

Plan du cours

INTRODUCTION

OBJECTIFS DU COURS

DEFINITIONS ET LIMITES

PARTIE I : PHARMACOLOGIE GENERALE

CHAPITRE I : MEDICAMENT

I^{ERE} PARTIE : DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L' ORGANISME :
PHARMACOCINETIQUE (ce que l'organisme fait au médicament)

CHAPITRE II : DESCRIPTION DE L'ITINERAIRE SUIVI PAR LES MEDICAMENTS
DANS L'ORGANISME

CHAPITRE III : PHASE GALENIQUE ET PHASE D'ABSORPTION, administration des
médicaments

CHAPITRE IV : PHASE VASCULAIRE

CHAPITRE V : PHASE TISSULAIRE

CHAPITRE VI : ELIMINATION DES MEDICAMENTS

II^E PARTIE : EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE REPONSES AUX
MEDICAMENTS (ce que les médicaments font à l'organisme)

CHAPITRE VII : EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

CHAPITRE VIII : REPONSES AUX MEDICAMENTS, EFFETS THERAPEUTIQUES

CHAPITRE IX: INTERACTIONS ET INCOMPATIBILITES

CHAPITRE X : VARIATIONS DES EFFETS, VARIATIONS DES REPONSES

CHAPITRE XI : EFFETS NOCIFS

0. INTRODUCTION

En élevage, la production est le reflet le plus fidèle de la santé d'un troupeau. Le seul état général des animaux ne donne pas des indications suffisantes, tandis que la production laitière, le nombre de petits élevés par la femelle saillie, leur poids et leur âge à la vente constitue des témoins précis et sûrs de la santé.

Un troupeau sain est un troupeau productif. Il est même permis de dire que la santé est une production au même titre que la viande, le lait et les œufs puisque les anticorps, sont élaborés par l'organisme tout comme les autres produits. Tout ce qui favorise le développement harmonieux de la production animale, prise dans son ensemble, favorise la santé. Il y a trois règles d'or de la santé :

- La salubrité du milieu de vie ;
- La salubrité de l'alimentation et
- L'application d'un programme de traitement systématique destiné à renforcer la résistance naturelle des animaux bien installés et bien nourris.

D'où l'importance de la pharmacologie.

1. OBJECTIFS DU COURS

Pour contribuer à la mission de la formation des Médecins Vétérinaires, le cours de pharmacologie a pour objectifs d'apporter à l'étudiant une information complète, objective et comparative sur les questions qu'il peut ou doit se poser avant d'élaborer un plan thérapeutique ou préventif et de l'ouvrir à la recherche scientifique dans le domaine de la pharmacologie en l'amenant à s'intéresser aux plantes médicinales.

A l'issue de cet enseignement l'étudiant doit être capable de :

- Sélectionner rationnellement un médicament et de choisir sa meilleure posologie ;
- Utiliser, suivant les conditions, le médicament seul ou en association ;
- Choisir la voie d'administration, les doses et le rythme de renouvellement ;
- Tenir compte de facteurs liés au malade et à l'environnement ;
- Savoir que les médicaments les plus chers ne sont pas les plus efficaces ;
- Retenir que le médicament n'est pas une panacée ;
- Lire chaque jour les notices de médicament pour être à la page selon l'évolution de la recherche dans le domaine de pharmacologie.

2. DEFINITIONS ET LIMITES

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments. Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie. En pratique, les frontières ne sont pas toujours évidentes.

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

- pharmacologie moléculaire
- pharmacocinétique : étudie le devenir des médicaments au sein des organismes vivants ; ce que l'organisme fait au médicament, c'est-à-dire l'action de l'organisme sur le médicament ou sort du médicament dans l'organisme
- pharmacodynamie : étudie l'effet des médicaments sur les systèmes biologiques, effet du médicament dans l'organisme
- pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments
- pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active
- intoxications médicamenteuses : effets des surdosages
- etc.

La pharmacologie doit être distinguée de la thérapeutique qui concerne les choix stratégiques pour traiter un malade en fonction de son individualité et des armes disponibles (diététique, chirurgie, radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie... et pharmacologie).

Ce cours de pharmacologie vétérinaire traitera en deux parties :

- 1) Les notions essentielles c'est-à-dire les lois qui déterminent l'action de médicaments et les règles qui en permettent l'usage judicieux : c'est la pharmacologie générale.
- 2) Les grandes classes de médicaments regroupées selon les principales pathologies qu'elles sont destinées à traiter ou prévenir.

PARTIE I : PHARMACOLOGIE GENERALE

Chapitre I : MEDICAMENT

1.1 Définition et Composition des Médicaments

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

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

1.1.1. Principe actif

A. Origine

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « *drug* » est « médicament » et jamais « drogue »).

Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux (origine naturelle). Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

- Les médicaments d'origine minérale sont utilisés sous forme crue dans le passé, beaucoup d'éléments minéraux sont utilisés sous forme purifiée actuellement et occupent une place importante en thérapeutique. C'est le cas par exemple de soufre, Iode, Oxygène, des acides libres tels que HCl, des sels tels que le sulfate de magnésium
- Pour les médicaments d'origine animale, on utilisait dans le passé surtout des extraits de foie, des poudres des glandes endocrines telles que le pancréas, la thyroïde et l'hypophyse. Les chimistes et les pharmacologues ont accompli des grands efforts pour tenter d'isoler et de purifier les principes actifs de ces organes.
 - La vit B, isolée du foie
 - L'insuline isolée du pancréas
 - La thyroxine isolée de la thyroïde
 - L'adrénaline de la médullo-surrénale.

Actuellement on synthétise un certain nombre d'hormones qui avaient été isolées des glandes endocrines.

- Les plantes ont constitué la principale source de médicament depuis les origines de l'homme qui a utilisé les racines, les feuilles ou les écorces pour soulager ou guérir les malades. Plusieurs d'entre eux, découverts d'une manière empirique, sont entrés dans

l'arsenal thérapeutique actuel. C'est le cas de la quinine, de la morphine, de l'éphédrine, de la digitoxine, etc...

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles (origine synthétique). Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

B. Forme

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés. Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité.

C. Dénomination

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI.

La dénomination scientifique est attribuée à la substance quand celle-ci existe sous forme purifiée, chimiquement définie. Elle doit être conforme à la nomenclature fixée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) ; elle est en général trop compliquée (ex. Acide acétylsalique = aspirine)

La dénomination commerciale ou marque déposée : est un nom de fantaisie, choisi par la firme pharmaceutique et correspond soit à un mélange plus ou moins complexe. La dénomination commerciale ou nom de spécialité est toujours suivi de R (ex. Xylocaïne^R); elle est attribuée à la firme à des produits dont elle a le brevet. Le même médicament peut être vendu sous plusieurs dénominations commerciales par le même fabricant selon les pays et dans le même pays selon les fabricants.

1.1.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs (voir chapitre. Tous doivent être autorisés par la réglementation. Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- agrégats : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimé
- diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

1.2. Médicament-Objet

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement.

Les différentes manières dont le médicament est présenté, constituent les « formes pharmaceutiques ». On distingue des formes divisées où le médicament est présenté en doses unitaires (ou unidoses) correspondant à une prise et des formes à diviser (ou multidoses) pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre. Elles sont en rapport direct avec les façons dont le médicament est administré. C'est pourquoi elles sont décrites avec celles-ci.

Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.). Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une notice d'utilisation. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration.

1.3. Classifications des Médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco-thérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique.

