4.	Interaction médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique	52

CHAPITRE V : La toxicité des médicaments

1.	Définition de la Toxicologie	59
2.	Toxique	59
3.	Xénobiotique	59
4.	Origine des Xénobiotiques	59
5.	Modulation des effets toxiques	60
6.	Les phases du processus d'intoxication	60

7.	Les facteurs qui confèrent une toxicité un médicament	61
8.	Différentes catégories d'intoxications Action toxique sur les biomolécules	63
9.	Les principaux End point de toxicité médicamenteuse	65

CHAPITRE VI : PHARMACOLOGIE

1.	Les Anticancéreux	71
2.	Les Antianémiques	82

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des figures :

Figure 1 : les secteurs de la pharmacologie

Figure 2 : pharmacocinétique et pharmacodynamique

Figure 3 : les étapes de la genèse d'un effet

Figure 4 : les étapes de la pharmacocinétique

Figure 5: La classification des voies d'administration des médicaments

Figure 6: Les principales voies d'administration des médicaments

Figure 7 : Libération et absorption du PA dans la voie orale

Figure 8 : Impact du pH sur la solubilisation et l'ionisation

Figure 9 : Effet de 1^{er} passage hépatique du médicament

Figure 10 : Cycle entérohépatique

Figure 11 : La voie buccale

Figure 12 : Formes galéniques de la voie parentérale

Figure 13 : Schéma global des différentes voies d'administration des médicaments

Figure 14 : Observation macroscopique et microscopique d'un *Penicillium*

Figure 15 : Mécanismes d'action des antibiotiques

Figure 16 : Structure chimique des β -lactames

Figure 17 : Structure chimique de la Polymyxine

Figure 18 : Structure chimique de l'énoxacine

Figure 19 : Structure chimique des tétracyclines

Figure 20 : Synthèse des dérivés de l'acide arachidonique et mode d'action des corticoïdes et des A.I.N.S

Figure 21 : Récepteurs de l'histamine

Figure 22 : Etape de la dissolution du PA

Figure 23 : Passage du PA dans le sang

Figure 24 : La phagocytose et la pinocytose

Figure 25 : Interactions pharmacodynamiques

Figure 26 : Interactions pharmacodynamiques Antagonisme

Figure 27 : Interactions pharmacodynamiques Synergie additive

Figure 28 : Interactions pharmacodynamiques Synergie potentialisatrice

Figure 29 : Toxicocinétique/Toxicodynamie

Figure 30 : Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme

Figure 31 : Les principaux End point de toxicité médicamenteuse

Figure 32: Allergie et Allergène

Figure 33 : Allergie médicamenteuse

Liste des tableaux :

Tableau 1 : les avantages et les inconvénients des différentes voies d'administration des médicaments

Tableau 2 : Le spectre d'activité des ATS

Tableau 3 : présentant quelques médiateurs chimiques

Tableau 4 : exemples de risque en cas d'interaction de médicaments anticancéreux avec d'autres médicaments

Chapitre 1 : Introduction à la pharmacologie

Chapitre 1 : Introduction à la pharmacologie

1. Introduction

Les civilisations ancienne utilisaient un mélange de magie, de religion et de drogues pour traiter les maladies et attribuaient souvent à ces drogues un pouvoir magique.

Dans l'antiquité, la plupart des médicaments provenaient de plantes et de fragments ou de liquides d'animaux.

La connaissance des drogues a crû parallèlement à celle des fonctions du corps (anatomie, physiologie, biochimie) et de la chimie.

Les médicaments modernes sont développés en association par les structures universitaires et industrielles.

2. La pharmacologie

D'un point de vue étymologique, le mot pharmacologie vient du grec **pharmakon** qui désigne le médicament. Elle étudie les effets des produits biologiquement actifs sur l'organisme et la façon dont il réagit à eux.

C'est la science des médicaments, la science des «drogues» (le mot «drogue» étant pris dans le sens large de «toute substance chimique biologiquement active»).

Objectifs:

- La mise au point, la caractérisation, l'évaluation des nouveaux médicaments (c.à.d. la quantification de l'activité) et la comparaison avec ceux existants;
- Etablissement de règles fournissant la base d'une utilisation médicale rationnelle, efficace et sûre : la posologie, le mode d'administration, les indications cliniques, les contre-indications et les précautions d'emploi.

3. Relation entre la pharmacologie et les autres disciplines

La pharmacologie est en relation avec toutes les branches du savoir qui concernent le soin à l'homme et l'animal malades, c'est-à-dire:

- Les disciplines scientifiques diverses comme les mathématiques, la physique, la chimie, la botanique, et plus particulièrement certaines disciplines du fait des applications pharmacologiques: la physiologie, la toxicologie clinique et biologique, les biomathématiques;
- La pharmacie et toutes les disciplines, médicales et chirurgicales y compris l'art dentaire et l'art vétérinaire.

4. Les différentes branches de la pharmacologie

La pharmacologie est une discipline très vaste, qui présente différents secteurs ou branches qui s'intriquent entre elles; les principales sont les suivantes:

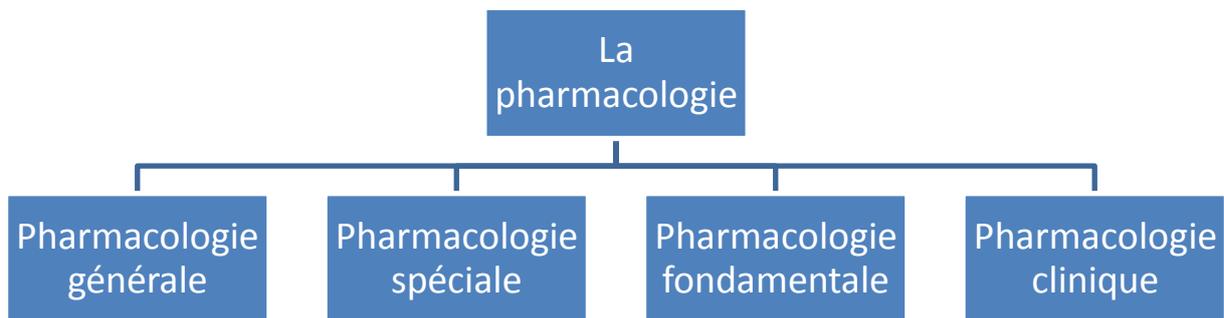


Figure 1 :

4.1. La pharmacologie générale: elle s'intéresse aux modalités de prescription et d'administration des médicaments ;

a. **La pharmacodynamie (PD)** : elle décrit ce que le médicament fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent (l'interaction récepteur/substance active). 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 pharmacologique.

b. **La pharmacocinétique** : A pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre phases, se déroulant simultanément :

- L'absorption;

- La distribution;
- Le métabolisme;
- L'élimination.

RQ: La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'une substance active apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et la forme galénique, et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

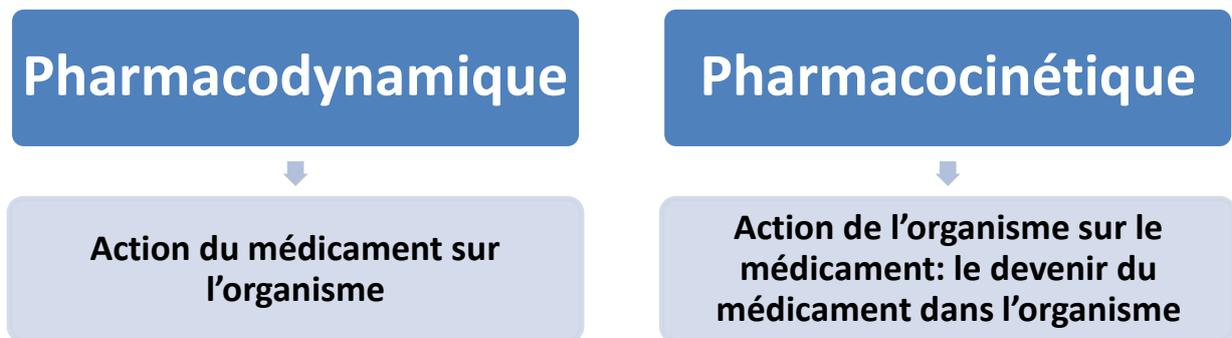


Figure 2 :

c. **La pharmacovigilance** : C'est l'étude des méthodes de détection et de prévention des effets indésirables.

- **Effet indésirable:** une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.
- **Effet indésirable grave:** un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

4.2. La pharmacologie spéciale: C'est l'étude des médicaments regroupés par «classes»; il peut s'agir, en fonction d'un critère de simple commodité, d'un:

- **Classement physiologique:** Diurétiques, anticoagulants, parasympholytiques, bêta-bloqueurs.

- **Classement par spectre d'action:** Antibiotiques, contraceptifs oraux.
- **Classement par affinité thérapeutique:** Antipaludiques, anti staphylococciques, anti-ulcéreux, anticancéreux.
- **Classement par structure chimique:** Benzodiazépines, tétracyclines, phénothiazines.

4.3. La pharmacologie fondamentale: Elle utilise les méthodes de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire (analyse des sites de liaisons, régulation des transcriptions au niveau nucléaire, contrôle de la mitose ou de la mort cellulaire programmée), ce qu'on appelle **la thérapie ciblée**.

Par ex, la pharmacogénétique : est l'étude de l'influence du profil génétique sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux. Elle étudie les perturbations génétiques sur la dynamique et la cinétique du médicament surtout sur la phase de métabolisme.

4.4. La pharmacologie clinique: C'est d'abord l'étude des effets des médicaments chez l'homme dans le cadre rigoureusement organisé des protocoles d'investigation et d'évaluation d'une substance destinée à devenir un médicament nouveau: elle concerne alors les différentes étapes de l'essai clinique du médicament en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou **AMM**.

C'est ensuite l'étude continue du médicament chez l'homme tout au long de sa carrière et l'application de l'expérience acquise à son bon usage et à **la personnalisation du traitement**, pour un patient donné, avec le meilleur résultat et le risque le plus réduit d'effets indésirables.

4.5. Les autres divisions:

a. La pharmaco-thérapeutique ou la pharmacothérapie: Ou plus simplement la thérapeutique, est l'emploi des médicaments pour traiter les maladies, par exemple:

- Tuer les parasites;
- Atténuer les symptômes, tels que la douleur ou la fièvre;

- Remplacer des substances absentes, ou présentes en quantité insuffisante, telle que l'insuline chez les patients atteints de diabète de type I.

Il est certain que la connaissance de la pharmacologie est essentielle pour l'usage rationnel des médicaments. La connaissance de la maladie et de sa pathologie est également nécessaire.

b. La pharmaco-épidémiologie: La pharmaco-épidémiologie examine à la fois le bénéfice et les effets indésirables d'un médicament sur de grands nombres d'individus (grandes populations), par exemple:

- L'étude de l'effet exercé par le large emploi des antibiotiques dans une communauté, sur le type de pneumonies qui s'y développent;
- L'efficacité des médicaments pour modifier le taux de mortalité.

c. La pharmaco-économie: C'est l'étude du prix des médicaments prenant en compte:

- Le coût financier de la maladie considérée;
- Le coût financier global du développement de la fabrication et la diffusion commerciale du médicament.

d. La pharmacotoxicologie: Elle étudie les effets nuisibles des produits chimiques sur les humains, les animaux, ou les plantes, y compris les produits employés comme médicaments ou comme pesticides.

5. Les étapes de la genèse d'un effet: Biopharmaceutique

La phase biopharmaceutique comporte les étapes de la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme. Pour une formulation destinée à la voie orale, elle se compose de deux phases successives: libération et dissolution. Elle précède la phase **pharmacocinétique**, qui décrit ce qui se passe une fois que le produit est prêt à pénétrer dans l'organisme.

5.1. La libération : Lors de l'administration par voie orale d'un **comprimé** par exemple, forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est sa libération. Elle diffère selon le type de **formulation**: pour un comprimé, elle se fait généralement par désintégration de la forme solide, suivie d'une désagrégation en particules de petite taille, pour faciliter la dissolution, qui est l'étape suivante. Pour une forme **gélule**, cette étape se résume à l'ouverture de la gélule. Dans le cas d'une forme **suspension** ou **solution** cette étape n'existe pas (pas d'excipient).

5.2. La dissolution : Pour traverser les **membranes biologiques** ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au site d'absorption. Lors de l'administration d'un comprimé par exemple, le tube digestif correspond au site d'absorption, à l'intérieur duquel le principe actif doit être solubilisé pour être absorbé.

Les étapes de la genèse d'un effet

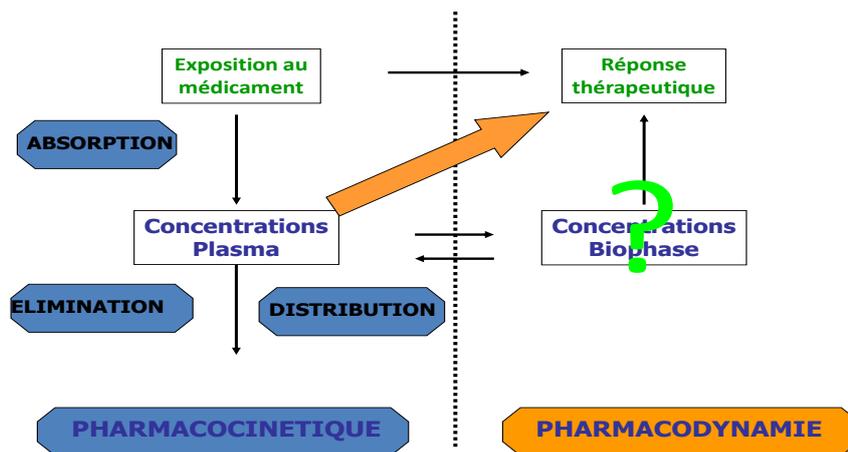


Figure 3 :

6. Les étapes de la pharmacocinétique

6.1. Absorption : Etapes du devenir qui conduisent le produit administré de son site d'administration jusqu'à la circulation générale.

6.2. Distribution : Répartition du produit administré dans l'organisme à partir de la circulation générale.

6.3. Métabolisme : Ensemble des processus qui modifient les structures chimiques des composés administrés essentiellement : **biotransformations hépatiques.**

6.4. Elimination : Ensemble des processus qui permettent aux composés administrés de quitter l'organisme :

- Excrétion : urinaire, biliaire, salivaire, dans le lait, etc.
- Métabolisation.

Paramètres pharmacocinétiques

Etapes	Paramètres PK
1 - Absorption	1 - Biodisponibilité
2 - Distribution	2 - Volume de distribution, % de liaison aux protéines plasmatiques
3 - Métabolisme	3 - Clairance
4 - Excrétion/Élimination	4 – Temps de demi-vie

Figure 3 :

*MEDICAMENTS

1. Définition

On entend par médicament toute substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés **curatives**, **préventives** à l'égard des maladies humaines...ainsi que tout produit administrée à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic médical** ou de restaurer, **corriger** ou **modifier** des fonctions organiques.

2. Les fonctions des médicaments

- **Fonction thérapeutique:** c'est la plus habituelle ; elle peut être :
 - préventive: (vaccination, contraceptif...)
 - curative:
 - Etiologique : le médicament s'attaque à la cause de la maladie ;
 - Substitutive : il apporte l'élément manquant à l'organisme ;
 - Symptomatique: il s'attaque seulement aux manifestations cliniques de la maladie, sans pouvoir en traiter la cause.
- **Fonction diagnostique:** il peut s'agir d'opacifiants radiologiques, de traceurs, utilisés pour des explorations fonctionnelles.

3. Origine

3.1. Végétale: L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. on utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent. Plante entière ou parties de plantes, généralement utilisées sous forme de tisanes:

- Menthe (feuille) : sédative
- Bourdaine (écorce) : laxatif
- Eucalyptus (feuille) : antiseptique
- Réglisse (racine) : diurétique

Produits d'extraction de plantes : Obtenir ces produits nécessite d'utiliser des méthodes pour les extraire de la plante, les isoler puis les purifier.

- Alcaloïdes : Substances organiques azotées comme :
 - 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
- Hétérosides comme la digitaline extraite de la feuille de digitale..

3.2. Animale: Hormones Ex: l'insuline, enzymes Ex: alpha-amylase, extraits de sang humain. Ex: fibrinogène.

3.3. Synthétique: C'est la principale source de production des médicaments modernes.

- Soit par synthèse totale, exemple: ACIDE ACETYL SALICYLIQUE, CHLORAMPHENICOL.
- Soit par hémi-synthèse : d'origine naturelle qui subit des transformations: molécule efficace, exple: certaines pénicillines

3.4. Biogénétique: On utilisant les méthodes de "génie génétique", on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain. Ex :

- Des hormones (hormone de croissance, l'insuline) ;
- Des facteurs de croissance hématopoïétiques ;

3.5. Microbiologique : Il s'agit essentiellement de :

- Vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus. Ex: Vaccin BCG (contre la tuberculose), vaccin antigrippal ;
- Certains antibiotiques comme la pénicilline, obtenue à partir de la culture de champignon du genre Pénicillium ;

3.6. Minérale: Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments (Eau, Talc, Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium).

Ex de médicament à base d'argile : Simiticone (Smecta*).

4. Catégorie des médicaments

Les médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories :

- 4.1. Médicaments officinaux:** sont les médicaments que le pharmacien doit détenir dans son officine, et dont les caractéristiques sont décrites dans un livre qui a force de loi, la pharmacopée européenne, autrefois appelé : codex.
- 4.2. Médicaments magistraux:** il s'agit de médicaments destinés à un seul malade, dont la composition est indiquée par le médecin et qui sont préparés extemporanément (pas de préparation à l'avance) par le pharmacien.
- 4.3. Les préparations hospitalières:** Elles correspondent à des médicaments préparés sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Ces médicaments sont préparés dans la pharmacie de l'établissement de santé et sont uniquement destinés à être délivrés dans cet établissement à un ou plusieurs malades, qu'ils soient hospitalisés ou non, exemple: les **anticancéreux**.

5. Dénomination des médicaments

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

- 5.1. La dénomination scientifique ou chimique :** répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne.
Ex : Acide acétyl salicylique ;
- 5.2. La dénomination commune internationale (DCI) :** attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS).
Ex : Aspirine ;
- 5.3. La dénomination commerciale ou spéciale :** (Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules.
Ex : CATALGINE® .

6. Prescription des médicaments

Prescrire un médicament est un acte médical qui consiste en la rédaction d'une ordonnance, indispensable et obligatoire à la délivrance par le pharmacien de médicaments contenant des substances vénéneuses :

- Liste I (ancien tableau A) = Médicaments toxiques
- Liste II (ancien tableau C) = Médicaments dangereux
- Liste III Stupéfiants (ancien tableau B) = Médicaments toxicomanogènes

L'ordonnance doit être écrite lisiblement et doit être établie sur papier à en-tête précisant le nom et l'adresse du médecin.

Elle doit comporter : la date, le nom, le sexe et l'âge du patient, les noms des médicaments, la posologie, le mode d'administration, la durée de traitement pour chaque médicament et la signature du médecin.

Chapitre 2 : Les différentes Voies d'administration des médicaments

Chapitre 2 : Les différentes Voies d'administration des médicaments

1. Introduction

Un médicament est un mélange de substance qui contient un principe actif mélangé avec des excipients, Les excipients permettent d'administrer le médicament, ils vont également conditionner le médicament. En principe, ils n'ont pas d'activité propre.

Médicament va s'attribuer soit au principe actif seul ou le mélange du principe actif et des excipients.

La galénique est la science et l'art de conserver et de présenter les médicaments, de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration, avec la garantie d'un dosage précis, d'une stabilité satisfaisante et d'une utilisation simple permettant l'observance d'un traitement...

Excipient à effet notoire :

- Acide benzoïque → peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau né.
- Ethanol → dangereux chez les personnes souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.
- Sulfites → réactions allergiques, bronchospasmes.

2. Voies d'administration des médicaments

- Voies sans effraction :
 - Voies entérales : voie orale, voie sublinguale, voie rectale
 - Voies locales (œil, oreille, peau, ...)
- Voies avec effraction :

- Voies parentérales voie veineuse, voie musculaire, voie sous cutanée, voies locales (articulaire, thécale (une injection intrathécale est une injection qui se fait à l'intérieur d'une enveloppe de protection)).