Suivant les résultats qu'ils permettent d'obtenir, les médicaments peuvent être groupés en quatre classes :

a) Les médicaments utilisés à titre préventif

Administrés aux animaux sains, ils visent :

- Soit à les protéger contre une maladie future ; exemple : la vaccination
- Soit à modifier temporairement un processus physiologique ; exemple : les anticonceptionnels.

b) Les médicaments de substitution

Ils permettent de corriger une carence de l'organisme, cette carence peut avoir une origine :

- Soit exogène (alimentaire) : vitamine ou facteurs vitaminiques
- Soit endogène : il s'agit d'un organe dont la fonction est réduite ou supprimée. Le déficit peut être définitif (insuffisance de la libération d'insuline chez les diabétiques) ou provisoire (déperdition hydrique par hémorragie ou diarrhée).

Dans tous ces cas, le médicament remplace directement ou indirectement, provisoirement ou indéfiniment, un constituant naturel de l'organisme.

c) Les médicaments qui suppriment la cause de la maladie

Ce sont les vrais médicaments, car ils permettent la guérison du malade en s'attaquant à la cause de l'état pathologique ; curatifs ou causaux qui se limitent à l'heure actuelle aux maladies infectieuses, bactériennes et parasitaires : on parle alors de traitement.

d) Les médicaments qui corrigent les symptômes

Ils ne s'attaquent pas à la cause de la maladie, mais ils atténuent les troubles, les symptômes résultant de l'état pathologique. On parle dans ce cas de traitement symptomatique. Ces médicaments sont nombreux et constituent la majeure partie des livres de pharmacologie. Suivant les troubles qu'ils corrigent, on distingue :

- Les antipyrétiques : médicaments qui abaissent la température de l'état fébrile ;
- Les analgésiques : médicament qui combattent la douleur ;
- Les hypnotiques : médicaments qui induisent le sommeil (dans l'insomnie) ;
- Les anti-inflammatoires : médicaments qui stoppent les phénomènes de la réaction inflammatoire ;
- Les cardiotoniques : médicaments qui stimulent le myocarde défaillant ;
- Les antihypertenseurs : médicaments qui abaissent la tension artérielle anormalement élevée ;

- Les vasoconstricteurs : médicaments qui combattent l'hypotension ;
- Les diurétiques : médicaments qui atténuent les manifestations allergiques ;
- Les anti-diarrhéiques, les antitussifs, les anti-vomitifs, les antihémorragiques, etc...

1.4. Catégories des Médicaments

1.4.1. Produits officinaux

Ce sont des médicaments que les pharmaciens doivent tenir dans leurs officines et dont les caractéristiques sont décrites dans un livre qui a force de loi : la pharmacopée. Il existe une pharmacopée pour chaque pays, une pharmacopée de l'OMS et une pharmacopée Européenne. Le Congo utilise la pharmacopée belge. Les produits officinaux comprennent :

- a) Des drogues : produits naturels employés tels qu'ils existent. Exemple : de l'opium officinal
- b) Des préparations galéniques : des mélanges contenant le principe actif et d'autres substances : elle sont obtenues par extraction des poudres végétales (drogues) à l'aide d'un solvant adéquat évaporé ou non de manière à obtenir des poudres ou des formes liquides. Exemple : teinture de belladone, le soluté injectable d'insuline.
- c) Des produits chimiques purs : exemple de la codéine, le chloramphénicol, l'adrénaline.

1.4.2. Préparations magistrales

Ce sont des médicaments qui sont préparés extemporanément par le pharmacien suivant les indications fournies par le vétérinaire dans l'ordonnance. Ils sont destinés à un sujet déterminé. Cette forme de préparation est de moins en moins utilisée au profit des spécialités pharmaceutiques.

1.4.3. Spécialités pharmaceutiques

Une spécialité pharmaceutique est un médicament :

- Préparé à l'avance par l'industrie pharmaceutique ;
- Présenté sous un conditionnement particulier ; et
- Caractérisé par une dénomination spéciale, la dénomination commerciale.

Dans la plupart de pays, aucune spécialité ne peut être vendue si elle n'a pas reçu au préalable une autorisation de mise sur le marché.

Ière partie

DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME : PHARMACOCINETIQUE

Ce que l'organisme fait au médicament

CHAPITRE II : DESCRIPTION DE L'ITINERAIRE suivi par les médicaments dans l'organisme

1. PHASES

Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments :

1.1. Usage externe : action locale

Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des « topiques ». Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif.

Toutefois, une fraction de la quantité déposée peut éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

1.2. Usage interne : action générale

Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme. Il agit à distance, parfois d'une manière diffuse. Son cheminement peut être schématisé en « phases » qui se succèdent, mais aussi s'intriquent.

1.2.1. Phase galénique ou pharmaceutique

Libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique. Sa durée peut être négligeable comme très longue, parfois volontairement (formes retard).

1.2.2. Phase d'absorption

Période s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale. Le trajet emprunté constitue la voie d'administration.

1.2.3. Phase vasculaire

Le sang (et la lymphe) véhiculent le médicament ; ils le distribuent aux différents tissus. Ce passage est habituellement réversible, le médicament (ou ses produits de dégradation) pouvant regagner la circulation. Il peut alors se produire une redistribution entre les différents tissus.

1.2.4. Phase tissulaire

Dans les tissus, le médicament peut agir (lieux d'action), être chimiquement modifié (lieux de transformation) ou être stocké (lieux de perte).

1.2.5. Phase d'élimination

Rejet hors de l'organisme, du médicament (et de ses produits de dégradation) par différents émonctoires (les « voies d'élimination »).

1.2.6. Compartiments et barrières

A tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière ». Ces barrières ont une existence anatomique et fonctionnelle. Leur franchissement, et son importance, dépendent des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature de la barrière.

2. FRANCHISSEMENT DES BARRIERES

2.1. Diffusion passive

Le franchissement s'effectue grâce à des solutions de continuité, les « pores », déhiscences intercellulaires surtout, ou chenaux dans l'épaisseur de la paroi cellulaire. Ils sont traversés par les liquides aqueux biologiques et par les substances qui y sont dissoutes (donc les médicaments hydrosolubles) à condition qu'elles ne soient pas trop volumineuses (poids moléculaire inférieur à 64 000 dans le premier cas, à 100 dans le second). Le passage est dû soit à une pression hydrostatique exercée sur un côté de la barrière (filtration), soit à un gradient de concentration pour la substance intéressée entre les deux côtés (il est passif, dans le sens descendant du gradient, jusqu'à égalisation des concentrations).

2.2. Diffusion non ionique

Elle concerne le passage à travers des barrières lipidiques. Celles-ci sont constituées par (ou se comportent comme) une couche de lipides : c'est le cas des membranes cellulaires (beaucoup de barrières sont faites d'une couche cellulaire).

Pour traverser une barrière lipidique, le médicament doit être liposoluble. Les molécules hydrosolubles ne peuvent pas passer ; il en est ainsi des ions qui sont fortement hydrophiles. Au contraire, les molécules non dissociées, hydrophobes et lipophiles, passent. Le rapport entre la liposolubilité et l'hydrosolubilité est une caractéristique importante d'un médicament.

2.3. Diffusion facilitée

Le médicament se lie spécifiquement sur la première face de la barrière, avec une molécule appelée « transporteur ». Le complexe médicament - transporteur traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face. Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé.

C'est un mécanisme passif, n'utilisant pas d'énergie, fonctionnant dans le sens d'un gradient de concentrations jusqu'à égalisation de celles-ci. Le transporteur est saturable. Plusieurs substances utilisant le même transporteur peuvent entrer en compétition.

2.4. Transport actif

Le médicament franchit la barrière grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs. C'est un mécanisme actif (il y a une dépense d'énergie, fournie habituellement par l'ATP), saturable, sensible aux inhibiteurs métaboliques. Il peut fonctionner contre un gradient de concentration.

Les processus, passif ou actif, faisant appel à un transporteur, expliquent que certaines substances hydrosolubles et/ou trop volumineuses puissent franchir les membranes et barrières cellulaires.

2.5. Pinocytose

Phénomène cellulaire analogue à la phagocytose, la pinocytose concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme. L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments. Il concerne des molécules de poids moléculaire élevé.

Un médicament n'est utilisable que s'il peut, *in vivo*, atteindre l'organe cible sur lequel il agit. Il est donc capital de connaître les barrières qu'il sera amené à rencontrer dans l'organisme et de savoir s'il pourra les franchir.

CHAPITRE III : PHASE GALENIQUE ET PHASE D'ABSORPTION

L'administration des médicaments

1. PHASE D'ABSORPTION

Lorsqu'on recherche une action locale, le médicament est déposé à la surface de l'organisme et agit *in situ*. Cependant, une fraction du produit peut pénétrer dans l'organisme et ce passage peut causer des effets indésirables.

Utiliser une voie locale ne garantit pas l'absence totale d'absorption et partant de risque d'accident.

Dans le cas général, on recherche un effet à distance du point d'administration (action générale). Le médicament pénètre donc dans l'organisme. L'administration est terminée lorsqu'il a gagné le torrent circulatoire. Plusieurs cas sont possibles :

1.1. Absorption

Processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient aux vaisseaux :

- l'absorption est directe ou immédiate lorsque le médicament est introduit dans un milieu qui l'accepte passivement (tissu sous-cutané, muscles),
- l'absorption est indirecte ou médiate lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective ; il y a résorption (peau, muqueuse, séreuse).

La vitesse et la durée de l'absorption dépendent de :

- l'état physique du médicament et de la libération du principe actif : cette mise à disposition constitue la « phase galénique ». L'ordre décroissant de vitesse de passage est : solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides
- la concentration : plus elle est forte et plus le passage est rapide
- la circulation : plus le tissu est vascularisé et plus le passage est rapide (muscle). Les tissus peu vascularisés retiennent les médicaments (graisse). La vasodilatation et la vasoconstriction accélèrent ou ralentissent l'absorption ; on peut les provoquer dans ce but
- la surface : plus la surface d'absorption est grande, plus le passage est rapide et important.

1.2. Pénétration directe

Processus par lequel une substance est déposée à l'intérieur même des vaisseaux.

2. PHASE GALENIQUE

On appelle ainsi la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Lorsqu'elle s'accompagne de la destruction de celle-ci, on parle de « **délitement** ». En général, cette libération prend place au lieu de l'administration, avant l'absorption éventuelle. Il arrive toutefois qu'elle se produise après celle-ci.

La vitesse de la libération du principe actif conditionne la vitesse de mise à la disposition de l'organisme du principe actif (autrement dit : de son apparition dans le plasma) ; de même la durée de cette libération conditionne la durée de présence dans l'organisme. La phase galénique conditionne la vitesse et la durée d'action du médicament. Cela revient donc à un problème de technologie,

La phase galénique peut être inexistante ou réduite à sa plus simple expression si le principe actif est libre. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres, de la voie intraveineuse, etc. Dans tous les autres cas elle est plus ou moins longue. Lorsqu'on cherche à l'allonger volontairement, on parle de « formes-retard ». Celles-ci peuvent être à libération retardée,

Enfin, on peut administrer non le principe actif, mais un précurseur qui le libèrera dans l'organisme :

- soit pour obtenir un effet retard, la libération étant progressive au point d'administration (muscle), par exemple par hydrolyse d'un ester

- soit au contraire, pour obtenir une absorption plus rapide et surtout plus complète (*per os*) lorsque le principe actif est détruit partiellement lors de celle-ci.

3. VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

3.1. Voies avec absorption médiate ou indirecte

3.1.1. Peau Voies sus-épidermiques

Le médicament est déposé à la surface de la peau, sur l'épiderme. La diffusion obéit à un mécanisme passif dû au gradient de concentration causé par le dépôt en surface du médicament. C'est un phénomène complexe.

L'obstacle principal est la couche cornée de l'épiderme (la peau privée du *stratum corneum* devient très perméable). C'est un réseau de cellules mortes, kératinisées, qui retiennent l'eau ; les espaces intercellulaires sont remplis d'un ciment lipidique compact. Les substances liposolubles s'accumulent ainsi dans la couche cornée, jusqu'au contact avec les assises sous-jacentes. Si elles sont purement liposolubles, elles n'iront pas plus loin. Si elles ont un certain degré d'hydrosolubilité, elles pourront migrer à travers les couches profondes de l'épiderme où les espaces intercellulaires sont importants, puis à travers la substance fondamentale du derme, jusqu'aux capillaires. Les substances purement hydrosolubles sont arrêtées par la couche cornée.

Accessoirement, la pénétration des médicaments est possible à travers le sébum des follicules pileux à la base desquels une simple couche germinative reste à traverser pour atteindre le derme.

La profondeur et la rapidité de la pénétration d'un médicament à travers la peau peuvent être accélérées par divers procédés :

- ✓ les actions mécaniques, frictions, massages qui facilitent l'infiltration du principe actif entre les cellules et provoquent une vasodilatation
- ✓ les excipients qui entraînent le principe actif, puis le libèrent plus ou moins profondément ; leur rôle est capital en dermatologie
- ✓ les dispositifs occlusifs qui augmentent l'hydratation de la peau, peuvent faciliter considérablement l'absorption des substances hydrosolubles
- ✓ le courant électrique qui peut entraîner des ions à travers le sébum des annexes cutanées et accélérer leur pénétration ; ce procédé est peu précis et peu usité.

Enfin les lésions cutanées préexistantes ou créées par une substance mettent à nu le derme ou les tissus sous-jacents et permettent une absorption massive.

L'absorption cutanée peut être accrue dans certaines circonstances : plaies, excoriations, pansements occlusifs, etc. On recherche habituellement une action locale sur une lésion dermatologique ; le produit actif devra selon les cas pénétrer plus ou moins profondément à l'intérieur de l'épiderme. Parfois, le médicament peut traverser celui-ci et atteindre le derme ; à

ce niveau, il est susceptible de traverser la paroi des capillaires. Il est donc possible d'introduire ainsi des médicaments dans l'organisme en vue d'une action générale ; ce procédé est en général lent et peu précis. Toutefois cette propriété est mise à profit lorsqu'on veut réaliser une imprégnation continue et prolongée de l'organisme (« patches »). Le passage transcutané de certains gaz (acide cyanhydrique, insecticides) ou même de préparations dermatologiques médicamenteuses (hormones, stéroïdes) peut être à l'origine d'accidents.

3.1.1.1. Voie épidermique

Elle consiste à introduire mécaniquement une substance dans l'épiderme ; elle est utilisée en allergologie.

3.1.1.2. Voie sous-épidermique

Le médicament est déposé à la surface du derme ; l'épiderme doit être préalablement ouvert par scarification au moyen d'un vaccino-style. Cette voie est utilisée pour les tests allergologiques et le fût pour les vaccinations.