Explication : Très globalement, on a l'habitude de séparer les voies d'entrée des médicaments qui ne touchent pas à l'intégrité des barrières de l'organisme, qui empruntent des cheminements ne nécessitant pas d'effraction et celles qui inversement traverse les frontières naturelles délimitant l'individu au moyen d'une effraction de la barrière naturelle constituée par la peau, les muqueuses.

Les voies sans effractions concernent essentiellement les différents étages du tube digestif et vont utiliser les capacités d'absorption de ce dernier.

La voie la plus utilisée concerne le passage à travers la muqueuse gastro-intestinale qui est normalement le lieu de résorption des substances nutritives de l'alimentation et qui dispose d'équipements enzymatiques orientés dans ce sens. Il s'agit d'une muqueuse, donc d'un tissu vascularisé, de très grande surface si l'on tient compte des replis villositaires,

D'autres zones du tube digestif sont également utilisées et présentent des propriétés spécifiques, qu'il s'agisse de l'extrémité orale ou de l'extrémité anale,

Dans tous les cas, le passage médicamenteux se fera sans effraction,

A coté du tube digestif, la surface cutanée représente une zone de grande dimension et qui est aussi perméable à un certain nombre de substances,

Cette perméabilité est sélective mais bien réelle et les progrès récents de la galénique ont permis de l'utiliser de façon tout à fait intéressante,

La voie pulmonaire est naturellement ouverte aux substances gazeuses et volatiles, elle est utilisée depuis très longtemps, dans le cadre de pratiques différents, en particulier pour l'absorption des composants de la fumée de tabac...

Lors de l'opportunité de pratiquer des soins médicamenteux dans des zones locales facilement accessibles, des voies directes, dites locales ont pu être utilisées, voie cutanée lorsqu'il s'agit non plus d'utiliser la peau comme zone de transfert mais qu'il faut la traiter en tant qu'organe malade, voie oculaire aussi par exemple,

Dans tous ces cas, il s'agit de zones directement accessibles,

A coté de ces voies que l'on pourrait qualifier de naturelles, il est possible d'introduire de façon plus brutale et agressive des médicaments dans l'organisme en les déposant directement dans un tissu, une cavité après avoir rompu l'intégrité de l'enveloppe corporelle,

C'est le cas lorsqu'on dépose le médicament dans la profondeur du derme, dans une veine, dans un muscle,

C'est également le cas lorsqu'on dépose un médicament pour une zone très limitée, pour une action locale mais que cette zone n'est pas accessible normalement, cest par exemple le cas de l'administration intra-articulaire,

VOIES D'ADMINISTRATION: CLASSIFICATION

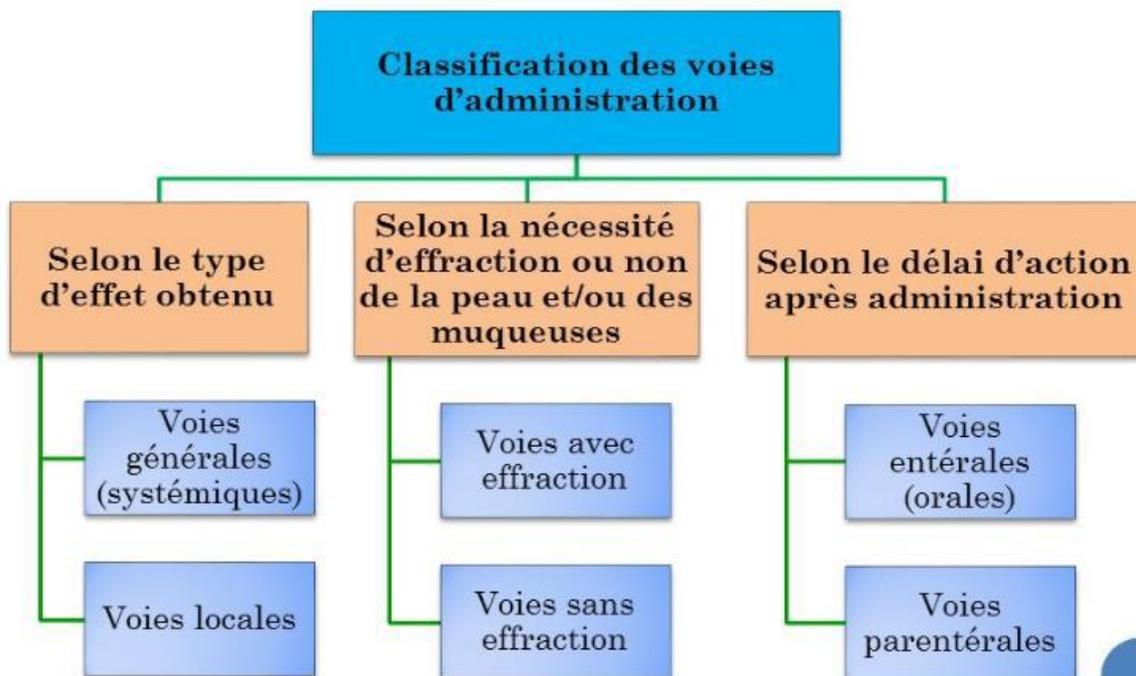


Figure 5: La classification des voies d'administration des médicaments

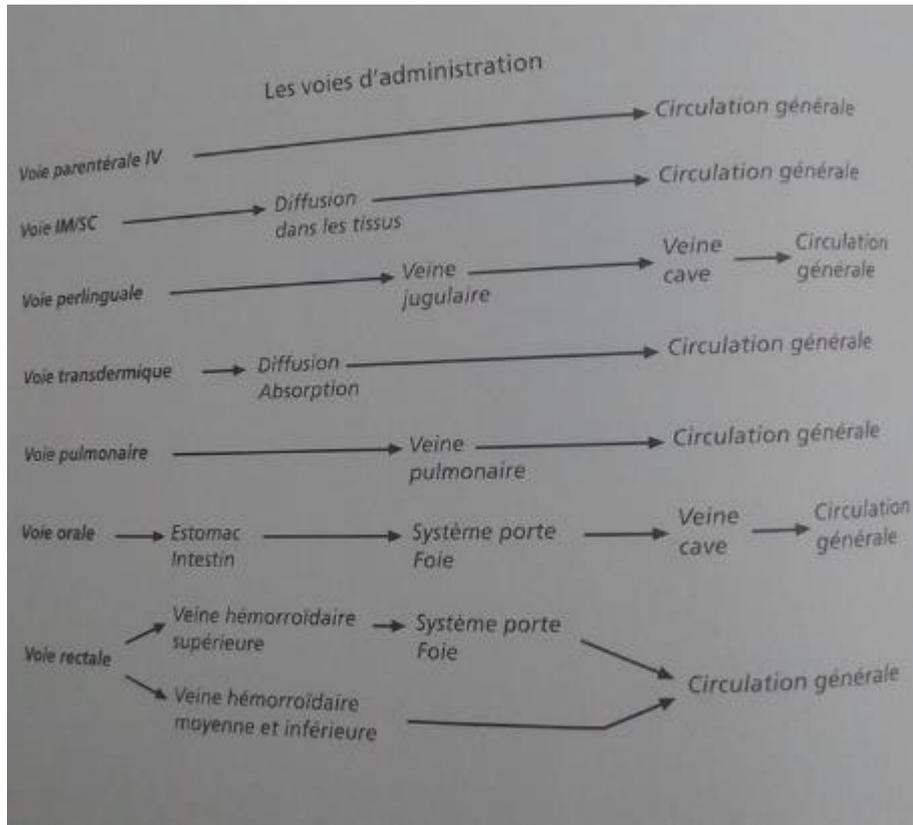


Figure 6: Les principales voies d'administration des médicaments

2.1. Formes orales : (la voie orale):

2.1.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

- Formes solides
 - Comprimé (classique, effervescent...)
 - Capsule
 - Gélule
 - Granule
 - Sachet
- Formes liquides
 - Sirop
 - Suspension
 - Ampoule buvable
 - Gouttes buvables
 - Emulsion

*l'Absorption par Voie orale: *Pour être absorbé un médicament doit être solubilisé :

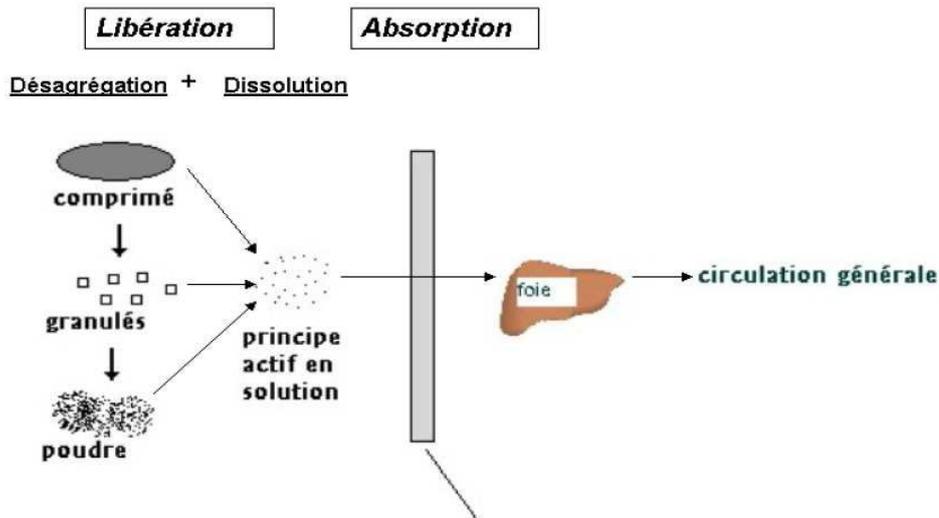


Figure 7 : Libération et absorption du PA dans la voie orale

**Galénique et forme Pharmaceutique:
Impact du pH : (solubilisation et ionisation)**

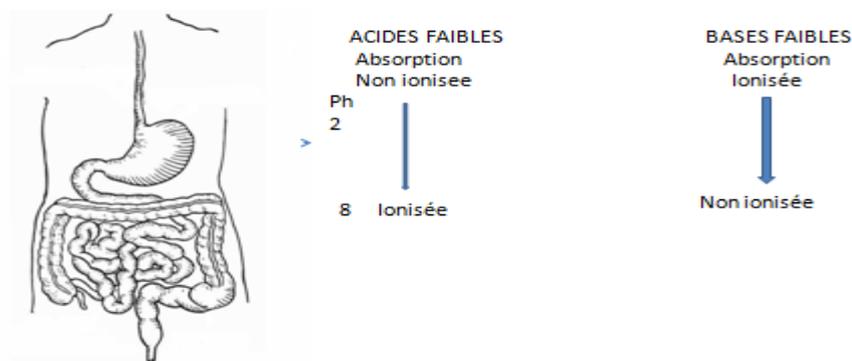


Figure 8 : Impact du pH sur la solubilisation et l'ionisation

- Forme non ionisé liposoluble passage à travers la membrane
- Forme ionisé hydrosoluble passage avec l'eau

2.1.2. Forme à libération différée : moment de libération différente forme conventionnelle :

a. Forme galénique gastro-résistantes :

- Protection dégradation acidité gastrique
- Protection de la muqueuse gastrique

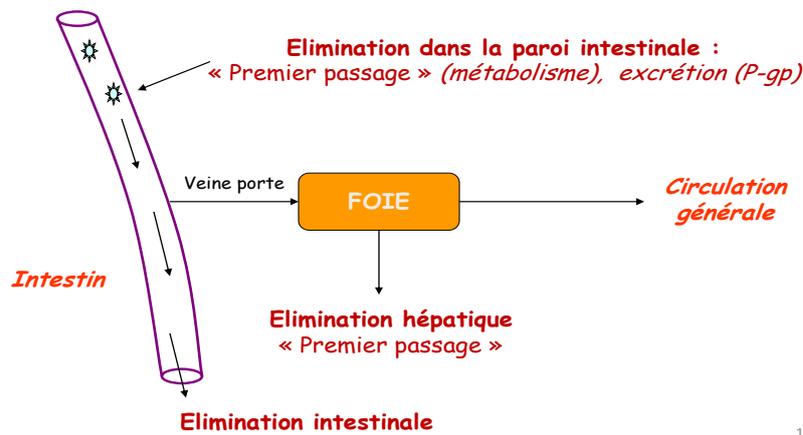
b. Forme à libération modifiée (LM)

c. Forme à libération prolongée (LP)

2.1.3. La voie entérale : orale : Premier passage hépatique :

- Existe pour la plupart des médicaments
- Captage du PA par les hépatocytes
 - Réaction enzymatique
- Quantité dans circulation sanguine diminuée

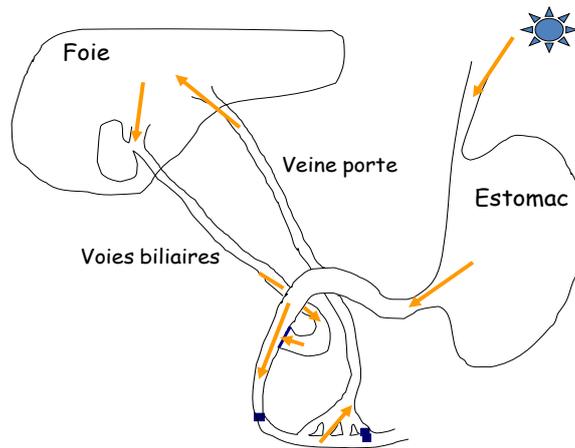
Effet de 1er passage



17

Figure 9 : Effet de 1^{er} passage hépatique du médicament

Cycle entérohépatique



18

Figure 10 : Cycle entérohépatique

2.1.4. Facteurs de variation de la cinétique d'absorption digestive :

- **Facteurs pathologiques :**
 - Maladies gastro-intestinales
 - Insuffisance cardiaque (⚡ flux sanguin)
 - Traitements (ex. morphine : interaction directe sur le PA dans la lumière du TD)
- **Alimentation :**
 - Viscosité du bol alimentaire
 - Modification du pH
 - Composition du repas (rôle des lipides)

2.2. La voie buccale : 2 types d'absorption :

- Voie sublinguale : PA sous la langue, richement vascularisée
- Voie perlinguale : PA absorbé par la muqueuse de la langue et l'intérieur des joues)



Figure 11 : La voie buccale

2.3. La voie rectale :

- Obtention d'un effet local
 - Constipation
 - Hémorroïdes
- Obtention d'un effet systémique
 - Fièvre
 - Prévention des convulsions chez l'enfant
- Formes pharmaceutiques
 - Suppositoires (action locale ou générale)
 - Pommade (action locale)
- Lavement (action locale ou générale)

2.4. La voie pulmonaire :

- Paroi de la muqueuse très mince ($< 1\mu\text{m}$)
- Surface d'échange importante (100 à 200 m²)
- Vascularisation et débit sanguin élevés \Rightarrow bonne voie de résorption

Exemples de dispositifs :

- Aérosol-doseur pressurisé
- Inhalateur à poudre sèche
- Nébuliseur

2.5. Voie cutanée : action peut être : locale, régionale, systémique

- Formes liquides : lotions, liniments (onguents, ...)
- Formes semi-épaisses : crèmes, pommade, gels,
- Dispositifs transdermiques : patches : support adhésif portant une compresse imprégnée d'un composé capable de pénétration

transcutanée, importante diffusion systémique, utilisé dans le cas du sevrage tabagique, antalgique, ...

2.6. Voie parentérale :

- **Différentes formes :**
 - Les solutions
 - Les émulsions
 - Les suspensions
 - Les formes solides (poudre injectables)
- **Différentes voies :**
 - Intraveineuse IV
 - Intramusculaire IM
 - Sous-cutanée SC



Figure 12 : Formes galéniques de la voie parentérale

En général :

Le choix de la forme galénique ca dépendre de la voie d'administration (VA) et de l'action attendue mais aussi des propriétés physicochimique du PA, mais du souhait d'atteindre un site spécifique de l'organisme (ciblage du médicament).

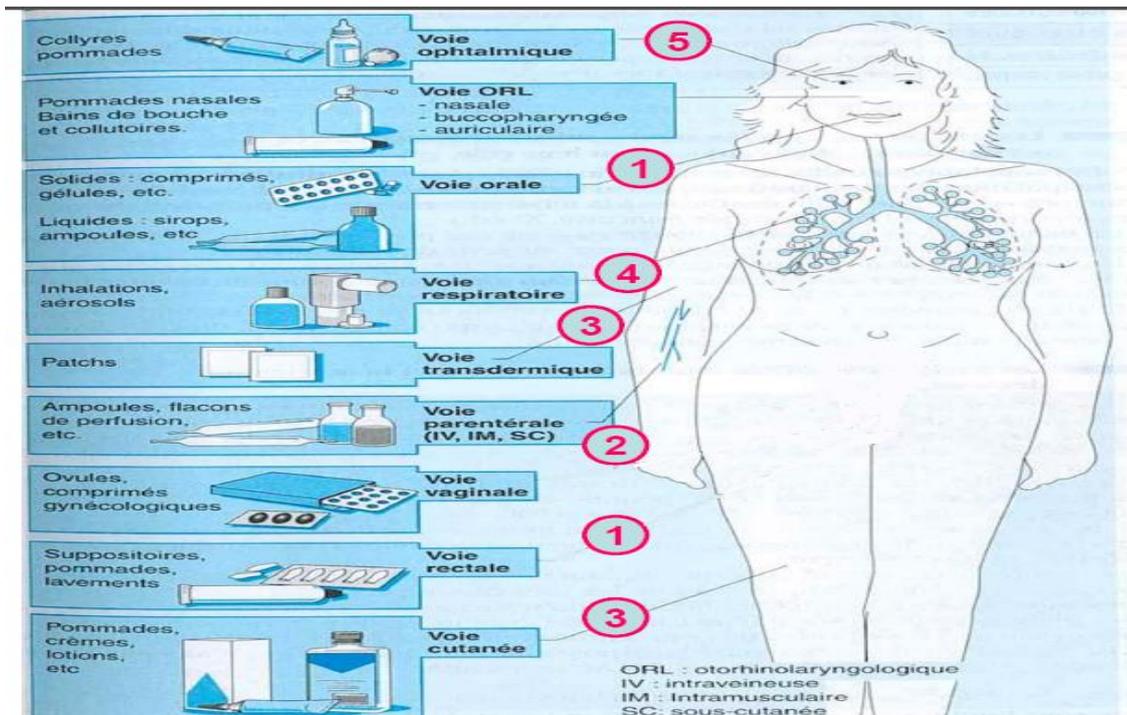


Figure 13 : Schéma global des différentes voies d'administration des médicaments

- **Action thérapeutique attendu :**

-**Action locale :** par exemple la désinfection d'une plaie superficielle par un médicament antiseptique → Forme galénique = solution d'antiseptique à usage externe

-**Action systémique :** le PA doit atteindre différentes parties de l'organisme, par exemple le traitement de l'hypertension artérielle → Forme galénique : comprimé de PA administré *per os* (voie rectale, orale, sublinguale).

- **Propriétés physico-chimiques du PA :**

-**Stabilité :** en fonction de la VA : le PA va dans des milieux physiologiques exemple : les liquides du tube digestif (pH, enzymes...) Stabilité du PA dans ces milieux ? Dégradation du PA avant d'avoir agi ? il faut une forme galénique protégeant le PA

-**Franchissement des barrières biologiques :** les propriétés du PA lui permettent-il de franchir les barrières biologiques pour arriver en concentration suffisante au site d'action ? il faut une forme galénique aidant au franchissement des barrières.

- **Ciblage du médicament :** conduire le PA jusqu'au site spécifique d'action.
- **Autres paramètres influant le choix de la forme galénique :**

-le confort du patient : faciliter, diminuer le nombre de prises.