3.1.1.3. Voie intradermique

C'est un procédé consistant à introduire dans l'intérieur du derme de faibles quantités (1/10 ml) de substances au moyen d'un matériel approprié. Il est également utilisé en allergologie pour les tests de sensibilisation et pour les désensibilisations.

3.1.2. Muqueuses

Les muqueuses résorbent très vite et très bien un grand nombre de médicaments.

3.1.2.1. Muqueuses gastro-intestinales

La voie orale (*per os*) consiste à avaler le médicament qui sera ensuite absorbé (action générale) ou non (action locale) par les muqueuses digestives. C'est un procédé extrêmement utilisé car pratique et confortable pour le malade.

Les substances administrées par cette voie ne doivent pas pouvoir être attaquées et inactivées par les sucs digestifs ; dans le cas contraire, une autre voie d'administration sera utilisée. La vacuité du tube digestif accélère en général l'absorption digestive des médicaments. Mais les substances irritantes pour la muqueuse devront être données pendant les repas.

A. Muqueuse gastrique

- action locale : substances qui couvrent la muqueuse sans être absorbées (pansements)
- action générale : substances absorbées par la muqueuse gastrique. Celle-ci se conduit comme une barrière lipidique. Etant donné le pH fortement acide du milieu gastrique, les acides faibles seront absorbés, mais non les bases, les ions, les acides forts ; l'alcalinisation médicamenteuse du contenu gastrique favorise le passage de bases faibles, tels les

alcaloïdes. L'absorption est cependant entravée par la faible vascularisation de la muqueuse et la courte durée du séjour des substances dans l'estomac.

B. Muqueuse de l'intestin grêle

- ✓ action locale : substances qui ne sont pas absorbées par la muqueuse ; elles agissent soit sur celle-ci, soit sur le contenu intestinal
- ✓ action générale : la muqueuse intestinale est une voie capitale d'administration des médicaments. La surface d'échange est en effet considérable ;

C. Muqueuse du gros intestin

Elle peut être atteinte par voie haute (voie orale) ou surtout par voie basse (voie rectale) :

- action locale : utilisée en cas d'affections rectales ou anales voire coliques
- action générale : la muqueuse du gros intestin se conduit comme celle du grêle.

L'utilisation de la voie rectale peut présenter certains avantages :

- administration de substances de goût ou d'odeur désagréables
- possibilité d'emploi de substances détruites par les sucs digestifs
- court-circuitage partiel du barrage hépatique : les veines hémorroïdales inférieures sont en effet tributaires de la veine cave inférieure ; cependant, les médicaments remontent dans l'ampoule rectale et gagnent les zones drainées par les veines hémorroïdales supérieures vers la veine porte.

Notons enfin que la muqueuse colique est facilement irritée par les médicaments.

3.1.2.2. Muqueuse buccale

Le médicament est déposé dans la cavité buccale :

- action locale : après action sur les lésions de la muqueuse, il est soit avalé, soit rejeté à l'extérieur
- action générale : il est résorbé par la muqueuse, en particulier sous la langue d'où le nom de voie sublinguale. La muqueuse se conduit comme une barrière lipidique. Le pH du milieu ambiant, la salive, est de 6. L'absorption est très rapide vers les gros vaisseaux (veine jugulaire). Elle est parfois utilisée pour les urgences. Cette voie a l'avantage d'éviter les sucs digestifs et le barrage hépatique.

3.1.2.3. Muqueuses de la sphère O. R. L. (nez, pharynx, oreilles)

- action locale : elle est le plus souvent recherchée à ce niveau
- action générale : après résorption, la voie nasale est dans certains cas utilisée pour éviter les sucs digestifs, mais aussi par les toxicomanes.

3.1.2.4. Muqueuses respiratoires (larynx, trachée, bronches, alvéoles)

- action locale : médicaments à l'état gazeux ou entraînés par des gaz
- action générale : la résorption faible au niveau des bronches est forte au niveau de la trachée et surtout de la mince muqueuse alvéolaire dont la surface est très grande. Un gaz doit toujours être administré en même temps que de l'oxygène (ou de l'air) afin d'éviter l'anoxie.

3.1.2.5. *Conjonctive*

On ne recherche ici qu'une action locale en surface ou locorégionale (action sur la musculature de l'oeil, de la pupille, ...). De graves accidents sont cependant possibles, car :

- par le canal lacrymal, les médicaments peuvent gagner le tube digestif et y être absorbés
- la conjonctive elle-même est capable de résorber rapidement et massivement certaines substances.

3.1.2.6. *Muqueuses génito-urinaires*

On ne recherche qu'une action locale. L'absorption est inégale : forte au niveau de l'urètre, faible pour le vagin, nulle dans la vessie ; mais en cas de lésions ou d'inflammation, la perméabilité peut être considérablement accrue et des accidents généraux peuvent survenir.

3.2. Voies avec absorption immédiate ou directe

On appelle « voie parentérale » l'ensemble des voies d'administration qui s'accompagnent d'une effraction de la paroi ; en pratique, les voies sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse.

La nécessité absolue d'une stérilité parfaite du matériel fait que l'on n'utilise que du matériel à usage unique.

3.2.1. *Voie sous-cutanée*

Elle consiste à injecter le médicament au sein de la substance fondamentale du tissu conjonctif lâche situé sous la peau. Elle demande une effraction de la peau par un matériel spécial à usage unique (seringue et aiguille). Médicament et instruments doivent être rigoureusement stériles.

Le médicament est le plus souvent sous forme de solution aqueuse qui diffuse passivement autour du point de dépôt, puis traverse aisément les parois capillaires. On utilise parfois des solutions huileuses (substances insolubles dans l'eau). Le produit actif diffuse habituellement comme dans le cas précédent ; par contre, l'absorption d'un corps gras se fait par pinocytose, elle est toujours lente. La vitesse d'absorption peut être augmentée :

- par vasodilatation chimique (vasodilatateurs) ou mécanique (friction)
- en diminuant la viscosité de la substance fondamentale qui s'oppose à la diffusion du médicament.

A l'opposé, on peut chercher à diminuer la vitesse de résorption pour avoir une action prolongée ; on utilise pour cela :

- soit des vasoconstricteurs (adrénaline, phényléphrine...)
- soit des préparations spéciales, les « formes retard », qui diffusent lentement.

Inconvénients et dangers :

- ✓ l'infection, les abcès (faute d'asepsie)
- ✓ l'injection intra-vasculaire qui selon la nature du produit peut entraîner de graves accidents locaux ou généraux, voire la mort ; il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas de sang
- ✓ l'anoxie suraiguë des tissus, source d'escarres ou de développement de germes anaérobies (gangrène, tétanos) due à l'emploi de vasoconstricteurs puissants et à effet prolongé.

3.2.2. Voie intramusculaire

L'injection se fait au sein de la masse musculaire de la fesse, plus rarement du deltoïde (vaccins), du cou, du bréchet etc. Elle demande également une rigoureuse stérilité du matériel (à usage unique) et des produits. Les produits sont sous forme de solution ou de suspension dans l'eau ou l'huile. Ils ne doivent pas être nécrosants pour le muscle ni se fixer sur celui-ci. On ne peut injecter que de faibles quantités. L'absorption par diffusion passive est rapide en raison de la forte vascularisation. Elle peut être ralentie par l'utilisation de « formes retard » (suspensions de microcristaux, solutions huileuses, etc.).

Inconvénients et dangers :

- l'infection
- l'injection intra-vasculaire (il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas de sang)
- la piqûre d'un nerf (douleur) ou l'injection intra-nerveuse (risque de paralysie)
A la fesse, le danger c'est le sciatique !
- l'hématome : en particulier, les affections hémorragiques et l'utilisation des anticoagulants sont des contre-indications formelles aux injections intramusculaires : il pourrait s'ensuivre des hématomes dramatiques de plusieurs litres !

IM + anticoagulants = hématome = catastrophe

3.3. Voies avec pénétration directe

Elles court-circuitent toute la longue phase de l'absorption.

3.3.1. Voie intraveineuse

Le médicament est injecté grâce à un matériel spécial à usage unique (aiguille et seringue) directement dans une veine ; celle-ci peut être dénudée en vue de la mise en place d'un cathéter permettant des administrations continues et prolongées de quantités importantes (perfusions). Un grand nombre de veines peuvent être utilisées (pli du coude, fémorale, sous-clavière, saphène).

On utilise des solutions aqueuses, isotoniques ou parfois hypertoniques, très exceptionnellement de l'alcool dilué.

Avantage :

- rapidité : le médicament n'a pas à être absorbé, il est immédiatement répandu dans l'organisme : c'est la voie de l'urgence
- exactitude : on est sûr que la quantité administrée est bien parvenue dans le sang, sans perte ni destruction lors de l'absorption
- faible sensibilité de l'intima qui tolère sans douleur ni réaction bien des médicaments
- contrôle : l'administration peut être instantanément arrêtée ; elle peut être accélérée ou ralentie à volonté, surtout en cas de perfusion.

Dangers :

- ✓ l'infection est un danger majeur, car l'embolisation de germes microbiens peut être la source de septicémies ou de greffes infectieuses à distance ; les cathéters en plastique, difficilement stérilisables, sont assez fréquemment la source de septicopyohémies à champignons ou à pyocyaniques qui ne cèdent qu'après leur ablation. L'asepsie doit être draconienne
- ✓ l'embol gazeux est redoutable s'il est massif
- ✓ certaines présentations de médicament sont formellement proscrites par voie intraveineuse : les solutions huileuses, sources d'embolies graisseuses, les suspensions, sources d'embolies mécaniques ; les formes retard, qui appartiennent à ces catégories, ne doivent jamais être ainsi utilisées
- ✓ les hématomes, surtout si les vaisseaux sont fragiles, si le malade coagule mal... : il faut toujours comprimer longuement après l'injection
- ✓ l'injection sous-cutanée (avec nécrose s'il s'agit de vasoconstricteur puissant) ou intra-artérielle (parfois catastrophique, entraînant la nécrose massive des tissus en aval) : toujours s'assurer de la couleur du sang qui vient dans la seringue (au pli du coude, à la fémorale, il est facile de piquer l'artère !)
- ✓ l'anévrisme artério-veineux si l'aiguille embroche les deux vaisseaux (pli du coude)
- ✓ thrombose veineuse ou périphlébite dues aux produits irritants ; elles diminuent le « capital veineux » qui doit être ménagé
- ✓ hémolyse due à des solutions hypotoniques ou à des produits hémolysants
- ✓ les perfusions exposent à une surcharge vasculaire pouvant entraîner une défaillance cardiaque (œdème aigu du poumon) et à une réaction fébrile. Celle-ci est due à la présence de pyrogènes, substances provenant de la lyse de bactéries contenues dans le

liquide ayant servi à la préparation (leur absence est contrôlée et cet accident est devenu rare).

3.3.2. Voie intra-artérielle

L'injection (ou la perfusion) dans une artère a pour intérêt d'atteindre sélectivement le tissu visé en évitant la dilution dans la circulation générale. Une partie du médicament y reste fixée, seule une fraction gagne le retour veineux ; ceci permet l'utilisation de doses toxiques par une autre voie. Le procédé est surtout utilisé en radiologie vasculaire et en cancérologie. Ces injections peuvent provoquer un hématome, une compression prolongée du vaisseau est indispensable ; elles sont contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant ou de maladie hémorragipare.

3.3.3. Voie intracardiaque

Son utilisation est exceptionnelle (syncope, choc anaphylactique). On utilise la montée de sondes ou la ponction directe.

3.3.4. Voie intra-lymphatique

Elle demande le repérage des lymphatiques par injection de colorant dans le tissu sous-cutané puis la dénudation. On l'utilise en radiographie, très exceptionnellement en thérapeutique (anti-cancéreux).

3.4. Autres voies

3.4.1. Voie intra-osseuse

Les perfusions dans la cavité osseuse ont pu être utilisées chez le nourrisson (tibia).

3.4.2. Voie intrarachidienne

Elle consiste à injecter le produit directement dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Elle permet ainsi de traiter les affections méningées ; elle est également utilisée en anesthésiologie et en radiologie.

Ces injections peuvent être à l'origine de graves accidents neurologiques ; les préparations utilisées doivent être des solutions aqueuses et neutres de médicaments non neurotoxiques. Il ne faut utiliser par cette voie que les présentations pour lesquelles elle est explicitement autorisée.

3. BIODISPONIBILITE

On administre une certaine quantité de médicament. Sauf en cas de pénétration directe, on n'est pas assuré qu'elle atteindra intégralement le torrent circulatoire.

En effet :

- une partie peut être « perdue en route », éliminée sans être absorbée

- une partie peut être transformée en produit inactif au niveau d'une barrière ou du foie.

On appelle biodisponibilité le rapport entre la quantité de médicament qui atteint le plasma et la quantité administrée.

Elle est exprimée en pourcentage. Elle est donc égale ou inférieure à 100 %. La biodisponibilité est relative à une présentation, c'est-à-dire à un principe actif, sous une forme pharmaceutique, d'un fabricant donné ; elle dépend de :

- la substance elle-même
- l'anatomie, c'est-à-dire de la voie d'administration (cf. voies orale ou rectale...)
- la forme galénique et du processus de fabrication (très important en pratique)
- facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- facteurs pathologiques (insuffisances hépatiques...).

La biodisponibilité se détermine en comparant la quantité de médicament atteignant le plasma par deux voies différentes, l'une la voie concernée, l'autre à absorption complète (voie intraveineuse).

4. FORMES PHARMACEUTIQUES

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes.

5.1. Formes pharmaceutiques pour voies cutanées

On distingue schématiquement quatre grands types de formes dermatologiques, à partir desquelles les industriels et les spécialistes raffinent pour obtenir une meilleure pénétration ou une meilleure tolérance.

- Les poudres dermatologiques sont appliquées directement à l'aide d'un tampon de coton ou mieux d'un flacon pulvérisateur multidose. L'effet est superficiel et l'adhérence mauvaise.
Les muqueuses et les plaies sont facilement irritées par des poudres non résorbables les solutions sont appliquées grâce à un tampon de coton ou grâce à un conditionnement pressurisé (spray). Les solutions aqueuses glissent sur l'épiderme mais sont bien tolérées par les muqueuses. Les solvants volatiles, alcool surtout, éther ou acétone parfois, déposent le produit en s'évaporant, mais dessèchent les muqueuses et les plaies à vif
- les pommades sont des préparations molles contenant en proportions variables, des poudres actives ou non, des corps gras naturels ou synthétiques et de l'eau. Le choix des ingrédients et de leurs proportions conditionne l'adhésivité de la préparation et son pouvoir pénétrant.