-l'âge des patients : enfants, personne âgées,

3. Les avantages et les inconvénients des voies d'administration :

Le tableau suivant montre les avantages et les inconvénients des différentes voies d'administration des médicaments

Tableau 1 : les avantages et les inconvénients des différentes voies d'administration des médicaments

Voie d'administration	Avantages	Inconvénients
Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Prise facile par le malade • Bon passage du médicament dans le sang (au moins 50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Altération du PA par les sécrétions gastriques et intestinales
Voies parentérales	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'altération du PA par les sécrétions gastriques et intestinales • Pas de premier passage hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'introduction de germes pathogènes dans l'organisme
Voie perlinguale : résorption sublinguale	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption très rapide, utilisable en urgence • Pas de destruction par les sécrétions digestives • Pas de premier passage hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible quantité du PA administrable • Résorption irrégulière
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption rapide • Facilité de l'emploi chez l'enfant • Pas de destruction par les sécrétions digestives 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritation de la muqueuse rectale • Quantité limitée de produit que l'ont peut administrer : chez l'adulte pas de suppositoire >à3gr
Voie percutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de destruction par les sécrétions digestives • Pas de premier passage hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques • Absorption modifiée en fonction de l'état de la peau
Voie pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Action locale ou générale en fonction de la taille des particules 	<ul style="list-style-type: none"> • Muqueuse fragile • Résorption irrégulière

Chapitre 3 : Les principaux groupes des substances actives

Chapitre 3 : Les principaux groupes des substances actives :

1- les Antibiotiques « ATB »

1. Définition

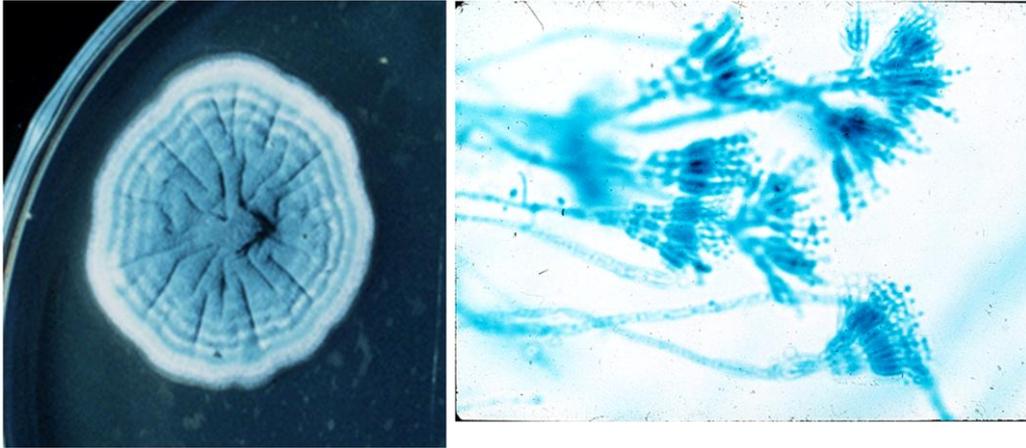
L'origine du mot **antibiotique** vient du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ».

Une substance **antibiotique** est un « médicament » qui a pour effet soit d'empêcher la prolifération des bactéries (ce fut le cas du premier découvert, la pénicilline), soit de les tuer de façon ciblée.

On parlera selon le cas d'antibiotiques "**bactériostatiques**" ou "**bactéricides**". Le but de tout traitement antibiotique est d'aider le système immunitaire dans sa lutte contre les bactéries. Dans tous les cas c'est le système immunitaire qui finira de débarrasser l'organisme malade des dernières bactéries.

2. Historique

Le premier antibiotique découvert fut la **Pénicilline** en 1928 par le Dr A. Fleming. Il provient de la moisissure pénicillium. Cette découverte majeure, une des plus importantes du 20^{ème} siècle, permettra quelques années plus tard (en 1940) la mise sur la marché de l'antibiotique pénicilline (*pénicilline G*) qui permettra de sauver des millions de vies.



*Observation sur gélose
d'un Pénicillium*

*Observation d'un Pénicillium
au microscope optique (x40)
Coloré au bleu coton*

Figure 14 : Observation macroscopique et microscopique d'un *Pénicillium*

3. Les modalités d'action des ATB

- Action sur la paroi des bactéries
- Action sur la membrane des cellules
- Action sur l'ADN
- Action sur la synthèse protéique

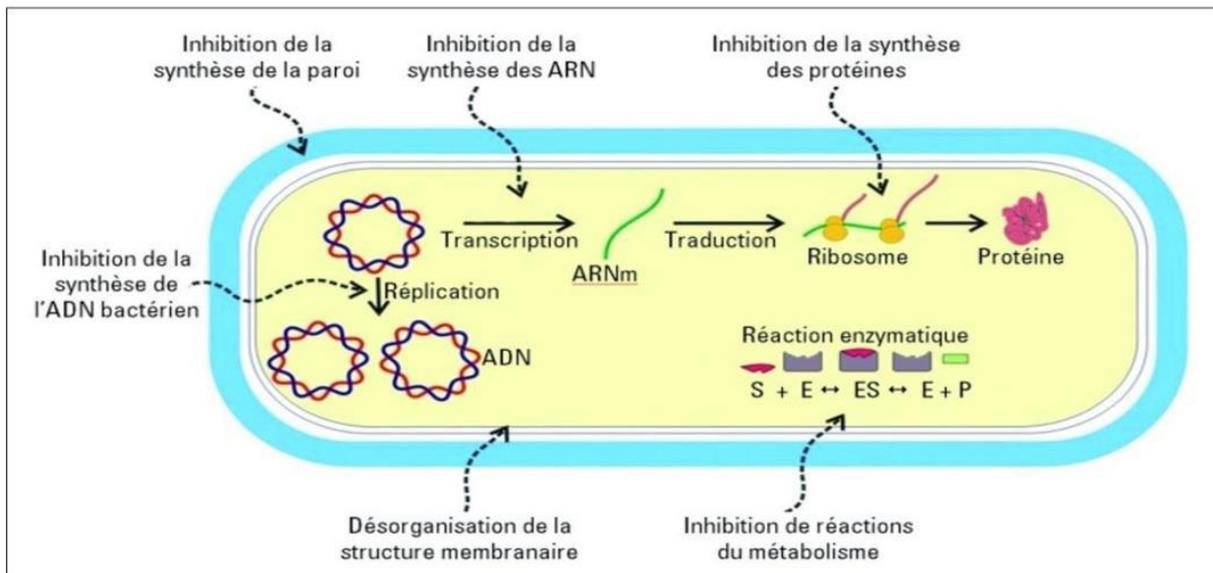


Figure 15 : Mécanismes d'action des antibiotiques

3.1. Action sur la paroi des bactéries

Les antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne. Cela entraîne la destruction des bactéries existantes.

Les β -lactames sont les principales enzymes intervenant dans ce mode d'action.

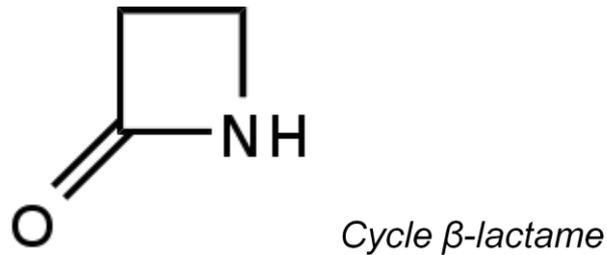


Figure 16 : Structure chimique des β -lactames

3.2. Action sur la membrane des cellules

L'antibiotique a des propriétés de *surfactant** qui lui permettent de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe la perméabilité membranaire qui augmente de façon anormale. La diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie est alors possible, ce qui entraîne sa destruction.

Les polymyxines agissent selon ce mode d'action.

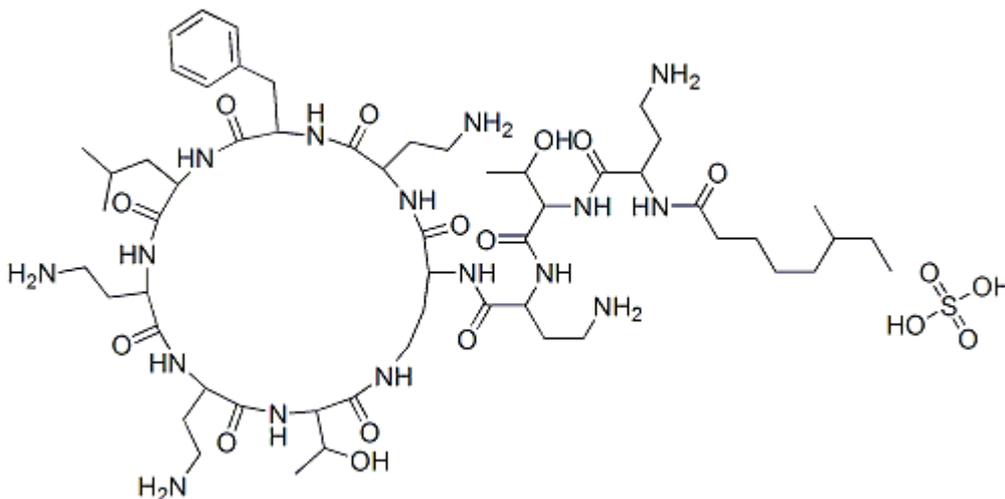


Figure 17 : Structure chimique de la Polymyxine

3.3. Action sur l'ADN

L'antibiotique va se fixer sur l'ADN et empêcher la progression de l'ADN polymérase. Cela inhibe la réplication de l'ADN, indispensable à la formation de nouvelles bactéries, ainsi que la transcription.

Les fluoroquinolones agissent suivant ce mode d'action (ex : énoxacine).

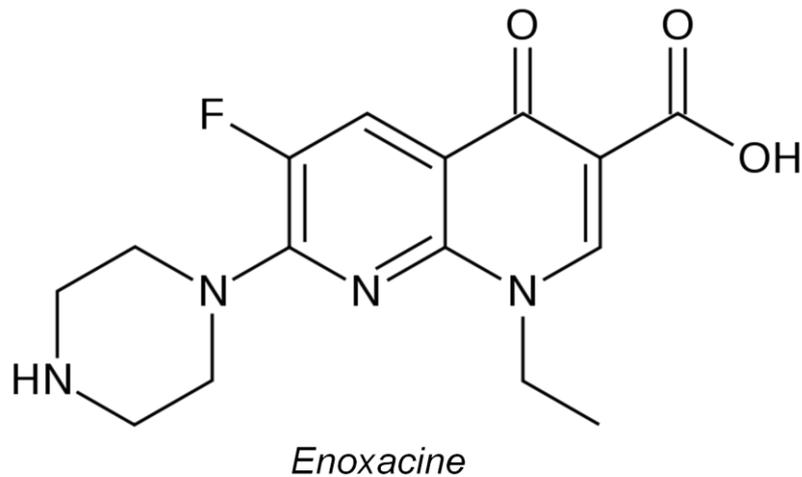


Figure 18 : Structure chimique de l'énoxacine

3.4. Action sur la synthèse protéique

Différentes classes d'antibiotiques agissent en interférant avec la synthèse protéique bactérienne, et l'une des trois étapes principales de la traduction :

- L'initiation
- L'élongation
- La terminaison

Les tétracyclines (auréomycine) et les macrolides (érythromycine) agissent suivant ce mode d'action.

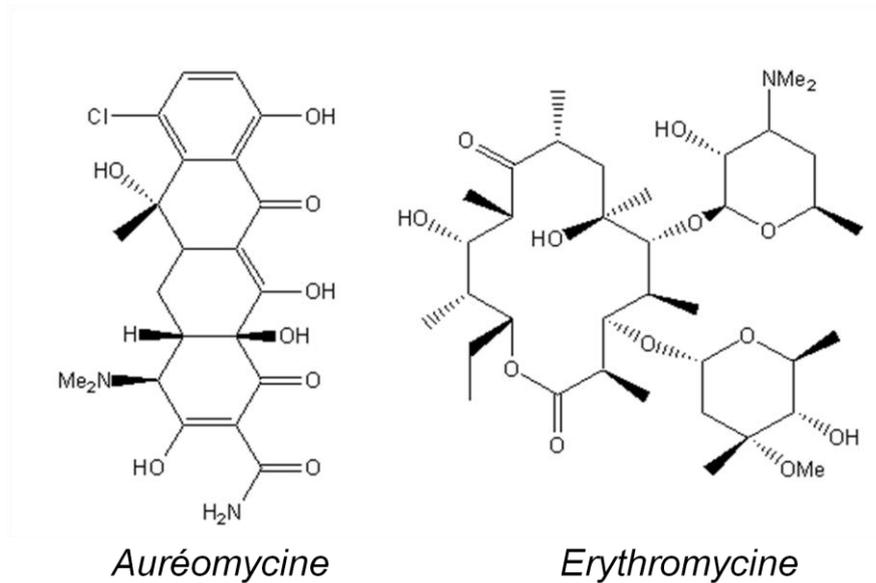


Figure 19 : Structure chimique des tétracyclines

4. Les résistances aux antibiotiques

- **Résistance naturelle** : toutes les souches d'une même espèce sont résistantes. On rencontre ce type de résistance chez les souches sauvages, n'ayant jamais été en contact avec un antibiotique.
- **Résistance acquise** : la résistance acquise survient lorsque quelques souches d'une même espèce normalement sensibles deviennent résistantes.

5. Modalité de résistance chez la bactérie

- Le **brouillage** : la bactérie synthétise des protéines qui peuvent séquestrer l'antibiotique ou le dégrader pour le rendre inoffensif (hydrolases, transférases...). Ce brouillage peut se faire à l'extérieur (bêta-lactamase sur les antibiotiques de la famille des pénicillines) de la cellule, comme à l'intérieur.
- Le **camouflage** : la bactérie peut modifier la cible de l'antibiotique. Celle-ci n'est plus reconnue et devient insensible à l'antibiotique.
- Le **blindage** : la bactérie empêche l'accès de l'antibiotique aux cibles intracellulaires, par :
 - Modification de la perméabilité membranaire;

- Mise en place d'un système d'expulsion de l'antibiotique. Une pompe membranaire refoule l'antibiotique qui entre dans la cellule.
- L'**esquive** : la bactérie substitue une autre molécule à la cible. L'antibiotique, en se fixant sur ce leurre, ne remplit pas son rôle.
- La constitution en **biofilm**.

6. Les paramètres d'activité d'un antibiotique

- Le spectre d'activité: C'est l'ensemble des germes sur lesquels l'ATB exerce son action : bactériostatique ou bactéricide. Il traduit l'activité de cet ATB. On parle de spectre : très large – large – moyen – étroit.
- La concentration minimale inhibitrice (CMI):concentration minimale inhibitrice. La plus faible quantité d'ATB permettant **d'inhiber** (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne, après 18 à 24 heures de contact à 37 °.
- La concentration minimale bactéricide (CMB):La plus faible concentration d'ATB permettant de **détruire** (bactéricidie) 99,9 % des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.
- Le temps d'antibiotique utile

7. Sensibilité de la bactérie aux ATB

CMI : concentration minimale inhibitrice

La plus faible quantité d'ATB permettant **d'inhiber** (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne, après 18 à 24 heures de contact à 37 °.

CMB : concentration minimale bactéricide.

La plus faible concentration d'ATB permettant de **détruire** (bactéricidie) 99,9 % des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

L'ATB est actif soit par : bactériostase ou bactéricidie.

8. Durée De Traitement

- Généralement de 5 à 10 jours, parfois monodose ou parfois plus long. Selon la pathologie une bi ou trithérapie peut être mise en place.

9. Choix de l'antibiothérapie

Il est défini en fonction :

- Du spectre d'action de l'ATB,
- Du patient (état pathologique : hypersensibilité à une molécule, insuffisance rénale...et physiologique : âge, grossesse, allaitement, ...),
- De sa voie d'élimination (hépatique, biliaire, rénale, ...),
- De sa résistance,
- Des ses effets indésirable.

2-Les antiseptiques (ATS)

1. Définition :

Préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les microorganismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies). Les préparations antiseptiques sont présentées dans leur forme d'utilisation et sont utilisées telles quelles sauf exception justifiée et autorisée. Elles présentent une activité antibactérienne, antifongique, antivirale.

La destination d'emploi des préparations antiseptiques est précisée : peau saine, muqueuses, plaies, ainsi que la durée d'application nécessaire à l'obtention de l'activité.

En fonction de l'indication, l'inactivation par d'éventuelles "substances interférentes" ainsi que les incompatibilités sont indiquées.

Elles n'altèrent pas les tissus sur lesquels elles sont placées (tolérance).

2. Modes d'action des antiseptiques

Les antiseptiques sont capables de:

- inhiber la croissance des micro-organismes (bactériostase, fongistase, virustase).
- avoir une action létale (bactéricidie, fongicidie, virucidie, sporicidie).
- certains antiseptiques présentent ces deux modes d'action en fonction des doses.
- d'autres ont toujours une action létale ou toujours une action bactériostatique ou fongistatique quelle que soit la concentration utilisée.

Les antibiotiques agissent en provoquant des:

- atteintes membranaires ;
- blocages des enzymes, des protéines, ect ... ;
- Coagulation des constituants intracellulaires.

3. Quelques exemples d'ATS:

❖ **Produits chlorés:** agissent en détruisant les protéines au niveau membranaire et chromosomique.

❖ **Produits iodés:** agissent par destruction des protéines enzymatiques et membranaires.

❖ **Biguanides**: à faible dose, ils causent la destruction de la membrane plasmique. A forte dose, ils causent une précipitation des protéines et acides nucléiques.

4. Principales familles des antiseptiques :

- **Les antiseptiques majeurs** (exp : dérivés iodés, dérivés chlorés, les alcools).
- **Les antiseptiques intermédiaires et les antiseptiques mineurs** (Ammonium quaternaires, acide borique, acide salicylique, dérivés métallique).
- **Les antiseptiques à déconseiller** (dérivés mercuriels).
- **Les produits considérés à tort comme antiseptiques** (peroxyde d'hydrogène, colorant, ether).

5. Spectre d'activité des ATS :

Le tableau suivant montre le spectre d'activité des ATS

Tableau 2 : Le spectre d'activité des ATS

	Spectre d'activité							
	Gram+	Gram -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus nus	Virus enveloppés	Spores
Alcools	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Aldehydes	+	+	+	+	+	+	+	+
Ammoniums quaternaires	+	+/-	-	+	+	+/-	+/-	-
Biguanides	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-	-
Halogènes chlorés et iodés	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxydants : désinfectants	+	+	+	+	+	+	+	+

3- Les hormones :

1. Les traitements des maladies perturbant nos hormones

Les traitements des maladies hormonales ont pour objectif de corriger les anomalies de fonctionnement des glandes endocrines et d'obtenir un retour à des taux normaux des hormones dans le sang.

Prescrits à posologie adaptée, les médicaments entraînent une amélioration progressive et durable de la qualité de vie, faisant disparaître les symptômes associés aux troubles hormonaux. Arrêtés sans avis médical, leur interruption provoque le plus souvent le retour des symptômes.

Les effets indésirables rapportés aux médicaments dépendent des : **molécules prescrites, des médicaments associés et de leurs prises régulières ou non.**

En fonction de leur mécanisme d'action, les médicaments des maladies hormonales se classent en quatre groupes :

- Les médicaments de substitution,
- Les médicaments de stimulation,
- Les médicaments freinateurs,
- Les médicaments à visée symptomatique.

1.1. Les médicaments de substitution

(Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme).

Lorsqu'une glande endocrine ne produit pas assez d'hormone, il existe donc un déficit hormonal qu'il est donc légitime de compenser pour revenir à une situation normale et physiologique. C'est le cas fréquemment rencontré lorsqu'il existe une hypothyroïdie ou bien, quand il existe un diabète de type 1 lié à une carence quasi-absolue en insuline ou bien encore une insuffisance surrénale lente.

Les médicaments de substitution sont donc des médicaments qui se substituent physiologiquement aux hormones déficitaires.

En règle générale, la dose administrée chaque jour est fixe et correspond aux besoins du patient. Cette dose varie d'une personne à l'autre, selon :- sa **corpulence** (sa masse corporelle, exemple : une patiente pesant 55 kg en hypothyroïdie, aura besoin vraisemblablement de 75 microgrammes de Lévothyroxine alors qu'une patiente du même âge mais pesant 85 kg aura plus besoin de 125 microgrammes !), **son âge et son profil hormonal et éventuellement les médicaments associés.**

1.2. Les médicaments de potentialisation ou de stimulation

(Il y a production mais insuffisante).