C'est ainsi que l'on distingue des pommades proprement dites (maximum de 20 % de poudres), des pâtes, grasses ou à l'eau (plus consistantes car plus riches en poudres), des crèmes (plus molles car riches en eau) et des gels fluides et pénétrants

- les dispositifs ou systèmes transdermiques (« patches »), sortes de pansements adhésifs collés sur la peau, contiennent un principe actif imprégnant une membrane absorbante au contact de l'épiderme ou séparé de celui-ci par une membrane dialysante. Le principe actif diffuse à travers la peau et a une action générale. Les avantages sont d'éviter l'effet de premier passage hépatique et en raison de la lenteur du passage, d'entraîner une imprégnation prolongée de l'organisme
- il existe bien d'autres formes à visée cutanée, mais elles sont actuellement beaucoup moins utilisées, comme les cérats, les onguents, les colles, les vernis, les glycérolés, les emplâtres, les liniments, les lotions, les cataplasmes ou les sinapismes.

5.2. Formes pharmaceutiques pour voie orale

L'extrême commodité de la voie orale en fait la voie habituelle d'administration des médicaments. Cependant, c'est une voie relativement lente, dont la biodisponibilité peut être faible et variable selon les individus, et dont la tolérance digestive n'est pas toujours bonne.

5.2.1. Formes solides

Les formes solides doivent obligatoirement être administrées en position assise ou debout et à l'aide d'un grand verre d'eau, sous peine de risque de blocage dans le bas oesophage, d'ulcération et de perforation.

- ✓ les gélules sont actuellement la forme la plus courante. Elles sont faites de deux cylindres de gélatine opacifiée et colorée, fermés à leur extrémité par une calotte sphérique, emboîtés hermétiquement. Elles permettent l'administration de doses unitaires de poudres (du centigramme au gramme), parfois de granulés, de microcapsules, voire de liquides. Elles doivent être avalées entières et sont détruites par le suc gastrique
- ✓ les comprimés, habituellement de forme cylindrique et aplatie, parfois de baguette ou de bâtonnet, sont obtenus par agglomération sous pression de poudres, principes actifs et excipients. On administre ainsi des doses unitaires allant du centigramme au gramme. Ils peuvent être sécables ou multisécables. On peut les enrober de sucre (comprimés dragéifiés ou **dragées**). Ils se délitent dans l'estomac, sauf s'ils sont protégés par un enrobage résistant au suc gastrique (comprimés gastro-résistants ou pelliculés ou à délitement entérique) ; toutefois le délitement peut être variable avec les individus et le temps. Les comprimés effervescents plongés dans l'eau se désagrègent avec un dégagement gazeux
- ✓ les sachets sont des petits sacs, hermétiquement clos, en aluminium ou en plastique, contenant une dose unitaire de poudre, de 100 mg à quelques grammes, que l'on disperse ou dissout dans un verre d'eau

- ✓ les granulés se présentent sous forme de grains résultant du mélange de poudres et de sirops desséchés, en vrac ou en sachets ; ils servent à fabriquer une solution buvable
- ✓ il existe beaucoup d'autres formes solides pour la voie orale, mais elles sont actuellement peu ou pas utilisées, comme les **pilules**, les **cachets**, les **granules**, les **bols**, les pâtes sucrées, les capsules ou perles (contenant un liquide), etc.

5.2.2. Formes liquides

Les formes liquides sont d'une utilisation aisée et particulièrement utiles chez le nourrisson et l'enfant. Pour une question d'acceptabilité, elles sont le plus souvent édulcorées.

- ✓ On distingue d'une part celles qui sont délivrées préparées à l'avance et celles qui sont préparées au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en doses unitaires (formes divisées) et celles qui le sont en récipients multidoses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères). les solutions, suspensions et émulsions, sont aqueuses, à quelques exceptions près (huiles voire alcool) ; elles sont souvent à préparer par le malade à partir de poudres, sachets ou comprimés ;
- ✓ les sirops sont des solutions aqueuses fortement sucrées, préparées à l'avance en flacons multi doses ;
- ✓ les ampoules buvables sont des récipients de verre scellés, cylindriques, contenant une dose unitaire de quelques centilitres ; elles sont obligatoirement de couleur jaune et ne doivent être injectées en aucun cas ;
- ✓ les tisanes constituent la forme habituelle d'utilisation des plantes en phytothérapie ; elles sont préparées et édulcorées extemporanément (elles ne se conservent pas) à partir d'eau potable par macération, infusion, digestion ou décoction ;
- ✓ Le breuvage : une préparation liquide trop concentrée pour que les animaux le prennent d'eux-même. Elle se formule surtout chez les grands animaux et correspond à la potion chez les petits animaux ;
- ✓ il existe de nombreuses autres formes liquides pour la voie orale, actuellement désuètes ou peu utilisées, comme les potions, les limonades, les vins et vinaigres médicamenteux, les mellites, les élixirs et les mixtures.

5.3. Formes pharmaceutiques pour voie rectale

La voie rectale peut être utile chez les enfants et les vomisseurs, mais peut se heurter à des obstacles culturels ou psychologiques : c'est une voie d'administration typiquement franco-française :

- les suppositoires constituent la forme solide faite du principe actif et d'un excipient (poly-éthylène-glycols ou glycérides plutôt que beurre de cacao)
- les lavements, forme liquide, à visées évacuatrice, locale ou nutritive, sont maintenant peu employés, à l'exception des micro-lavements exonérateurs

5.4. Formes pharmaceutiques pour voie sublinguale

Elles sont représentées par les glossettes, petits comprimés à faire fondre sous la langue, les dragées à noyau mou, à croquer et contenant un liquide, et des ampoules dont le soluté doit être conservé dans la bouche, les gommes à mâcher.

5.5. Formes pour voies locales

5.5.1. Voie ophtalmologique

On utilise des pommades particulières à poudres très finement divisées et, surtout, des collyres, solutés presque toujours aqueux, isotoniques, neutres et stériles. Attention : les principes actifs des collyres passent dans la circulation générale !

5.5.2. Voies nasale ou auriculaire

On utilise des solutés sous forme de gouttes ou de sprays, plus rarement des poudres ou des pommades. Il ne faut utiliser que des formes adaptées et se méfier des usages prolongés (ulcérations, passage systémique, atteinte fonctionnelle), d'autant que l'intérêt de ces produits est discuté. Attention aux tympans perforés !

5.5.3. Voie buccopharyngée

On utilise des tablettes, comprimés à laisser fondre dans la bouche, des sprays et des solutions pour bains de bouche ; l'efficacité réelle de ces procédés est discutée, notamment pour les lésions postérieures. Les gargarismes et les collutoires sont désuets.

5.5.4. Voie gynécologique

On utilise parfois des solutés pour irrigation ou des gels, mais surtout des ovules, à excipient fusible, ou des comprimés gynécologiques.

5.6. Formes pour voies respiratoires

On utilise couramment pour avoir une action générale :

- des gaz en anesthésiologie
- des aérosols, suspensions de fines gouttelettes ou de poudres entraînées par un gaz propulseur.

Il existe de multiples dispositifs, protégés par brevets, plus ou moins commodes à utiliser. La maîtrise du processus est essentielle pour en assurer l'efficacité, la difficulté consistant à coordonner l'inspiration et la projection du médicament. Dans les maladies bronchiques, le produit est ainsi directement déposé au niveau de son site d'action, ce qui permet de limiter la quantité utilisée, et, puisqu'il finit toujours par être absorbé, ses effets systémiques et leurs inconvénients.