Lorsque l'activité d'une hormone produite par une glande endocrine s'avère insuffisante, voire inappropriée (instable), il faut proposer un traitement stimulant hormonal visant à corriger ce désordre.

L'exemple le plus parlant concerne le diabète de type 2, ou encore appelé diabète de la maturité. Les patients continuent à produire de l'insuline mais cette production est inadaptée et conduit à la survenue d'épisodes de plus en plus fréquents d'hyperglycémies. Pour contrôler ce désordre hormonal, les cliniciens disposent de plusieurs types de médicaments de stimulation de la production de l'insuline.

Enfin, pour répondre plus particulièrement à la demande des femmes et notamment celles ménopausées qui n'arrivent pas à stabiliser leur poids, voire à maigrir, certains médecins n'hésitent pas à proposer des acides aminés destinées à stimuler la production d'hormones sensées réduire les cellules graisseuses.

1.3. Les médicaments à visée symptomatique

(Molécules chimiques ou naturelles, pour la correction des troubles hormonaux).

Les désordres hormonaux sont le plus souvent découverts à l'occasion de symptômes d'apparition récente, comme par exemple un amaigrissement important malgré une alimentation normale ou bien encore, des ongles cassants avec une chute inquiétante des cheveux. Parfois, les symptômes sont moins évocateurs d'une maladie hormonale, comme par exemple une fatigue persistante à cause du surmenage ou bien une prise de poids progressive

associée à une alimentation trop riche ou encore un sommeil perturbé. Ces symptômes, qu'ils soient liés ou non à une maladie hormonale, sont souvent invalidants. Pour soulager le patient le médecin fait appel à des molécules chimiques ou naturelles. Par exemple, des fourmillements des mains pourront être traités par des cures de magnésium alors que des crampes des jambes chez un diabétique connu seront traitées par un médicament spécifique, comme la gabapentine.

En principe, dans le cadre des désordres hormonaux, ces médicaments à visée symptomatique sont prescrits jusqu'à la correction des troubles hormonaux.

1. Définition

Les compléments alimentaires comprennent principalement des vitamines, des sels minéraux, des anti-oxydants qui se présentent sous la forme de gélules, capsules, ampoules ou tisanes.

Leur but est de combler une carence induite par une alimentation déséquilibrée. En effet, une alimentation équilibrée doit fournir à l'organisme tous les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement. Mais l'alimentation entraîne parfois des carences en calcium, fer, magnésium, vitamine D, fibres... qui peuvent être comblées par les compléments alimentaires.

2. Effets secondaires

Les gélules de compléments alimentaires et de vitamines, consommées en trop grandes quantités sans avis médical, car vendues sans ordonnance peuvent avoir des effets secondaires.

Ces produits sont soumis à des doses journalières à ne pas dépasser. Les apports journaliers recommandés, AJR, doivent être respectés.

Aucun complément alimentaire ne remplace les vitamines contenues dans les fruits et légumes : manger une orange apporte suffisamment de vitamine c que prendre un comprimé de VIT C.

Certains compléments alimentaires sont contre-indiqués avec certains médicaments. La vit C n'est pas indiquée avec les anticoagulants.

3. Personnes nécessitant un apport de vitamine

- **Enfants et adolescents :** Les enfants et adolescents en période de croissance peuvent présenter un risque de carence en VITD.
- **Femmes en âge de procréer :** La carence en VIT B9, encore appelée acide folique, fréquente chez les femmes enceintes, est prévenue par la supplémentation en acide folique dès le désir de grossesse. Un traitement d'acide folique permet de diminuer les risques malformations neurologiques du fœtus. Une carence en folates ou Vitamine B9 peut provoquer un défaut de fermeture du tube neuronal du fœtus.
- **Personnes âgées :** Les personnes âgées, peuvent avoir un taux de vit D abaissé, surtout en cas de dénutrition.

- **Végétaliens** : Les personnes ne mangeant aucun produit d'origine animale ou des produits qu'ils produisent, comme les œufs par exemple. peuvent présenter des carences vitaminiques.
- **Personnes suivant des régimes** : Les personnes suivant un régime trop restrictif, comme au cours d'un jeûne, peuvent avoir des carences vitaminiques.

4. Quelques enquêtes

- **Enquête Suvimax** : L'enquête SU.VI.MAX de 2004, Suppléments en Vitamines et Minéraux Antioxydants, a montré que la consommation de 5 fruits et légumes par jour permettait d'apporter suffisamment de vitamines et sels minéraux, réduisant ainsi le risque de cancers et la mortalité globale chez les hommes.
- **Etude américaine** : L'étude Select, Essais de prévention du cancer par le sélénium et la vitamine E, révèle les dangers pour la santé d'une supplémentation en vitamines. Cette étude a permis de suivre depuis 2001, plus de 35.500 hommes issus de trois pays, les Etats-Unis, le Canada et Porto Rico. L'étude a mis en évidence une augmentation de 17% du risque de cancer de la prostate ont été constaté.

5. Conseils de prudence :

- Prendre l'avis de son médecin ou d'un spécialiste si vous consommez des compléments alimentaires pendant plusieurs mois ou années.
- Ne pas prendre trop de vitamines ou de compléments alimentaires à la fois : certaines associations ne sont pas recommandées, comme celles de la VIT C et du fer.
- Ne prenez pas de compléments alimentaires sur une trop longue période ni en trop grande quantité.
- Respecter les apports journaliers recommandés, AJR.
- Certains compléments alimentaires sont contre-indiqués avec des médicaments, comme par exemple la Vitamine E et les anticoagulants.
- Vérifiez sur les étiquettes les quantités de chaque produit et leur proportion par rapport aux apports journaliers recommandés (AJR).
- Ces produits devraient être réservés à certaines indications médicales précises, notamment chez des personnes ayant un régime très restrictif.
-

5. Les médiateurs chimiques

1. Définition

- Substance synthétisée par une cellule exemple : cytokine, prostaglandine, intervenant dans un processus de l'organisme (l'inflammation, conduction nerveuse), certains sont :
 - Contenus dans les cellules avant leur activation, exemple : l'Acétylcholine : neurotransmetteur / neuromédiateur : contenu dans les terminaisons des cellules nerveuses et favorisent la transmission de l'influx nerveux.
 - D'autres ne sont fabriqués qu'en cas de besoin, exemple : les cytokines : protéines sécrétées par certaines cellules (lymphocytes, monocytes ou macrophages) et participent à la régulation du système immunitaire , d'autres médiateurs circulent dans le milieu extracellulaire, exemple : du complément, système enzymatique présent dans le sérum sanguin et jouant un rôle essentiel dans les réactions de défense de l'organisme.
- Lors de l'introduction d'un pathogène dans l'organisme, des cellules de l'immunité innée résidentes des tissus (macrophages, cellules dendritiques et mastocytes) produisent des **médiateurs chimiques** qui déclenchent et stimulent la réaction inflammatoire. Ce sont ces médiateurs qui sont responsables des manifestations caractéristiques de l'hypersensibilité et de l'inflammation : **augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation, fièvre et douleur.**
- Substances provenant du plasma ou des cellules et intervenant dans tous les stades de l'inflammation. Il existe:
 - Médiateurs d'origine plasmatique présents dans le plasma sous forme de précurseurs qui doivent être activés (par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés.
 - Médiateurs d'origine cellulaire qui sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation). Soit: synthétisés de novo.
- Les médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires des cellules cibles:

- Un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissent de façon synergique ou antagoniste.
- l'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale.
- La régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs sont rapidement inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs.
-
- **L'histamine** est un médiateur chimique qui provoque des réactions allergiques caractérisées par la bronchoconstriction, vasodilatation, hypotension, rougeur, chaleur, douleur.
- Au niveau de l'organisme humain, deux types de récepteurs histaminiques existent:
 - - Récepteur H1: peau, voies nasales et respiratoires.
 - - Récepteur H2: paroi de l'estomac, glandes salivaires, glandes lacrymales, épiderme.
- **Les antihistaminiques:** substances antagonistes compétitives à l'histamine. Ils occupent les récepteurs de l'histamine pour contrer (empêcher) ses effets.
- **Les médicaments anti-inflammatoires:** deux grandes catégories de médicaments anti-inflammatoires existent:
 - - Les dérivés glucocorticoïdes (corticoïdes)
 - - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S)
- Ils agissent sur la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes):
 - ○ Les corticoïdes inhibent la phospholipase A2 (inhibent, donc, les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique).
 - ○ Les A.I.N.S bloquent la cyclo-oxygénase.

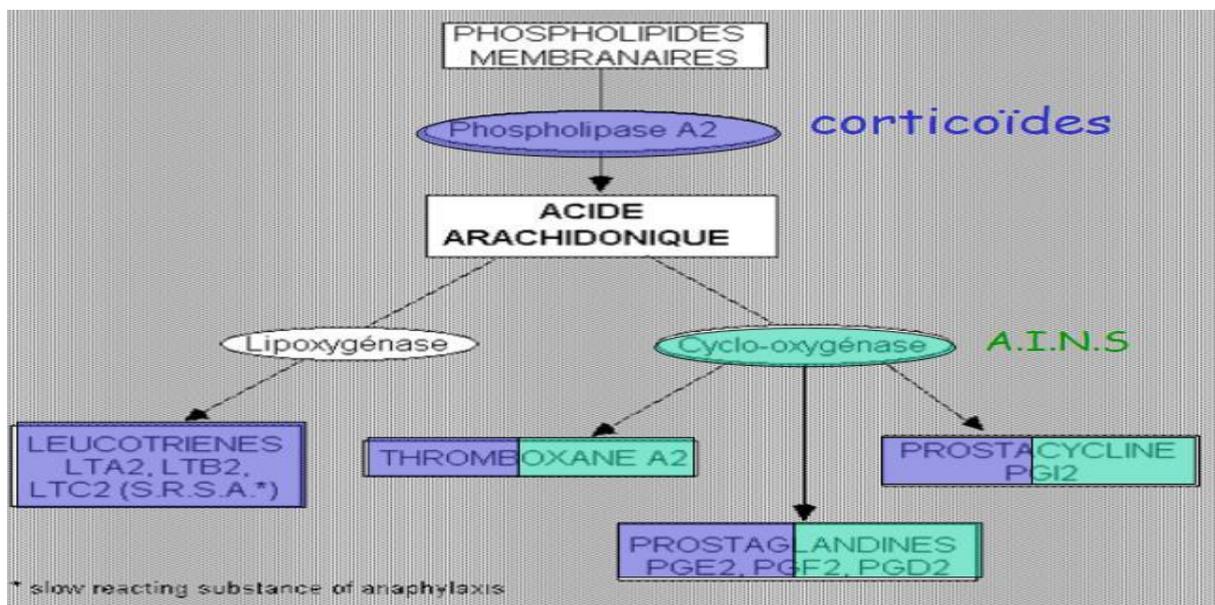


Figure 20 : Synthèse des dérivés de l'acide arachidonique et mode d'action des corticoïdes et des A.I.N.S

L'acide arachidonique provient de l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. Il existe 4 types d'eicosanoïdes: les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes.

La synthèse des prostanoïdes (Les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes) est catalysée par une cyclooxygénase (COX) alors que celle des leucotriènes par une lipoxygénase.

Ce sont des immunomodulateurs locaux et des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation. Les métabolites de l'acide arachidonique sont des médiateurs majeurs dans l'immunité innée et adaptative.

✓ Les leucotriènes agissent comme vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs et augmentent la perméabilité vasculaire.

✓ Les prostaglandines jouent un rôle dans la vasodilatation, l'hyperperméabilité vasculaire, le chimiotactisme, la douleur et la fièvre.

✓ Les thromboxanes sont des cytokines à effet vasoconstricteur, forment des agrégats plaquettaires, aident à la coagulation sanguine et à la formation des thrombus ou caillot sanguin.

✓ Les prostacyclines sont des antiagrégants plaquettaires et ont une action vasodilatatrice.

Tableau 3 : présentant quelques médiateurs chimiques

Histamine	Amine stockée dans les granules des mastocytes	Molécule vasoactive(modifie le calibre des vaisseaux : vasodilatation, vasoconstriction)
Prostaglandines	Médiateurs lipidiques formés à la suite de l'activation des mastocytes.	Impliqués dans la vasodilatation. Augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus.
Cytokines	Médiateurs libérés par les mastocytes et les macrophages.	Augmentent le recrutement et la production des cellules et molécules de l'immunité.

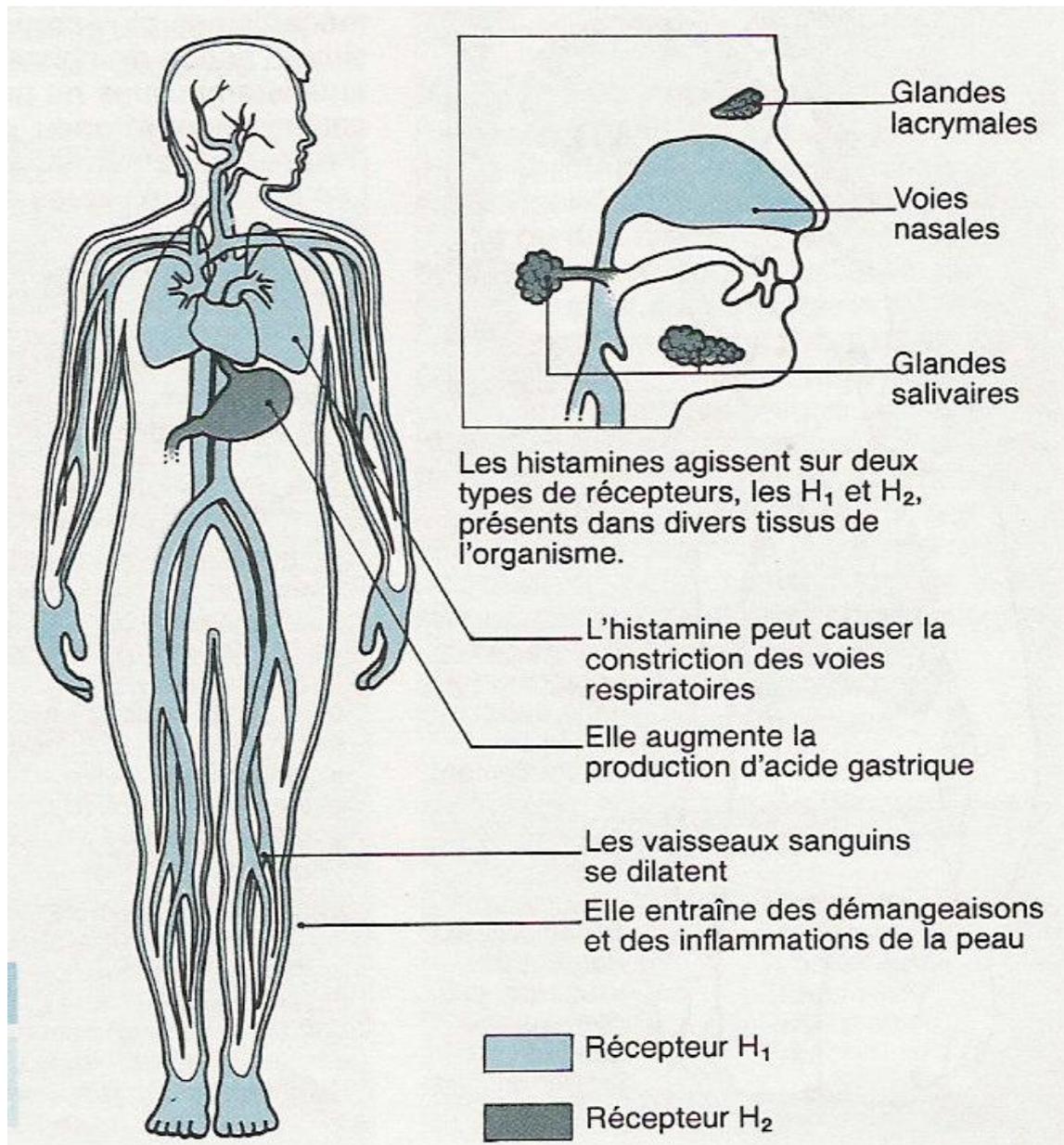


Figure 21 : Récepteurs de l'histamine

CHAPITRE 4 : PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

CHAPITRE 4 : PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE :

I.LA PHARMACOCINETIQUE :

1. DEFINITION :

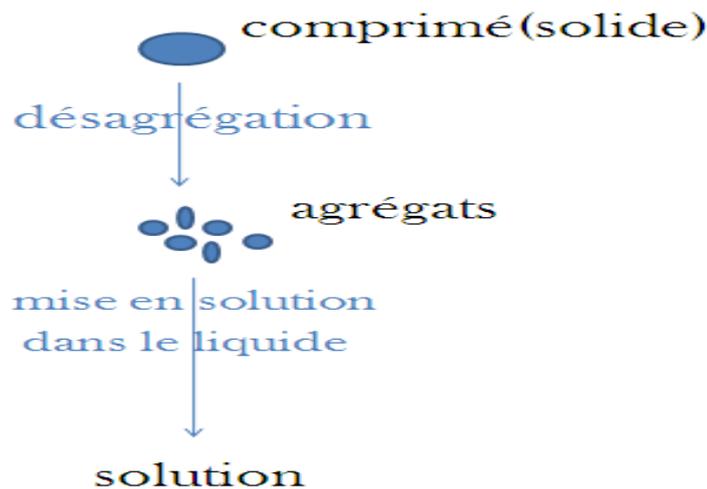
La pharmacocinétique est l'étude de devenir du médicament dans l'organisme. Elle comporte quatre étapes : absorption, distribution, métabolisme et l'élimination du produit.

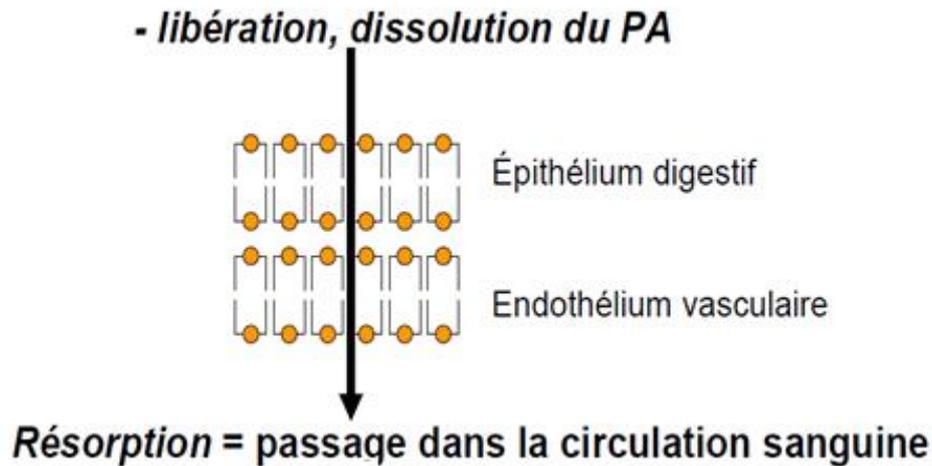
1.1. Résorption :

La résorption est le passage du médicament de son site d'application (quel que soit son lieu d'administration) à la circulation générale.

Dans le cas de la voie orale, après libération du principe actif de sa forme pharmaceutique, le médicament passe du tube digestif dans la circulation générale en traversant la muqueuse digestive et l'épithélium vasculaire.

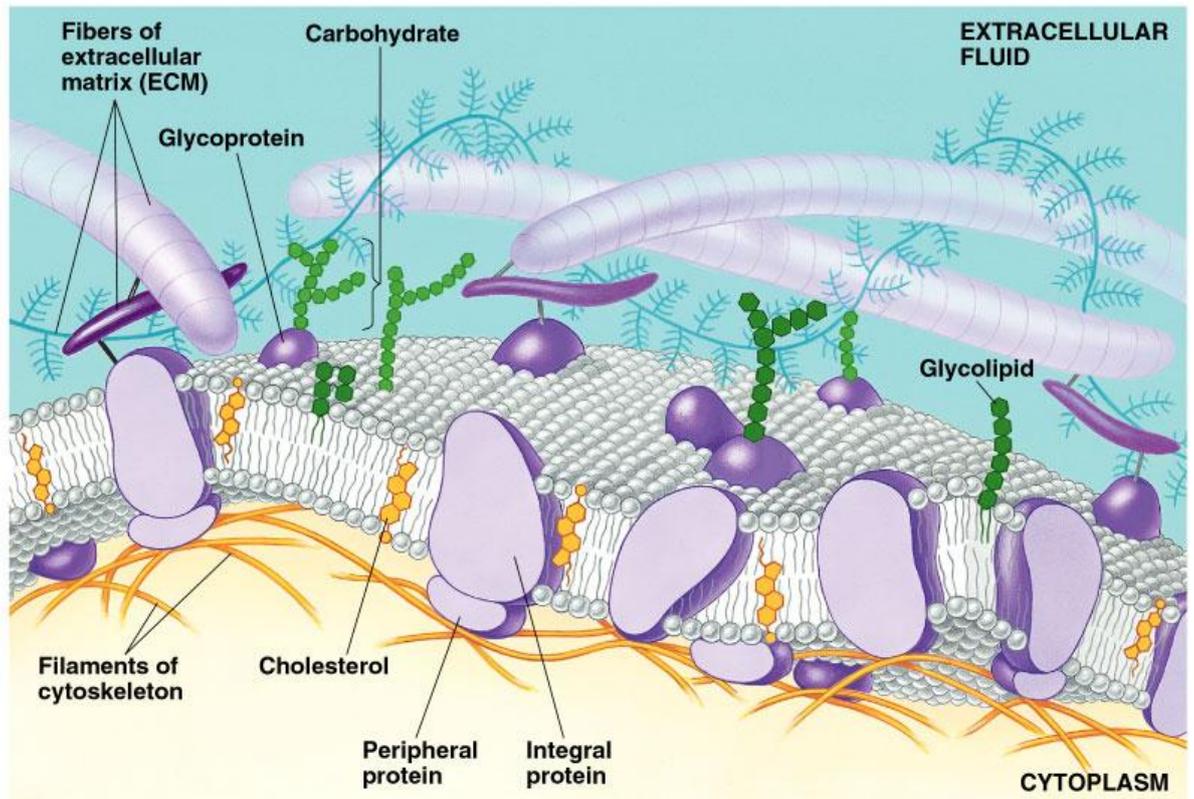
Étape de dissolution





***Les facteurs conditionnant le passage des médicaments à travers les membranes de l'organisme:**

- ▶ Il y a deux facteurs qui conditionnent le passage des Mdt dans le sang:
- ▶ **-1les caractéristiques physico-chimiques du Mdt:** la molécule est elle **hydrophile, lipophile, ionisable**
 - hydrophile:** soluble dans l'eau, elle suit l'eau dans l'organisme. Si sa masse moléculaire le lui permet, elle pénétrera dans les cellules, par les **pores**.
 - ▶ **-lipophile:** elle peut franchir librement une membrane cellulaire (lipophile) au travers de **la bicouche phospholipidique**
 - ▶ **-ionisable:**il s'agit de la capacité de la molécule de se transformer en ion
- ▶ **_ Il-la structure particulière de la membrane plasmique:_** la membrane plasmique est une bicouche phospholipidique qui entoure toutes les cellules, elle comprend: une double couche lipidique, des structures proteiques, et d'une trentaines d'enzymes dont l'ATPase, qui fournit l'énergie nécessaire aux échanges



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

La fonction de la membrane plasmique est de contrôler les échanges cellulaires. Elle permet le transfert des ions (Na^+ , K^+ ,...) de molécules organiques (glucose et acides aminés) et de molécules spécifiques (médicament)

La double couche est interrompue par des pores ou canaux, de dimension variable, qui permettent les échanges. Ils peuvent se former et s'ouvrir pour laisser passer certains constituants. Ces échanges se font également à l'aide de protéines contenues dans la membrane et qui servent de transporteurs.

Différents types de transport des médicaments à travers les membranes:

Le mdt utilisera les systèmes de transport des molécules physiologiques:

❖ 1-Diffusion passive:

Pour diffuser passivement à travers la membrane, de nature lipidique, les molécules doivent être liposolubles et non ionisées.

Les médicaments sont le plus souvent des acides ou des bases faibles.

Ces médicaments existent donc sous 2 formes ionisées et non ionisées.

Seule cette dernière franchit les membranes.

- ▶ Un acide faible sous forme non ionisée, en milieu acide et son absorption sera favorisée dans l'estomac.
- ▶ A l'inverse, une base faible, très fortement ionisée en milieu acide, ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac mais sera absorbée au niveau intestinal où le pH est plus élevé basique.
- ▶ C'est le mode de transport le plus fréquent pour les drogues. Il existe un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane plasmique. Ce transport suit la loi de Fick (passage du milieu le plus concentré vers le moins concentré)
- ▶ Ce processus va dans le sens d'un gradient de concentration.
- ▶ Il ne consomme donc pas d'énergie.
- ▶ Il n'est pas spécifique d'un médicament, n'est pas saturable, pas de phénomène de compétition.
- ▶ Dépend de la masse molaire de la substance médicamenteuse.

2-DIFFUSION FACILITÉE:

- ✓ Se fait dans le sens du gradient de concentration, à l'aide d'un transporteur.
- ✓ Ne nécessite pas d'énergie
- ✓ Phénomène spécifique et saturable
- ✓ Il concerne des molécules non ionisées, liposolubles

3-TRANSPORT ACTIF:

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

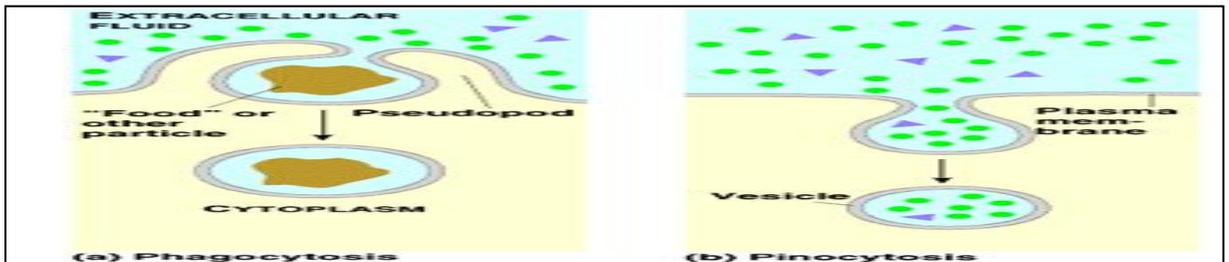
Les principales caractéristiques de ce processus sont les suivantes :

- ✓ Contre le gradient de concentration, à l'aide d'un transporteur (protéine qui permet le passage de la molécule à travers la membrane)
- ✓ Nécessite de l'énergie l'ATP
- ✓ Transport saturable et spécifique: le nombre de transporteurs est limité, de même que l'utilisation d'énergie
- ✓ Parmi les mds, les molécules proches des molécules physiologiques peuvent bénéficier de ce type de transport
- ✓ Exemple : Vitamine B12.

AUTRES MÉCANISMES :

5- **La filtration glomérulaire:** passage de l'eau et de petites molécules à travers les **pores membranaires:** passage de petites molécules dont le diamètre= ou< aux diamètres des pores

6-**la phagocytose et la pinocytose:** Il y a parfois une invagination de la membrane cellulaire qui englobe une gouttelette du milieu extérieur dont le contenu est ensuite intégré à l'hyaloplasme. La pinocytose est destinée pour des particules liquides. La phagocytose se produit pour des éléments solides. (exemple mdts: ATB)



**Quelques paramètres caractéristiques de la phase d'absorption:*

1- LA Biodisponibilité:

▶ **Définition :**

- La biodisponibilité d'un médicament correspond à la proportion de mdt qui sera biologiquement disponible pour exercer un effet thérapeutique
- C'est le pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.
- La biodisponibilité est caractéristique d'un médicament donné: elle est variable en fonction de la voie d'administration et de la forme galénique utilisée
- Ex : biodisponibilité = 60% ; 60% de la dose à administrer est présente dans la circulation générale

. 2- La Bioéquivalence:

- ▶ Deux mdts sont dits « bioéquivalents » quand ils ont un profil pharmacocinétique identique (les génériques)

1.2-La distribution des médicaments :

La diffusion est la répartition du médicament dans l'ensemble de l'organisme.

Elle se fait en 2 temps :

-Le transport du médicament dans le sang ou transport plasmatique.

-La diffusion tissulaire c.à.d. le passage du médicament du sang vers les tissus et organes.

1) **Transport plasmatique :**

A. **Liaison protéique:**

- ❑ La liaison médicament-protéine plasmatique est une liaison **réversible.**
- ❑ Il existe de **nombreuses protéines** dans le plasma : albumines, globulines, glycoprotéines et lipoprotéines.
- ❑ **L'albumine** est la plus importante sur le plan quantitatif et fixe, un très grand nombre de médicaments, de façon non spécifique.
- ❑ Enfant – sujet âgé : la fixation protéique est plus faible. La forme libre sera plus importante et l'activité sera augmentée
adaptation de la posologie
- ❑ Insuffisance rénale ou hépatique : la fixation protéique est plus faible
Adaptation de la posologie

B. Fixation au niveau des éléments figurés:

- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
- Les leucocytes n'interviennent pas dans le transport des médicaments contrairement aux **hématies**:
les mdts concernés les immunosuppresseurs: mdts pour la greffe
exemple: la ciclosporine

2) **Diffusion tissulaire:**

- ❑ La diffusion tissulaire correspond au passage de la forme libre du médicament du sang (compartiment central) vers les tissus et organes (compartiment périphérique) dans lesquels il se fixe.
- ❑ La diffusion du médicament dépendra de l'importance de la vascularisation des tissus : le sang va apporter le médicament dans toutes les parties du corps.

On distingue 4 types de classes en fonction de la vascularisation :

- ❑ ***Classe I : tissus très vascularisés***
Cœur, cerveau, poumons, foie, reins, rate, glandes endocrines.
- ❑ ***Classe II : tissus moins irrigués***

Peau, muscles.

- **Classe III : tissus encore moins irrigués**

Tissu adipeux, moelle osseuse.

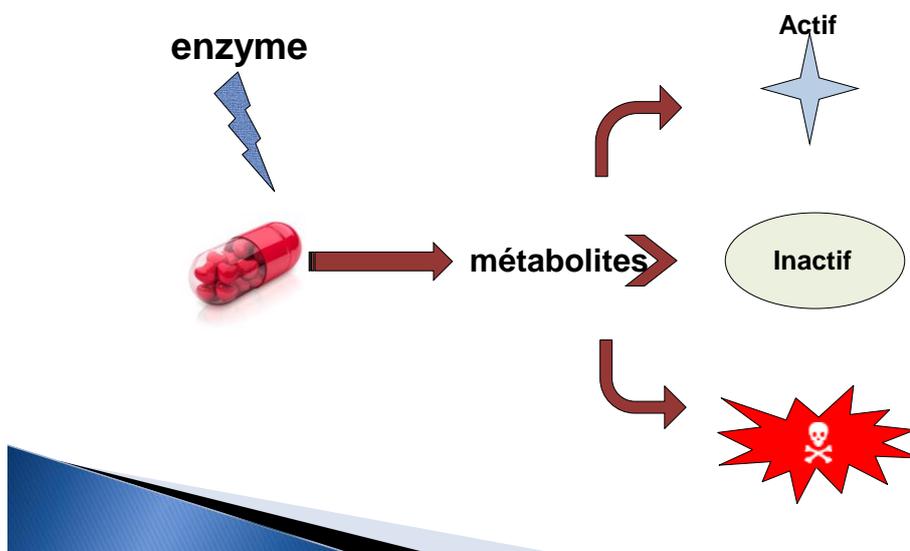
- **Classe IV : tissus très peu irrigués**

Os, dents, tendons.

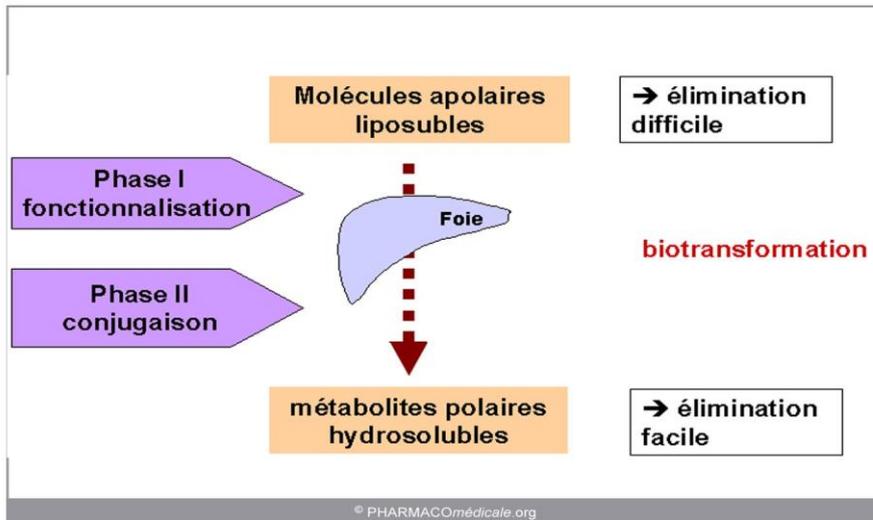
1.3. Métabolisme :

Après son absorption le médicament est distribué dans l'organisme, puis éliminé soit sous forme inchangé, soit sous forme de métabolite.

1. De quoi s'agit-il ?



Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques.



7

2. Réactions métaboliques mises en jeu



8

***Réaction de Phase I:** Modification de la structure de la molécule: elles permettent la formation d'un métabolite plus polaire (hydrophile), ce qui favorise l'élimination rénal :

- Oxydation
- Réduction
- Hydrolyses

La plupart sont réalisées essentiellement au niveau hépatique par les cytochromes P450

- ▶ Les familles CYP1, CYP2 et CYP3 sont les principales enzymes concernées par le métabolisme des médicaments

***Phase II: Ajout de groupements – conjugaison :**

- ▶ L'addition sur une molécule d'un groupement conjugué augmente son caractère hydrophile et favorise son élimination:
- ▶ les principaux groupements pouvant être fixés sont:
 - ▶ *méthyle.....méthylation
 - ▶ *acétyle.....acétylation
 - ▶ *sulfate.....sulfatation
 - ▶ *glucuronidation.....acide glucuronique

3. Lieu de la métabolisation :

Le lieu principal de la métabolisation est le FOIE car il est riche en enzymes.

La métabolisation peut aussi avoir lieu dans d'autres organes :

- ▶ Reins, Poumons, Tube digestif.

4. Conséquences de la métabolisation :

Un même médicament peut subir une ou plusieurs transformations simultanées ou successives aboutissant à la formation de nombreux métabolites.

5. quelques exemples :

Formation d'un métabolite inactif à partir d'une molécule active

Phénobarbital → hydroxyphénobarbital

Formation d'un métabolite actif à partir d'une molécule inactive

L-dopa → Dopamine

Formation de métabolite actif à partir d'une molécule active

Imipramine → Déméthylimipramine

Formation de métabolite à activité différente à partir d'une molécule active

Iproniazide (ATDépressif) → isoniazide (anti-tuberculeux)

Formation d'un métabolite toxique à partir d'une molécule active

Paracétamol → N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI)

14

6. Facteurs influençant la métabolisation :

- ▶ Age : Chez le nouveau-né le système enzymatique est peu développé d'où un risque de toxicité plus important des médicaments.
- ▶ Etats pathologiques : En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose – hépatite), la métabolisation sera diminuée et nécessitera parfois de réduire la posologie.
- ▶ Alimentation (pamplemousse : inhibiteur enzymatique).

1.4. L'élimination :

1. Différentes voies d'élimination

a. Élimination rénale

- ▶ L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Le rein élimine la plus part des médicaments soit sous forme intact soit sous forme métabolisée.
- ▶ L'unité fonctionnelle rénale est le néphron.
- ▶ A travers ses différents segments, il permettra l'élimination des médicaments

a.1. a.1. La filtration glomérulaire

- ▶ La filtration glomérulaire est un processus
- ▶ de **filtration** du plasma à travers une

- ▶ **membrane semi-perméable (le glomérule), non sélective**, induisant la formation d'une **urine primitive**.
- ▶ Processus **passif**
- ▶ Seule la **fraction libre des mdt** (non liée aux protéines plasmatique) **hydrosolubles** diffuse à travers le glomérule
Il agit par trois mécanismes différents:
 - a.2. La réabsorption tubulaire:**
Est le passage d'une molécule de la lumière tubulaire de néphron vers le sang. Elle peut se faire selon deux mécanismes l'un **passif** et l'autre **actif**.
-mdt sous forme fraction non ionisée liposoluble
 - a.3. Sécrétion tubulaire**
- ▶ Elle consiste à transporter les substances du liquide per tubulaire vers la lumière tubulaire.
- ▶ Processus **actif** consommant de l'énergie
- ▶ **Mdts sous forme ionisée (acide faible ou base faible)**

b. Elimination biliaire (hépatique)

- ▶ Le médicament est excrété, par la bile, dans l'intestin et **éliminé définitivement** de l'organisme dans **les matières fécales ou fèces**.

c. Elimination pulmonaire dans l'air expiré

Elle concerne les substances volatiles. Exemple : antiseptiques pulmonaires (eucalyptol).

d. Eliminations diverses

Les sécrétions lacrymales, nasales, génitales, la peau, le lait maternel et les phanères représentent des milieux dans lesquels les médicaments peuvent être éliminés; mais n'ayant qu'un volume restreint, ils ne participent qu'accessoirement à l'élimination des médicaments.

Exemples:

- ▶ Les sulfamides apparaissent dans les larmes, ainsi que la rifampicine qui est capable de les colorer en rouge.
- ▶ Les tétracyclines, "éliminées" par la salive, colorent les dents en jaune chez les enfants.

- ▶ Elimination des iodures, bromures, acide benzoïque et vitamine B1 dans la sueur.

2. Notion de demi-vie d'élimination

- ▶ La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est le temps que l'organisme met pour éliminer la moitié de la dose administrée c.-à-d. le temps pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.

3. Notion de clairance

La clairance (Cl) indique la capacité d'un organe à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps (ml/mn).

- *Organisme* : Cl totale
- *Organe* : Cl hépatique (Cl_H), Cl rénale (Cl_R)

II- LA PHARMACODYNAMIQUE :

*1. Définition : Pharmacodynamie :

↳ Effets pharmacologiques des médicaments

↳ modes d'action

-L'effet d'un médicament résulte d'une interaction du médicament avec son site d'action (cible moléculaire).

2. Classification des médicaments :

***médicaments à action non spécifique** : selon les propriétés physico-chimiques : exple : mds antiacides fixent les ions H^+

***médicaments à action spécifiques** : cibles cellulaires agissant sur un récepteur

3. Récepteur membranaire: cibles moléculaires des mds:

-Les récepteurs sont de structure macromoléculaire protéique

-le récepteur[®] permet la liaison spécifique d'un médiateur qui peut être:

*Endogène (hormone, facteur de croissance)

*Mdt

-on parle de **ligand** : toute substance capable de se lier à un[®]

4. Cibles moléculaires : Les protéines cellulaires (cible protéique) représentent la quasi totalité des cibles des médicaments à action spécifique. Selon leur rôle dans la cellule, on distingue:

*protéines cibles jouant le rôle de récepteur

*protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite

*protéines cibles à rôle enzymatique : Dans ce cas, le médicament peut être un substrat de l'enzyme (destiné à combler un déficit en substrat endogène) ou un inhibiteur de l'activité enzymatique. L'inhibition peut être réversible ou irréversible.