On utilise pour avoir une action locale au niveau de la partie haute de l'appareil respiratoire, des sprays propulseurs d'aérosols qui pénètrent plus ou moins profondément selon la taille des gouttelettes. Les inhalations et fumigations sont désuètes.

5.7. Formes pour voies parentérales

On emploie des solutions aqueuses, isotoniques (quelquefois hypertoniques), neutres (par voie intraveineuse, on peut s'écarter de la normalité), apyrogènes, contenues dans des ampoules ou flacons en verre ou en plastique compatible, ou dans des seringues préremplies prêtes à l'emploi. La solution doit parfois être reconstituée au moment de l'injection (éviter de le faire à l'avance !).

Il existe des formes retard par libération lente (microcristaux, solutions huileuses, fixation hydrolysable sur un support). Les implants ou pellets sont des comprimés introduits stérilement dans le tissu sous-cutané ; leur action peut durer plusieurs mois, mais la résorption peut être irrégulière.

On parle d'injection lorsque l'opération est unique et brève, le volume du médicament limité ; on utilise une seringue prolongée d'une aiguille. On parle de perfusion pour l'administration de forts volumes, sur une longue durée, parfois en continu, au moyen d'une pompe ou de la gravité (poches rigides ou souples, en plastique ou en verre). On utilise des seringues et des aiguilles à usage unique qui, par définition, ne doivent pas être réutilisées. Leur recueil et leur élimination répondent à des procédures strictes et obligatoires que doit respecter tout médecin.

Les récipients contenant des formes injectables sont obligatoirement incolores. Les formes retard ne doivent jamais être injectées par voie intraveineuse.

CHAPITRE IV : PHASE VASCULAIRE

Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme. Le sang est un tissu comme un autre ; ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

1. TRANSPORT

Les médicaments sont transportés dans le sang, soit dissous dans le plasma, soit fixés sur les protéines. Cette fixation intervient dans les possibilités de diffusion du médicament hors du plasma.

1.1. Fraction libre

Le plasma étant un milieu aqueux, le médicament pour s'y dissoudre doit être hydrosoluble ; cette fraction dissoute est dite « libre », elle est diffusible, elle peut gagner les tissus.

Seule la fraction plasmatique libre est diffusible, active et éliminable.

1.2. Fraction liée aux protéines

Beaucoup de substances chimiques sont plus solubles dans le plasma que dans l'eau pure : elles se fixent sur les protéines plasmatiques. Cette fixation est d'une importance très variable.

On en distingue deux types :

- les substances ionisées au pH plasmatique, c'est-à-dire les acides faibles de pK compris entre 3,5 et 6, se fixent sur l'albumine avec une affinité relativement forte. Le nombre de sites de fixation est limité. Ils sont communs à ces médicaments et à de nombreuses substances physiologiques (bilirubine, acides gras, hormones). L'albumine est rarement saturée aux concentrations actives. Dans les rares cas où elle l'est (exemple : sulfamides), l'augmentation de la dose administrée est suivie d'une augmentation disproportionnée de la fraction libre.

On peut observer parfois des phénomènes de compétition et de déplacement entre deux médicaments. Il en résulte une augmentation de la fraction libre d'un (ou de deux) médicament(s), donc de sa fraction diffusible, potentiellement active et/ou éliminable.;

- les substances peu ou pas ionisées au pH plasmatique (bases faibles, acides très faibles, molécules non ionisables) se fixent sur l'albumine avec une faible affinité, mais sur un grand nombre de sites différents des précédents. Elles se fixent également sur les lipoprotéines. Il n'y a pas de phénomènes de compétition. Les médicaments se fixent sur les protéines par des forces diverses, attraction électrostatique ou forces de VAN DER WALLS.

Cette fixation est labile : la fraction liée est en équilibre réversible avec la fraction libre ; le taux de celle-ci conditionne la quantité fixée. La fraction liée n'est pas diffusible, ne peut pas gagner les tissus ni être éliminée ; elle est inactive. Elle constitue une réserve qui sera libérée au fur et à mesure que la fraction libre quittera le plasma. La durée d'action d'un médicament est en gros proportionnelle à son degré de liaison aux protéines sanguines.

2. DISTRIBUTION

Le médicament est brassé dans le torrent circulatoire ; sa concentration y devient rapidement homogène. Les vaisseaux le distribuent aux différents tissus. Pour quitter le sang, le médicament doit traverser la paroi capillaire. Certains organes se comportent d'une manière particulière.

2.1. Barrière capillaire

Le passage se fait à travers les pores ménagés entre les cellules de l'endothélium par diffusion passive. Les pores ne permettant la filtration que de molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000, le médicament fixé sur les protéines reste dans le plasma,

seule la fraction libre peut traverser. L'équilibre s'établit à travers la paroi capillaire entre les concentrations des espaces interstitiels et du plasma en fraction libre. Cet équilibre est réversible et le passage peut se faire dans les deux sens.

Finalement, c'est la concentration en médicament libre dans le compartiment central, c'est-à-dire dans le plasma, qui fixe le sens du passage et la quantité contenue dans les tissus. A l'équilibre, elle est la même dans tous les tissus.

2.2. Barrière hémato méningée ou hémoméningée

La barrière hématoméningée se situe entre le plasma d'une part, le système nerveux central et les méninges d'autre part. Elle joue un rôle sélectif et empêche le passage de nombreuses physiologiques ou médicamenteuses. On peut la mettre en évidence en comparant les concentrations dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le médicament quitte le sang pour gagner soit le liquide céphalo-rachidien, soit le tissu nerveux (neurones, névroglie, liquides intercellulaires). D'une manière générale, les conditions du passage sont identiques du plasma vers le LCR ou le système nerveux, et une substance qui peut pénétrer dans l'un peut ensuite gagner l'autre.

Schématiquement, la barrière hématoméningée est une barrière lipidique. Les médicaments, pour la franchir obéissent à la loi de diffusion non ionique. Ils doivent être liposolubles et non ionisés au pH plasmatique. Sa constitution est complexe :

- la barrière plasma-système nerveux central est due à une disposition particulière de l'endothélium des capillaires cérébraux qui est continu et non fenêtré, donc dépourvu de pores et à la présence d'une gaine cellulaire continue formée d'astrocytes autour des capillaires cérébraux (figure 1.3.-2). Dans les deux cas, le médicament doit traverser une cellule donc franchir des membranes, c'est-à-dire des barrières lipidiques
- la barrière plasma-LCR : au niveau des plexus choroïdes, les capillaires comportent des pores, mais les cellules choroïdales sont étroitement jointives et les médicaments doivent les traverser pour gagner le LCR.

D'une manière plus accessoire, trois phénomènes peuvent également ralentir ou empêcher le passage des médicaments à ce niveau :

- ✓ des phénomènes enzymatiques qui dégradent certaines substances (sont présentes ici des enzymes, telles les mono-amino-oxydases, les catéchol-o-méthyl-transférases, les GABAtransaminases)
- ✓ le système de la P-glycoprotéine (PGP), pompe qui rejette dans les capillaires des substances (en particulier des anticancéreux) ayant pénétré dans la cellule
- ✓ la forte affinité d'une substance pour les protéines ; le LCR en contient peu par rapport au plasma : à l'équilibre, les fractions libres étant égales, la fraction liée sera plus importante dans le sang.

A l'opposé :

- certains médicaments peuvent atteindre le système nerveux par des failles de la barrière qui permettent un passage réduit par diffusion passive (au niveau de l'hypothalamus)
- certains peuvent bénéficier des transporteurs qui permettent le passage de nutriments, sucres et acides aminés.