5. Notion de Ligand :

Toute substance capable de se lier au récepteur ou toute macromolécule de l'organisme sans préjuger les conséquences de cette liaison

6. Notion d'Agoniste :

Molécules capables d'engendrer par leur liaison à un récepteur spécifique une réponse biologique comparable à celle du médiateur naturel

7. Agoniste Endogène :

- **Médiateurs, neuromédiateurs, hormones**

Induisent une réponse biologique en se fixant au récepteur et sont produits de façon endogène par l'organisme

8. Agoniste de Synthèse :

- Possèdent le même effet QUALITATIF que les médiateurs
- Quantitativement, l'effet engendré par liaison au récepteur peut être:
 - semblable à celui du médiateur: agoniste entier
 - inférieur à celui du médiateur: agoniste partiel

9. Agoniste entier :

Utilisé comme médicament pour pallier un déficit de médiateur

10. Agoniste Partiel :

Prend la place du médiateur mais stimule le récepteur plus faiblement

11. Notion d'Antagoniste :

Molécules qui en se fixant sur le récepteur ne déclenchent pas de réponse biologique mais s'opposent à l'effet du médiateur endogène

12. Antagoniste Compétitif :

Si le médicament se lie au même site que le médiateur: site orthostérique

13. Antagoniste non Compétitif : Si le médicament se lie à un autre site que le médiateur: site allostérique

Conséquence: diminution de l'affinité du récepteur pour son médiateur

III- Interaction médicamenteuses IAM d'ordre pharmacodynamique :

1.Introduction: Définitions

- **« Interaction » médicamenteuse**
 - L'effet d'un médicament est augmenté ou diminué par la présence d'un autre médicament, de nourriture, de boisson.....
 - On considère que les IAM sont des modifications des effets des mdt par la prise d'un autre mdt ou une autre substance

Le terme d'« interaction » est réservé pour décrire des événements se passant à l'intérieur de l'organisme.

2.Mécanismes des interactions médicamenteuses :

- La grande majorité des interactions peuvent être classées en 2 grandes catégories:
 - Interactions pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination)
 - Interactions pharmacodynamiques: les interactions sont liées aux mécanismes d'action

Les interactions pharmacodynamiques :

C- à -d par interaction au niveau du récepteur



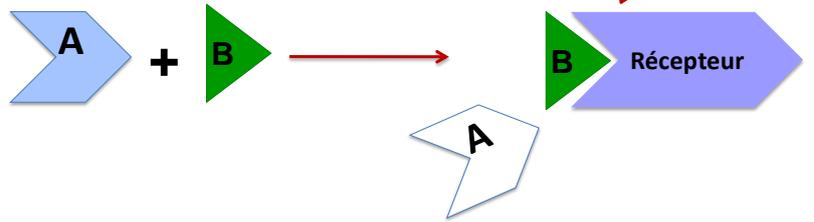
Il ne s'agit plus ici de compétition dans les mécanismes d'élimination ou de transformation des Médicaments mais bien d'action directe au niveau des **récepteurs** aux Médicaments.

Expliquées par des mécanismes d'action :

- identiques → synergie additive
- complémentaires → synergie potentialisatrice
- opposés → antagonisme

Interactions pharmacodynamiques :

A + B = effet de A diminue
ANTAGONISME

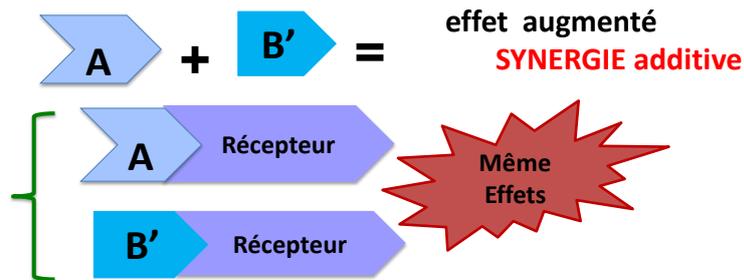


Exp : β stimulant + β bloquant

Lorsque 02 MDTS d'effet inverse peuvent se fixer sur le récepteur, on observe une diminution de l'effet recherché et **un antagonisme**.

Interactions pharmacodynamiques :

Augmentation des effets Via des mécanismes identiques

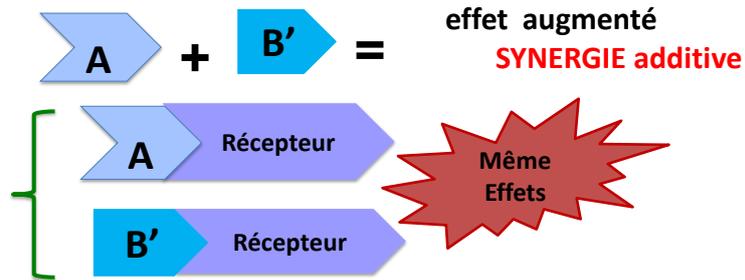


Exemple: association de deux antiasthmatiques β2 stimulants ventoline et salbutamol

Lorsque 02 MDTS différents peuvent se fixer sur un **même récepteur**, et le stimuler tous les 02 (agonistes), on assiste à une augmentation de l'effet et à **une synergie additive**

Interactions pharmacodynamiques :

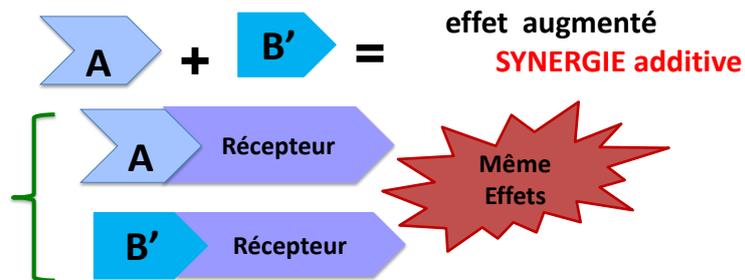
Augmentation des effets Via des mécanismes identiques



Exemple: association de deux antiasthmatiques $\beta 2$ stimulants
ventoline et salbutamol

Lorsque 02 MDTs différents peuvent se fixer sur un même récepteur, et le stimuler tous les 02 (agonistes), on assiste à une augmentation de l'effet et à **une synergie additive**

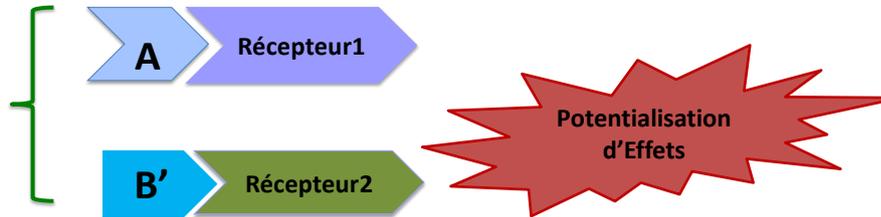
Interactions pharmacodynamiques :



Interactions pharmacodynamiques :

Augmentation des effets

Via des mécanismes différents complémentaires



synergie potentialisatrice :Exemples:

- bêta-lactamine (pénicillines)+ aminoside

Paroi

noyau

- association de deux antihypertenseurs

Lorsque 02 MDTs différents se fixent sur deux récepteurs différents, et les stimulent et exercent deux effets différents mais complémentaires, on assiste à une potentialisation de l'effet et à **une synergie potentialisatrice**

Addition, synergie, antagonisme :

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

Ces 3 types d'interactions aboutissent à 2 effets :

- interaction négative (diminution de l'effet thérapeutique, augmentation des effets indésirables)
- interaction bénéfique (augmentation de l'effet thérapeutique, diminution des effets indésirables)

IV- Interaction médicamenteuses IAM d'ordre pharmacocinétique :

***Interactions pharmacocinétiques:**

les 4 étapes ADME peuvent être touchées par IAM

1. Absorption:**■ Rappels sur l'absorption :**

- passage du principe actif dans la circulation générale (sanguine)
- Passage à travers plusieurs muqueuses (muqueuse digestive pour la voie orale)

→ biodisponibilité du médicament

L'interaction dans cette étape peut résulter de :

■ Modification, Action sur le pH:

- Exemple : Antiacides et médicaments absorbés sous forme acide → Il est nécessaire de décaler les prises médicamenteuses (de 2h)*

-> **acide faibles (résorption ↘)**

ex : pénicillines

■ Création d'une barrière physique

- Exemple : SMECTA → administration à distance du SMECTA*

■ Fixation à un autre médicament → complexes → absorption diminuée

Exemple : tetracyclines et sels de calcium → il est nécessaire de décaler les prises médicamenteuses (d'au moins 2 heures si possible)

Il faut aussi séparer entre la prise du Fer et du Ca et pas avec du lait

■ **L'action de l'absorbants qui va conduire à rejeter le Mdt dans les excréments:** Intérêt clinique

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

2. La Distribution :

■ **Rappels sur la distribution :**

Les médicaments existent sous deux formes dans le sang : fraction libre et fraction liée aux protéines plasmatiques.

Seule la fraction libre de la molécule a une action pharmacologique.

3. Métabolisme :

Le foie peut transformer le MDT en métabolites (**A'**) : cette phase met en jeu plusieurs agents: des enzymes et des transporteurs

Apparition de phénomène:

-Induction enzymatique : l'induction est un phénomène retardé et qui persiste à l'arrêt de l'inducteur pendant encore quelques jrs, exple : oestroprogestatif + rifampicine

-inhibition enzymatique : l'inhibition est un phénomènes immédiat et qui disparaît avec l'arrêt de l'inhibiteur exple : jus de pamplemousse et la prise du mdt antituberculeux (l'isoniazide),

-Compétition enzymatiques : mdt est métabolisé prioritairement

Exp : théophylline **A** + macrolides **B**

4. L'ÉLIMINATION :

- Rappel sur l'élimination :
 - Les médicaments ou leur métabolites sont le plus souvent éliminés par voie urinaire (autres : pulmonaire ou biliaire)
- Les médicaments commanditaires d'insuffisance rénale (médicaments néphrotoxiques et autres) peuvent diminuer l'élimination d'autres médicaments, ainsi augmenter leur concentration sanguine et donc leur activité :
- Elle se fait par:

1. Interactions par compétition pour l'élimination tubulaire :

- Certains médicaments sont éliminés activement par le rein par des transporteurs membranaires
- Deux médicaments ayant le même transporteur entrent en compétition. Il y a donc une diminution d'élimination du produit ayant la plus faible affinité pour le transporteur
- Exemple : le probénécide (BENEMIDE®) diminue l'élimination de l'amoxicilline

2. Interactions par modification du pH urinaire :

- Certains médicaments comme le bicarbonate de sodium augmentent le pH urinaire
- Certains médicaments acides comme l'aspirine voient leur excrétion augmentée lors de l'augmentation du pH urinaire

Chapitre 5 : La Toxicité des médicaments

Chapitre 5 : La Toxicité des médicaments

1. La Toxicologie

Science qui étudie les poisons ou toxiques, de leurs :

- Origine,
- Propriété,
- Mécanisme d'action,
- De leur recherche,
- Des moyens de lutter contre leurs actions nocives.

2. Toxique ou poison

Substance qui après pénétration dans l'organisme provoque des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales.

3. Xénobiotique

Substance étrangère à la matière vivante : c'est une substance exogène.

4. Origine

- Produits ménagers,
- Gaz polluant l'air,
- Déchets polluant l'eau de consommation,
- Végétaux toxiques : plantes, champignons,
- Médicaments,
- Aliments,

- Produits d'hygiène,

L'important c'est la dose : « *Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison.* » **Paracelse 1533**

5. Modulation des effets toxiques

Toute substance est toxique. Cette toxicité varie en fonction de la quantité, du temps d'exposition et de l'état physiologique du patient. Voyons les différents facteurs liés à ces effets toxiques ainsi que les différentes toxicités observées.

La Toxicocinétique : étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme, équivaut à la pharmacocinétique dans le cas des substances médicamenteuses

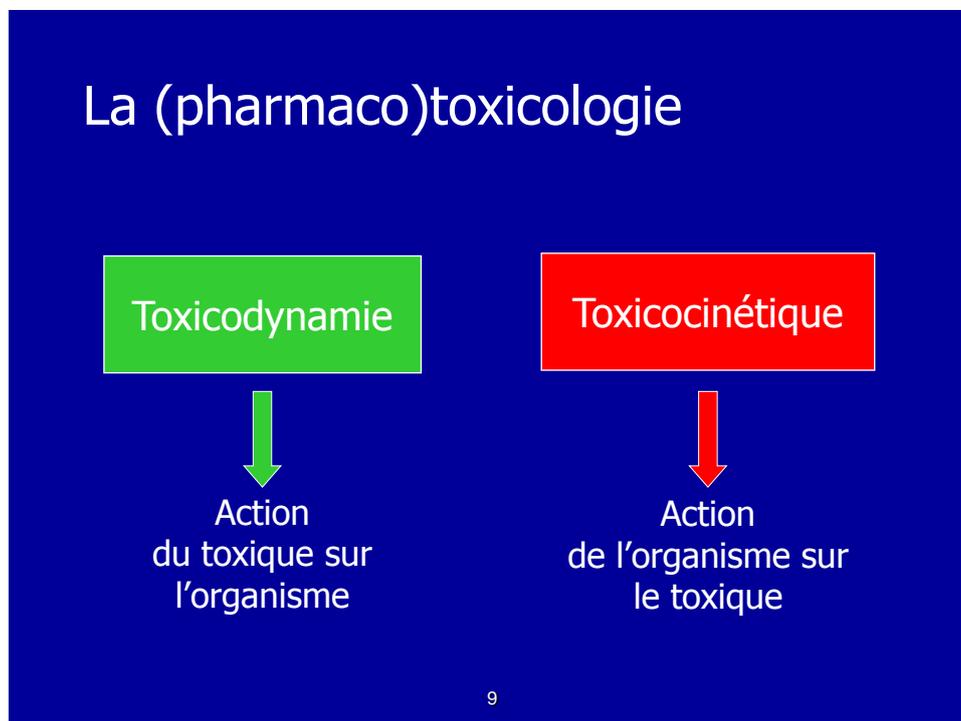


Figure 29 : Toxicocinétique/Toxicodynamie

6. Les phases du processus d'intoxication

- 6.1. **La phase d'exposition :** mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption
- 6.2. **La phase toxico cinétique :** elle commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur. La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit

actif au niveau des organes cibles. Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxicocinétique détermine sa disponibilité chimique

6.3. La phase toxico dynamique : (interaction avec le tissu cible) : La fraction de substance qui passe de la phase toxicocinétique à la phase toxico dynamique détermine la disponibilité biologique ou bio disponibilité.

C'est à l'issue de la phase toxico dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

6.4. La phase toxicocinétique :

Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme

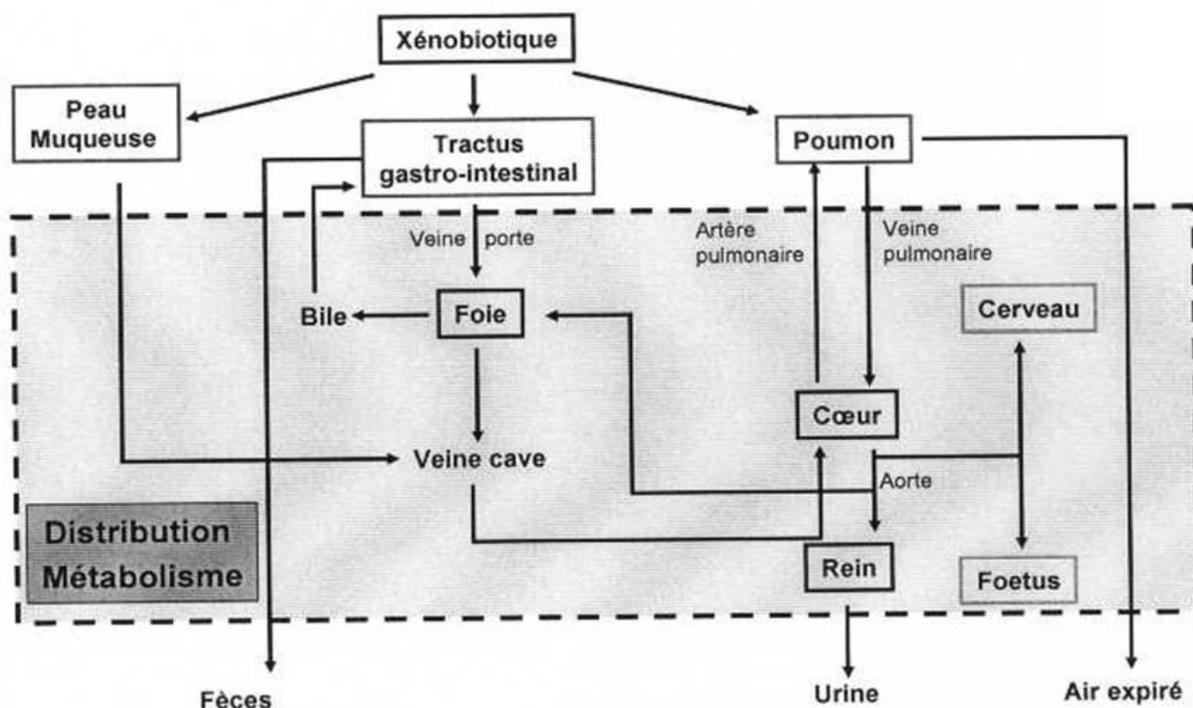


Figure 30 : Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme

7. Facteurs qui confèrent une toxicité à un xénobiotique

7.1. Facteurs dépendants du médicament

- Nature chimique du principe actif

- Liposoluble: elle pourra pénétrer à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) et développer une neurotoxicité (exple: effet sédatif avec les morphiniques et l'alcool).
- Hydrosoluble: elle diffusera dans l'organisme entier, développant une toxicité périphérique (exple: hépatotoxicité du paracétamol à forte dose).

- **Médicament**

- **Nature des excipients:** on peut citer:

-Lactose: contre indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase.

-Amidon de blé: peut provoquer des réactions allergiques chez personnes allergiques au blé, des intolérances chez les personnes souffrantes de maladie cœliaque.

-Lécithine de soja: risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) quelle que soit la voie d'administration.

- **Voie et vitesse d'administration:** quelques exemples :

- Une morsure de serpent : peut être mortelle, alors que la toxicité du venin est neutralisée par voie orale.

- L'inhalation de nicotine ou de monoxyde de carbone (CO): par voie pulmonaire est d'autant plus dangereuse qu'il y a un passage direct dans la circulation générale.

-Administration en intraveineuse (IV) ou par perfusion: une administration trop rapide l'antihypertenseur (clonidine) peut provoquer une crise hypertensive par vasoconstriction trop importante. Elle doit se faire en 7 à 10min.

- **Recherche des interactions médicamenteuses: Coadministration:**

-L'aspirine et l'AVK: risque hémorragique du à une interaction pharmacocinétique. Les AVK sont fortement liées aux protéines plasmatiques (97%). L'aspirine se lie aux mêmes sites de fixation et déplace l'AVK, augmente sa concentration plasmatique libre, d'où le risque de surdosage.

- **Recherche des interactions alimentaires:**

-Fer et thé.

-Aliments riches en vit K et AVK (antagonisme).

7.2. Facteurs dépendants du patient

▪ Etat physiologique

-L'âge : la dépression respiratoire produites par les dérivés morphiniques (morphine, codéine) et les benzodiazépines sont accentuées chez les nourrissons et les personnes âgées.

-Le sexe (grossesse et lactation): antidiabétiques oraux (tératogènes), les benzodiazépines (dépression respiratoire).

-Le poids et la masse corporelle: les posologies moyennes conseillées sont calculées pour un adulte de 70kg et de surface corporelle de 1,73m². Toute modification importante en plus ou en moins doit mener à la modification de la posologie.

▪ Etat pathologique

-Une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique perturbera la cinétique du principe actif dans l'organisme

▪ Environnement

-La pollution atmosphérique accentue la toxicité des substances au niveau pulmonaire.

-La pollution sur le lieu de travail: contact avec des toxiques (amiante, solvants organiques,)

-Pollution domestique: détergents, peintures, ...).

-Eau potable: présence de résidus polluants (engrais, plomb, ...).

8. Différentes catégories d'intoxication

La toxicité se différencie selon la nature du produit toxique (toxicité directe ou indirecte) et selon les effets toxiques (aigue, à moyen terme et à long terme).

▪ Selon les effets toxiques

-Intoxications aiguë (short term): Elle résulte de l'administration d'une dose unique ou de fractions de doses réparties sur 24 h. Elle entraîne la mort ou une anomalie particulière comme les troubles nerveux, une altération de la formule sanguine.

Les études menées pour l'obtention de l'AMM consistent à déterminer cette dose d'essais sur des animaux. La toxicité relative des produits est caractérisée par une valeur, la DL50 : la Dose Létale qui tue la moitié de la population (des animaux).

-Intoxications sub aiguës (à moyen terme) : Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3 mois (expositions répétées pendant un temps limité).

-Intoxications chronique (à long terme) : Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (+ 90 jours – 18 mois) de faibles doses de toxique. Il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul du toxique dans l'organisme appelée « toxicité cumulative »

-Effet local et effet systémique : L'effet local correspond à une action immédiate du produit au niveau de la zone de contact : tube digestif, peau, appareil respiratoire.

L'effet systémique résulte de l'action du toxique après absorption et distribution dans différentes parties de l'organisme humain

- **Selon la nature du produit toxique**

-Toxicité directe : Ce sont des produits doués d'une grande réactivité chimique. Ils agissent directement sur l'organisme (organes cibles) sans qu'aucune biotransformation. C'est le cas d'agents alkylants (anticancéreux) très réactifs (sulfate de méthyle, diazométhane, formaldéhyde).

-Toxicité indirecte : La substance n'est pas toxique tel quel mais nécessite une métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme pour qu'un effet toxique se manifeste (foie).

Des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes (reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...). Ceci explique la toxicité sélective de certains composés.

Leur interaction avec les protéines amènera à une nécrose plus ou moins réparable, à des atteintes immunitaires. Tandis que l'interaction avec les acides nucléiques (ADN) pourra déclencher l'apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.

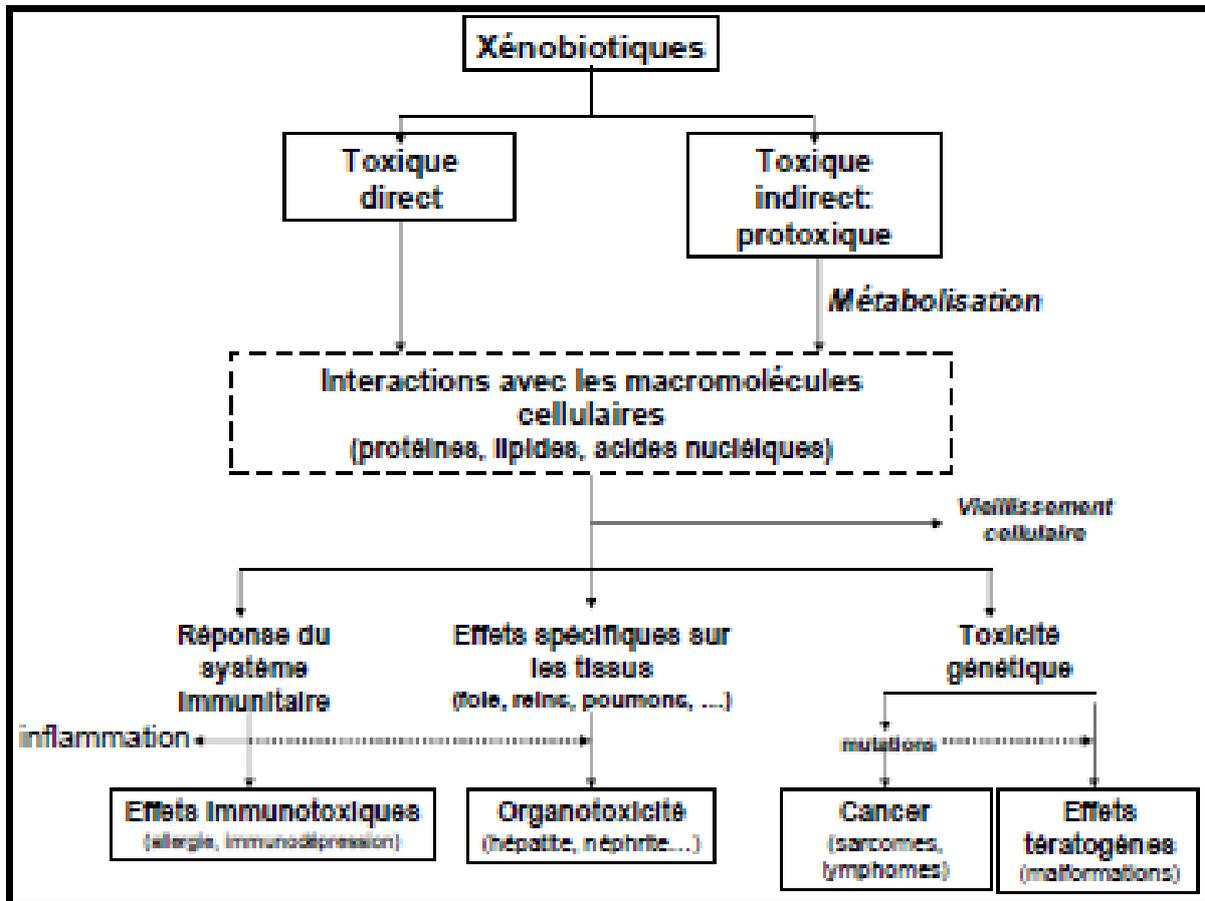


Figure 31 : Les principaux End point de toxicité médicamenteuse

9. Action toxique sur les biomolécules

9.1. Effet réversible et effet irréversible

Les effets réversibles disparaissent dès que l'exposition à la molécule toxique cesse. Les effets irréversibles persistent voire progressent après la phase d'exposition.

- **Action basée sur liaison réversible (non covalente):** la propriété fondamentale de cette action est qu'elle est liée à la concentration du toxique dans les fluides de l'organisme et que cette action disparaît avec l'élimination du toxique. Le facteur temps est un paramètre important, à cause des longueurs de la phase

d'expositions. Parmi les toxiques ayant une liaison réversible avec leur site moléculaire: les pesticides organophosphorés, les pesticides carbamates.

- **Action basée sur une liaison irréversible** : ce type de réaction s'intéresse les molécules chimiquement réactives, les effets toxiques dépend du type de biomolécules touché. Les toxiques sont en principe toujours activés avant d'exercer leur action et se sont les sites nucléophiles (NH₂,SH) des biomolécules qui sont visés ;les liaisons sont covalentes et stable. Parmi les effets toxiques observés, on range la mutagenèse, la cancérogenèse, la tératogénèse, la sensibilisation allergique. Cette situation concerne les radiations ionisantes.
- **Effet immédiat ou aigu et effet retardé ou chronique** : Contrairement aux effets immédiats ou aigus qui apparaissent rapidement après l'exposition, certains effets apparaissent tardivement, comme par exemple l'effet cancérogène qui survient plusieurs années après l'exposition, dans ce cas il s'agit d'effet retardé ou chronique.

Cette chronologie variable dans les effets est liée à la fois à la dose de toxique et au niveau d'exposition.

Le terme d'effet subaigu est employé pour décrire un état intermédiaire entre les effets aigus et les effets chroniques.

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (ex. : le rein) ou les tissus (ex. : le sang). Des changements adaptatifs causés par un produit chimique dans un tissu ou un organe peuvent être accompagnés de changements fonctionnels et morphologiques.

Pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité sont généralement considérés comme des effets irréversibles.

9.2. Effet morphologique, fonctionnel ou biochimique

L'effet morphologique conduit à une modification tissulaire comme par exemple une *nécrose* ou une *néoplasie*. Il est généralement irréversible. L'effet fonctionnel correspond à un changement des fonctions d'un organe. Il est en général réversible comme par exemple la

stéatose hépatique (apparition de vésicules lipidiques dans le foie : macrosécrétion) ou l'hépatite.

- Atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex. : une modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles.
- Des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

10. Principaux End point de toxicité médicamenteuse

10.1. Mutagenèse

Le phénomène de mutagenèse résulte d'interactions entre des agents *mutagènes* et le matériel génétique des organismes.

L'action se traduit par des *mutations* génétiques et/ou des modifications chromosomiques, les *gènes* se situant en un point précis d'un chromosome. Les mutations au niveau du gène correspondent à des modifications au niveau des molécules d'*ADN*. Le gène peut être morcelé ou recombiné au niveau des segments d'*ADN*.

Les modifications chromosomiques correspondent à des anomalies de nombre (augmentation ou diminution) ou de structure (délétions, duplications, translocations) des *chromosomes*.

Il y a une corrélation importante entre effets *mutagènes* et *cancérogènes* pour une même molécule

10.2. Cancérogenèse

L'*ADN* des chromosomes du noyau cellulaire est la cible privilégiée des agents *cancérogènes* (produits chimiques, radiations ionisantes).

Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases).

10.3. Tératogenèse

Ce sont des substances qui agissent principalement sur l'embryon à des stades bien précis de son développement et qui induisent une ou des anomalies, se manifestant par des malformations.

Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes.

10.3. La reprotoxicité : Toxicologie de la reproduction : étudie les effets sur la fertilité, le développement embryonnaire et le développement périnatal.

10.4. Génotoxicité: altération de l'ADN

10.5. Cytotoxicité: dysfonctionnement de la cellule: mort cellulaire.

10.6. Immunotoxicité : Modification du nombre de cellules du système immunitaire. 2 types d'effets :

- L'immunosuppression : augmente la sensibilité aux infections.
- L'immunostimulation : se manifeste par le développement d'une maladie auto – immune ou par un syndrome allergique.

10.7. Allergie : Ils déclenchent une réaction anormale du système de défense immunitaire. Il en résulte divers troubles variables selon la cible: eczéma, conjonctivite, asthme, bronchite, ...

- ALLERGIE ≠ Toxicité, Infection, Irritation, et toute réaction inflammatoire non spécifique.
- ALLERGIE = Etat d'hypersensibilité dont le mécanisme correspond à une réponse immunitaire normale de l'organisme suite à une stimulation par un antigène (réaction de défense).
 - La première stimulation (phase silencieuse) aboutit à une sensibilisation.
 - Les stimulations ultérieures (phase réactionnelle) déclenchent une réaction inflammatoire.

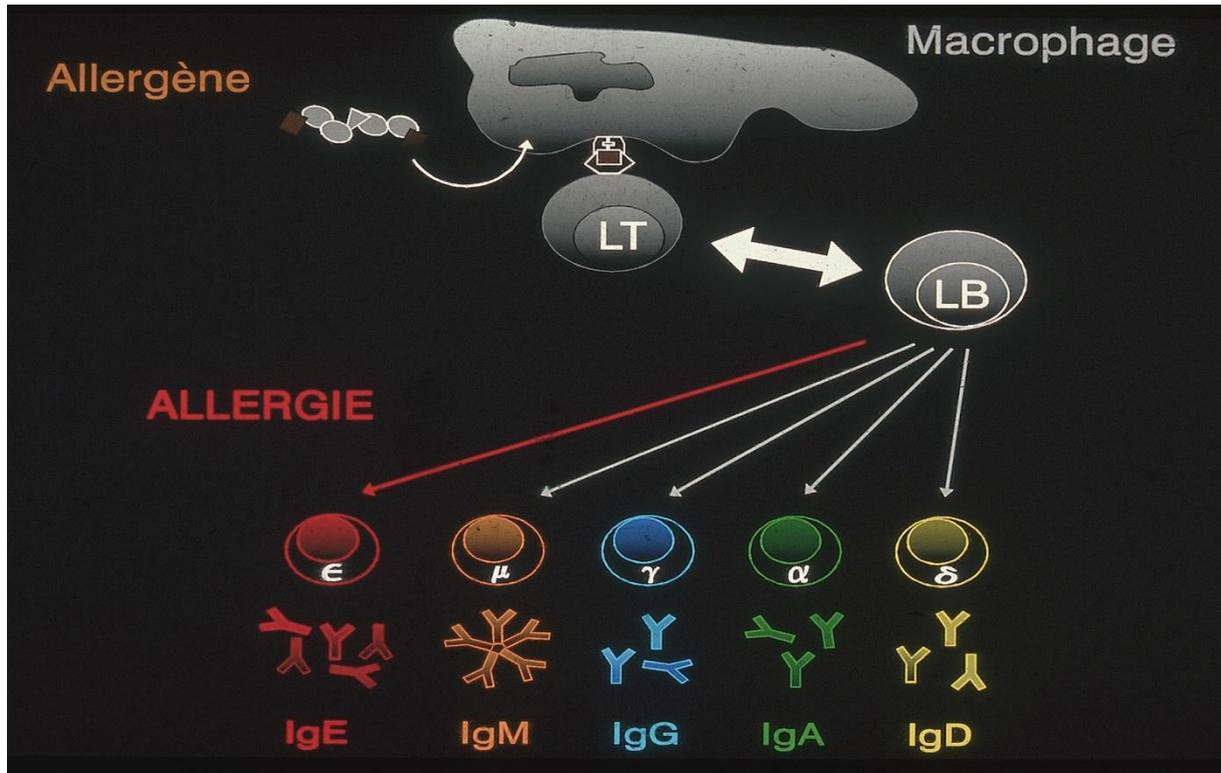


Figure 32: Allergie et Allergène

L'allergie médicamenteuse n'est qu'un des effets secondaires des médicaments.

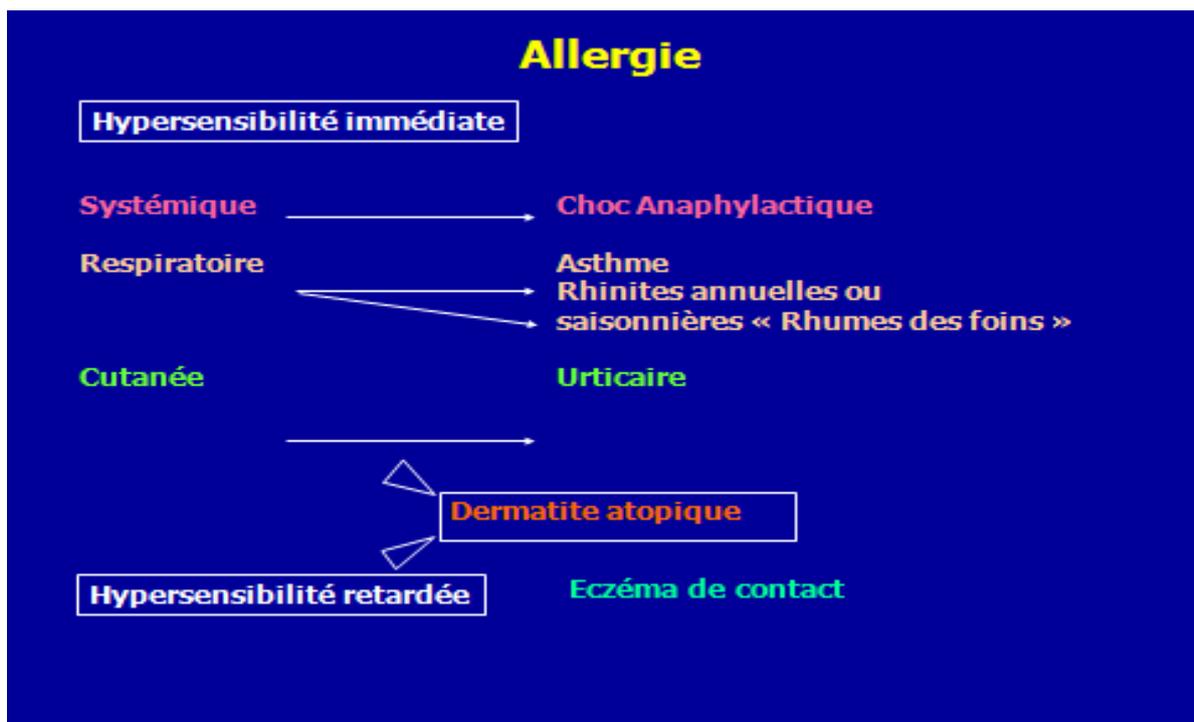
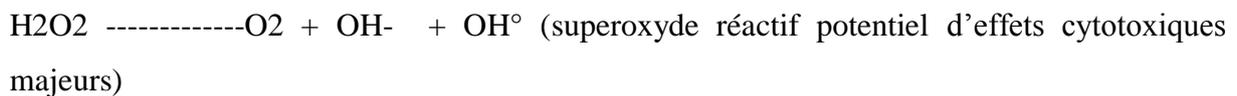
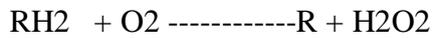


Figure 33 : Allergie médicamenteuse

10.8. Stress oxydatif

La réduction de l'oxygène moléculaire en eau induit la formation de dérivés oxygénés réactifs, susceptibles de provoquer des lésions. Un déséquilibre entre leur production et leur élimination aboutit au "stress oxydatif". Certaines agressions, comme les irradiations, participent à la création de radicaux oxygène activés actifs.



Les mécanismes d'action d'un grand nombre de substances toxiques impliquent une élévation de composés oxygénés dans la cellule, ce qui entraîne le stress oxydatif.

Des polluants de l'environnement tels que l'herbicide paraquat, les hydrocarbures halogénés, les pesticides organochlorés (ex: heptachlore et DDT), génèrent des intermédiaires réactifs, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et l'ion superoxyde, capables d'endommager les constituants des cellules et induire la toxicité.

Chapitre 6 : Pharmacologie

Chapitre 6 : Pharmacologie

1. Les anticancéreux

I- Généralité :

La maladie cancéreuse se caractérise principalement par la prolifération incontrôlée ainsi que par l'échappement à la mort programmée (apoptose) des cellules malignes. Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules, à travers leur ablation, en inhibant leur prolifération et en induisant leur mort. Cette stratégie fait appel à plusieurs moyens, utilisés seuls ou en combinaison : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. Parmi ces derniers nous trouvons la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées

La thérapeutique en cancérologie implique la prise en charge de :

- la tumeur
- la prévention des récurrences et métastases
- des effets induits par la tumeur
(douleur, compressions...)
- des effets iatrogènes (médicamenteux, post chirurgicaux...)

► Les abords thérapeutiques de la tumeur incluent :

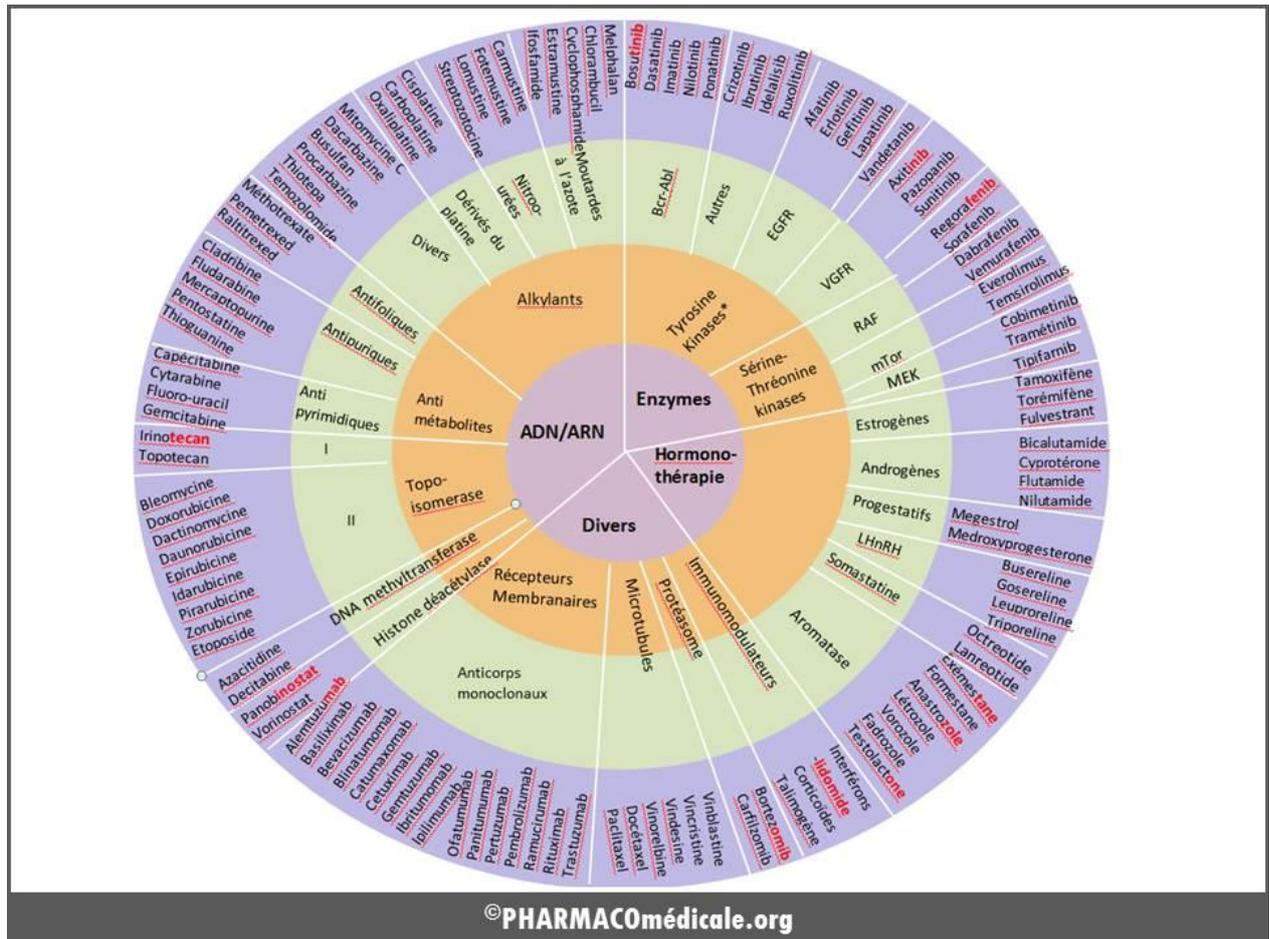
- chimiothérapie
- chirurgie
- radiothérapie
- hormonothérapie

II-Le rationnel du traitement :

- détruire toutes les cellules tumorales en prolifération sans détruire les tissus et cellules saines
- empêcher l'apparition de résistance
- éviter les toxicités, les effets indésirables et maintenir la qualité de vie.

III-Les médicaments anticancéreux:

Les médicaments anticancéreux peuvent être classés schématiquement selon leurs cibles cellulaires et/ou leur mécanisme d'action en plusieurs catégories



IV-CLASSIFICATION ET MECANISMES D'ACTION :

I. LES AGENTS ALKYLANTS/APPARENTES

Mode d'action : Ils agissent sur la duplication de l'ADN ou sur sa transcription en créant des ponts intra-moléculaires entre les deux chaînes d'ADN, ce qui a pour conséquence d'interdire leur duplication

- ❖ Moutardes azotés : Alkeran ®(melphalan), Chloraminophene ®(chlorambucil),Endoxan ®(cyclophosphamide), Holoxan ® (ifosfamide)
- ❖ Nitroso- urées : Bicnu ® (carmustine), Muphoran ®(fotémustine)
- ❖ Dérivés des platines : Carboplatine ®(carboplatine), Cisplatine ®(cisplatine), Eloxatine ® (oxaliplatine)
- ❖ Autres : Amétycine ® (mitomycine C), Décicène ®(dacarbazine)

II . ANTIMETABOLITES

Mode d'Action : Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques en se substituant aux bases puriques et pyrimidiques indispensables à cette synthèse. Ils agissent à la phase S du cycle cellulaire, ils sont donc "phase-dépendants" et sont responsables de la mort de la cellule.

- ❖ Antifolates : méthotrexate ® (méthotrexate)
Tomudex ® (raltitrexed)
- ❖ Antipuriques : Fludara ® (fludarabine)
- ❖ Antiprimidiques : Aracytine ® (cytarabine)
Gemzar ® (gemcitabine), Fluorouracile ® (5FU)

III. AGENTS DU FUSEAU

Mode d'action : bloquent le contact des microtubules : pas de division cellulaire : mort des cellules cancéreuses

- ❖ Poison du fuseau : Oncovin ® (vincristine),
Velbe ® (vinblastine), Navelbine ® (vinorelbine)
Eldisine ® (vindésine)
- ❖ Stabilisants du fuseau : Taxol ® (paclitaxel) et taxotère ® (docetaxel)

IV . INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES

- Anti – topoisomérase I :

Mode d'action : Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation / dés spiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (I) ou des deux (II) brins, puis leur ligation, permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication

Campto ® (irinotécan) et Hycamtin ® (topotécan)

- Anti- topoisomérase II:

❑ intercalants :

Mode d'action : à un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérase
à une inhibition de la réplication et de la transcription

Doxorubicine ® (doxorubicine)

Céribidine ® (daunorubicine), Zavedos ® (idarubicine), Farmorubicine ® (épirubicine)

❑ Dérivés de podophyllotoxine :

Mode d'action : stabilisent le complexe de clivage, empêchant l'étape de religation et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN

Vépeside ® (étoposide, étopophos)

V. AUTRES :

- Bléomycine ®(bléomycine)
- Kidrolase ®(asparaginase)

▶ *-Bléomycine ®(bléomycine): antibiotiques

▶ Elle provoque la formation de radicaux libres

Qui altèrent l'ADN et induisent de multiples cassures de l'ADN. Ilya inhibition de la synthese Et de la transcription del'ADN. La bleomycine est metabolisee en derives inactifs par une hydrolase

Absente des tissus cutanes et pulmonaire d'où sa

Toxicite pulmonaire(fibrose). Elle est peu myelosuppressive ce qui est interessant pour son

Utilisation en association avec d'autres cytotoxiques:--- Sa posologie est de10-20mg/m², 1a 2fois par semaines en Iv ou IM, SC

Il ne faut pas depasser la dose de 400mg a cause

De sa toxicite pulmonaire.

--- Sa demie vie est de 3 heures.

▶ --- Autres EI: alopecie, dermatite et hypersensibilite.

▶ --- Indications:tumeurs epidermoides, (ORL, oesophage, peau...), cancer des testicules et lymphomes.

V-L'apparition des effets indésirables est dépendante de plusieurs facteurs :

- Le médicament lui-même: chaque substance à des effets indésirables généraux et spécifiques
- Les doses administrées
- tolérance individuelle au médicament
- L'état général
- La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des médicaments qui interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort cellulaire (médicaments cytotoxiques) ou à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques).
- -Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables sont le plus souvent la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales, car les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Les tissus atteints préférentiellement sont ceux dont les cellules ont un potentiel prolifératif élevé, tels que la moelle osseuse (en induisant

- anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie) ou la muqueuse digestive (en induisant mucite, stomatite, diarrhée). Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères.
- - Les médicaments anticancéreux induisent également à différents degrés des vomissements, une alopecie, une infertilité ainsi que divers effets indésirables spécifiques à une classe ou à une molécule particulière.
- -Les médicaments cytostatiques, leur activité n'aboutit souvent pas à une réduction tumorale mais à un retard de croissance tumorale et peuvent avoir un effet synergique avec les produits cytotoxiques.

VI-Toxicité de la chimiothérapie: EI

Toxicité aiguë

- Hématologique
- Vomissements
- Mucites
- Choc anaphylactique
- Alopecie
- Insuffisance rénale
- Détresse respiratoire
- Asthénie

Toxicité chronique

- Cutané
- Hypersensibilité
- Rénales
- Vésicales
- Cardiaques
- Pulmonaire
- Digestive
- Neurologique

1. TROUBLES HEMATOLOGIQUES :

Myelotoxicité : toxicité majeure

- ▶ **Leucopénie , Neutropénie**: due à la chute des GB

Clinique : contrôle de la température, frissons, rougeurs, hallucinations

- ▶ **Thrombopénie**

due à la chute des plaquettes

Clinique: polypnée, tachycardie, HTA, paleur

Risque hémorragique, gingivorragie, hématurie

▶ **Anémie**

Anémie :due à la chute des GR et de Hb

Clinique :paleur, asthénie, cheveux et ongles cassants

2. **ALOPECIE :**

- Chute des cheveux

Les molécules les plus alopeciant sont:

- l'endoxan
- Taxol
- Navelbine
- holoxan

3. **TOUBLES DIGESTIFS :**

a) Nausées vomissements

- Nausées : pâleur, sueur, augmentation de la salivation: technique de relaxation, respiration par la bouche
- Vomissements : utilisation de neuroleptique : servir un repas froid, éviter odeur de tabac, éviter les plats gras épicés jus de fruit et café au lait

b) Troubles du transit : diarrhées ex: 5FU et constipation ex : Etoposide, Vincristine

c) Atteintes des muqueuses

Ulcère, hémorragies, candidose

Ex : 5FU, anthracyclines

4-TOXICITE URINAIRE :

❖ **Cisplatine :**

toxicité rénale : Cisplatine > Carboplatine

Cisplatine:

- sévèrement néphrotoxique et nécessite des mesures d'hyperhydratation et diurèse forcée
- ❖ Méthotrexate : précipitation tubulaire (alcaliniser les urines avec bicarbonates, contrôle répété de l'urée et créat)

5. TOXICITE VESICALE :

▶ **ENDOXYAN et HOLOXYAN** métabolisé en :

- des cystites hémorragiques : l'acroléine, inactive, en est la responsable

-Chimioprotection : Mesna (Uromitexan ®)

inactivation de l'acroléine, métabolite irritant pour la muqueuse vésicale

6.TOXICITE CARDIAQUE :

troubles du rythme, tachycardie et IDM

Anthracyclines : cumulative

(ex : 550 mg/m² adriamycine)

Insuffisance cardiaque irréversible

Chimioprotection : (Dexrazoxane) Cardioxane® : Effet cardioprotecteur

7.NEUROTOXICITE :

cisplatine : ototoxicité

8. Fertilité - Fonctions gonadiques :

surtout les alkylants

Homme : oligo-azoospermie souvent définitive, pas de perturbation de la fonction endocrine

Femme : aménorrhée, ménopause chimio induite fonction de l'âge

Risques de tératogénèse ++ au 1er trimestre

VII-Prévention des effets indésirables communs aux anticancéreux :

- ▶ 1 Prévention de l'alopécie
- ▶ 2 Prévention des mucites
- ▶ 3 Nausées et vomissements
- ▶ 4 Myélotoxicité

1-Alopécie :

-Toujours réversible

-10 jours après le début

-Repousse après plusieurs semaines

-Éventuellement changement de couleur ou d'aspect

2- Mucites :

-Elles débutent par un érythème de la muqueuse accompagné de sensations de brûlure

-Apparaissent ensuite des ulcérations et une douleur importante entraînant une dysphagie

***Prévention :**

- ❑ Evaluation de l'état bucco-dentaire (clinique et radiologique)
- ❑ Restauration ou extraction de toutes les dents atteintes de caries
- ❑ Hygiène bucco-dentaire (attention aux saignements si les plaquettes sont basses)
- ❑ Bains de bouche : bicarbonate de sodium 1,4% + amphotéricine B + lidocaïne + Eludril®
- ❑ En cas de surinfection bactérienne , virale ou fongique rajouter aciclovir ou fluconazole

3-Myelotoxicite :

- Thrombopénie
- Neutropénie :
- Anémie
- Neutropénies :
- ▶ Risques : fièvre, infections
- ▶ Traitement par Prévention : injection de facteur de croissance hématopoïétique NEUPOGEN

-Thrombopénies

Transfusion de plaquettes

-Anémie :

- ▶ Traitement des anémies < 7,5 g/l
 - Transfusion (uniquement si anémie importante)

risque infectieux (CMV, hépatites, HIV, parasites, ...), allergies, ...
 - Erythropoïétines
 - Epoetin alpha (EPREX®), Epoietin bêta (NEORECORMON®)
 - Darbepoietin (ARANESP®)
 - donner du fer FUMAFER et vitamines

X-Surveillance des effets:

Avant le début de chaque cure, il est indispensable de procéder à un interrogatoire, un examen clinique et un bilan biologique qui conditionnent la mise en route de la chimiothérapie. Selon les résultats de cette évaluation, la chimiothérapie pourra être autorisée, différée ou contre-indiquée en fct de :

- Evaluation de l'état général
- Recherche d'une toxicité de la cure précédente : clinique par l'interrogatoire et l'examen physique, et biologique (surveillance intercure de la numération formule sanguine, des fonctions rénales et hépatiques) systématiquement
- Des examens spécifiques peuvent être proposés en cas de signes d'appel cliniques
- Recherche d'interactions médicamenteuses potentielles
- -Recherche et traitement de foyers infectieux ou porte d'entrée potentielle
- -Contraception
- -Comorbidité (fonction cardiaque, rénale, pulmonaire, hépatique)
- -Examen du capital veineux
- -Hémogramme avec plaquettes
- -Calcémie, kaliémie, protidémie, créatininémie
- -Bilirubine totale, phosphatases alcalines, transaminases
- -Une adaptation des doses est souvent proposée chez le patient âgé.

XI-Interactions médicamenteuses :

Comme pour tous les médicaments, un risque de diminution des effets thérapeutiques ou d'augmentation des effets toxiques est possible par interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Compte tenu de la diversité des médicaments anticancéreux, le risque doit être évalué au cas par cas mais quelques exemples sont donnés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 4 : exemples de risque en cas d'interaction de médicaments anticancéreux avec d'autres médicaments

Médicament anticancéreux	Médicament interférant	Mécanisme de l'interaction	Risque associé à l'interaction	
Tous	Vaccins vivants	Immunodépression	Maladie généralisée	Contre-indiqués
Méthotrexate	Aspirine, AINS	Déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques	Augmentation de la toxicité hématologique et rénale	Contre-indiqués
	Pénicillines	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale	Augmentation de la toxicité hématologique et rénale	Déconseillée
Cisplatine	Aminosides, amphotéricine B, ciclosporine	Effets toxiques additifs	Augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	Précaution d'emploi
Taxanes	Azols, inhibiteurs de protéase	Inhibition de leur métabolisme	Augmentation de la toxicité	Précaution d'emploi

2 . Les Antianémiques

1-Rappel physiopathologique :

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl et 12g/dl respectivement chez les hommes et les femmes

Le fer est un des composants principaux de l'hème, présente dans différentes protéines comme l'hémoglobine.

Une carence en fer conduit à une anémie arégénérative microcytaire.

L'anémie (la carence en fer) peut être la conséquence de pertes sanguines chroniques (digestives hautes ou basses ou gynécologiques), de destruction périphérique excessive (hémolyse) ou par insuffisance de production médullaire (carence en fer, vit B9 ou B12)

La vitamine B9 est indispensable à la synthèse de l'ADN. On la trouve dans les légumes ou certaines céréales. Les conséquences d'une carence s'observent d'abord dans les globules rouges. La carence entraîne une anémie arégénérative macrocytaire.

La vitamine B12 est contenue dans les viandes, laitages et les oeufs. Elle participe à la synthèse de l'ADN et donc de la multiplication cellulaire. Comme pour la vitamine B9, sa carence occasionne une anémie arégénérative macrocytaire.

- L'érythropoïétine (plus connue EPO) est le facteur de croissance erythroblastique; elle est synthétisée par le rein. En cas insuffisance rénale chronique sévère, les taux circulants d'érythropoïétine s'abaissent, entraînant une anémie chronique, en l'absence de toute carence en fer ou vitamine.

2- Les Antianémiques

Les antianémiques sont des médicaments destinés à lutter contre toutes les formes d'anémies. Celles-ci correspondent à un trouble sanguin.

Caractérisées par un manque d'érythrocytes (ces carences peuvent correspondre à une insuffisance en fer ou en vitamine B12 par exemple). Elles entraînent dans tous les cas des problèmes liés au fait que le transport de l'oxygène par le sang n'est plus assuré normalement.

3- comment agissent les antianémiques :

Les antianémiques améliorent la qualité du sang en favorisant la reconstitution des globules rouges. Pour ce faire, ils rétablissent les quantités normales d'hémoglobine, de fer ou de

vitamine B12 dans le sang, en fonction des besoins précis du patient. Les antianémiques peuvent être administrés par voie orale ou encore par voie parentérale.

4- les médicaments existants :

La foline ou vitamine B9, "folates" est principalement donnée par voie orale. La carence nécessite au moins 2 mois de traitement oral journalier

la vitamine B12, donnée par voie orale ou parentérale

le fer, donné par voie orale sous forme de sels, pouvant également être administré par voie intraveineuse. La carence pour être reconstituée demande 3 à 6 mois de traitement journalier oral.

l'érythropoïtine donnés par voie injectable, sous cutanée ou intraveineuse

5- mécanismes d'action des différentes molécules :

L'apport de fer, vitamine B9 ou B12 permettent, en cas de carence de l'une d'entre elles, de reconstituer les réserves de l'organisme et de permettre à la moelle de synthétiser des réticulocytes (l'anémie devient alors régénérative) jusqu'à normaliser le nombre de globules rouges circulants et le taux d'hémoglobémie.

L'érythropoïétine stimule la synthèse de réticulocytes médullaires en cas de synthèse insuffisante d'érythropoïétine (insuffisance rénale chronique sévère ou hémodialysée) ou destruction médullaire excessive (cancers avec chimiothérapie)

6- les contre indications ou précautions d'emploi :

L'utilisation de ces médicaments est contraindiquée en cas d'allergie au fer ou à l'un des ingrédients du médicament concerné. Elle est également déconseillée lors d'une infection rénale aiguë. Pour un traitement par injection intraveineuse, des antécédents d'asthme peuvent également constituer une contreindication.

7- les effets indésirables :

Pour le fer: coloration des selles en noir (prévenir les patients), troubles digestifs fréquents (nausées, diarrhée, constipation crampes intestinales) pouvant mener le patient à interrompre le traitement

en perfusion intraveineuse risque d'intolérance choc anaphylactique

Erythropoïétines et analogues: -élévation de la pression artérielle

-risque augmenté d'AVC si hémoglobinémie dépassant 12g/dl

8- Surveillances des effets :

Erythropoïétines et analogues:

-hémoglobinémie : chaque mois pour une cible entre 11 et 12g/dl

Fer:

-troubles digestifs, couleur des selles

-hémoglobinémie, réticulocytes et VGM

-ferritinémie

Vitamine B9 et B12:

-hémoglobinémie, réticulocytes et VGM

-concentration plasmatique des vitamines

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Pharmacologie, 2002, M. Moulin, A.Coquerel, éd.Masson, 845p.
- Pharmacologie intégrée, 1996, P.Clive, M.J. Curtis et B.Brian Hoffman, éd. De Boeck université, 616p
- Pharmacologie médicale, 2003, M. Neal, éd. De Boeck université,108p
- Abrégé de pharmacologie, 2008, Y.Cohen et C.Jacquot, 6eme édition, éd. Masson, 487p.
- Pharmacologie thérapeutique, 2008, A.Sourogyi, L.Mérian, éd. Elsevier-Masson,
- pharmacologie générale, Toxicologie, mécanismes fondamentaux,2008, I. Claverie et H.Hedde, 2émé édition,ed. Porphyre.
- Atlas de poche de pharmacologie, 2003, K.Mohr, 4eme édition, 2d.Fammarion Medecine-science, 381p.
- Initiation à la connaissance de médicament (cours+exercices), 2001, J.M. Aiache, R. Renoux, 4eme édition, éd. Masson.
- Les voies d'administration des médicaments, 2003, éd. Elsevier-Masson SAS.
- Traité de toxicologie générale, 1999, M. Bounia, éd. Springer, 789p.
- Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle, 2007, R. R. Lauwerys, V. Haufroid, P.Hoet et D. Lison, 1252p.
- Guide pratique de toxicologie, 2004, F. X. Reichl, R. Perraud, E. Kraché, éd. De Boeck université, 369p.
- Toxicologie et pharmacologie médicolégales, 1998, P. Kintz, éd. Elsevier-Masson.
- Introduction à l'éctoxicologie fondement et applications, François RAMADE
- Toxicologie, FOURNIER. E
- BasicToxicology, C.KEN T
- BEN YOUSSEF .S et BELGUIITH .JIntroduction à l'Enseignement de Toxicologie , 2013.
- FOURNIER.E, Toxicologie , éditions ellipses, 1993.