Cependant, la perméabilité de la barrière hémato-méningée est accrue :

- physiologiquement à la naissance, ce qui explique que l'ictère nucléaire par passage de bilirubine, ne puisse survenir qu'à ce moment
- pathologiquement, en cas de méningite.

En thérapeutique et en milieu très spécialisé, on cherche à modifier la perméabilité de la barrière par des perfusions intracarotidiennes de mannitol hypertonique ou d'analogues de la bradykinine, ou encore en administrant des modulateurs de l'activité de la P-glycoprotéine. Seules les substances capables de franchir la barrière hémato-méningée sont susceptibles d'avoir des effets thérapeutiques (ou nocifs) sur le système nerveux central.

2.3. Barrière placentaire

Interposé entre l'organisme maternel et le fœtus, le placenta joue le rôle d'un (mauvais) filtre à médicament. Passent en règle tous les produits d'un poids moléculaire compris entre 500 et 1000, à quelques exceptions près (hormones thyroïdiennes par exemple). A l'inverse, les grosses molécules (héparine, insuline, curares) ne passent pas.

Des mécanismes divers ont été décrits, dont le principal est la diffusion non ionique à travers la membrane du trophoblaste et l'endothélium capillaire, mais même les médicaments fortement ionisés et hydrosolubles finissent par passer si des concentrations élevées persistent suffisamment longtemps du côté maternel. De plus, il existe d'autres processus (affinités pour certaines protéines (cas de l'oxygène), gradient électrochimique (cas de cations)) ; à l'inverse, les enzymes trophoblastiques détruisent certaines molécules. Enfin, plus la grossesse ou la gestation avance et plus le passage est aisé. En pratique, il faut considérer que, sauf exceptions démontrées, tous les médicaments traversent le placenta. Il faut s'interroger systématiquement sur leurs effets possibles sur l'enfant *in utero*.

Le placenta est une passoire, pas une barrière !

3. ACTIONS ET TRANSFORMATIONS

Pour mémoire, on signalera ici les actions et les transformations des médicaments dans le sang. Seules certaines substances ont leur lieu d'action à ce niveau, celles qui agissent sur :

- les facteurs plasmatiques de la coagulation (exemple : héparine)
- l'osmolarité plasmatique (exemple : mannitol)
- l'équilibre acido-basique (exemple : tampons, bicarbonate de sodium)
- le capital hydro-électrolytique (exemple : sérums salés et glucosés)

- les éléments figurés (exemple : quinine).

Les médicaments transformés par les enzymes sériques sont peu nombreux. Il s'agit surtout de certains esters (mais non tous) hydrolysés par les cholinestérases sériques (pseudocholinestérases).

CHAPITRE V : PHASE TISSULAIRE

Le passage du médicament des vaisseaux dans les tissus constitue sa diffusion. Selon les phénomènes qui vont s'y dérouler, on distinguera des passages réversibles vers les lieux d'action et les lieux de stockage et des passages irréversibles vers des lieux de transformation et des lieux d'élimination.

1. DIFFUSION

Après avoir franchi la barrière capillaire, le médicament se trouve dans les espaces interstitiels extracellulaires. Pour pénétrer à l'intérieur des cellules, il doit franchir la membrane cellulaire qui se comporte comme une barrière lipidique : le passage se fait par diffusion non ionique, à l'exception de certaines substances qui traversent grâce à un transporteur. A l'intérieur de la cellule, les médicaments peuvent rester dans le cytoplasme, se fixer sur certaines protéines, sur le noyau ou sur l'une des organelles.

En règle générale, tous ces processus sont réversibles : la fraction fixée sur les cellules est en équilibre réversible avec la fraction libre contenue dans le tissu ; elle augmente et diminue selon les variations de celle-ci. Or, cette fraction tissulaire libre est elle-même en équilibre avec la fraction plasmatique libre à travers la barrière capillaire. On a une cascade d'équilibres : lorsque la concentration augmente ou baisse dans le plasma, le médicament gagne ou quitte les cellules.

1.1.Distribution

La quantité de médicament contenue dans chaque tissu dépend de trois facteurs :

- l'affinité tissulaire : le concept d'affinité tissulaire exprime l'importance de la fraction liée et l'intensité de cette liaison. Cette notion reste largement théorique. Ce que l'on mesure (chez l'animal ou chez l'homme dans des prélèvements opératoires), ce sont des concentrations tissulaires. Celles-ci sont la résultante des différents facteurs de distribution et pas seulement de l'affinité. Ce n'est qu'à l'équilibre que le rapport des concentrations entre les tissus est le rapport des affinités
- la vascularisation : on classe les tissus au point de vue de leur vascularisation, en 4 groupes :
 - tissus richement vascularisés : cœur, poumons, foie, reins, cerveau, glandes endocrines
 - tissus moyennement vascularisés : peau, muscles
 - tissus peu vascularisés : moelle, tissu adipeux

- tissus très peu vascularisés : os, dents, tendons, ligaments, cartilages, phanères

La vitesse de pénétration dans le tissu dépend de l'importance de sa vascularisation. Un excès de médicament par rapport à l'état d'équilibre (atteint lors d'administrations prolongées) peut s'observer momentanément dans le premier groupe, un déficit dans le dernier. Une baisse du débit régional, quelle qu'en soit la cause, entraîne une moindre fixation du médicament dans l'organe intéressé

- le volume : plus un tissu est volumineux, plus la quantité totale de médicament qu'il contient sera élevée.

Volumes tissulaires (en l/Kg)

✓ Eau totale	0,6
✓ Eau extra cellulaire	0,2
✓ Sang	0,08
✓ Plasma	0,04
✓ Graisses	0,2 à 0,35
✓ Os	0,07

On aboutit à une répartition hétérogène du médicament dans le sang et les tissus, régie à tout moment par la concentration plasmatique libre. Ce n'est que si celle-ci est constante, ce qui est l'exception (perfusions continues), que la répartition l'est. Si elle augmente, le médicament pénètre dans les tissus ; si elle diminue, il en sort.

1.2. Redistribution

Dans certains cas, la distribution relative dans les différents tissus peut se modifier avec le temps. Il en est ainsi entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. Le premier est favorisé au début, le second ensuite. Tout se passe comme si le médicament quittait le premier pour gagner le second.

1.3. Cas particuliers

- fixation irréversible : la substance se fixe sur les cellules par des liaisons chimiques fortes ce qui la rend insensible aux variations de concentration du milieu extérieur : la durée de la fixation est illimitée (ex. : fixation des métaux lourds sur la peau et sur les phanères). Ceci concerne plus les toxiques que les médicaments. Une substance qui se fixe irréversiblement dans les tissus ne peut pas faire un (bon) médicament, mais peut faire des dégâts !
- la fixation difficilement réversible (accumulation) : le tissu possède une grande affinité pour la substance et la concentre fortement par rapport au milieu ambiant ; il la libère lentement, même si les concentrations plasmatiques sont faibles. Si les administrations se répètent trop rapidement, les entrées sont supérieures aux sorties et le produit s'accumule dans le tissu ; il peut provoquer des accidents toxiques.

Les produits qui s'accumulent dans un tissu nécessitent des précautions particulières, telles des fenêtres thérapeutiques. (pharmacothésorisme)

2. LIEUX D'ACTION

Dans une première catégorie de tissus, le médicament provoque des modifications spécifiques : il agit. Ce n'est pas forcément au niveau des organes où sa concentration est la plus forte : seule une faible fraction de la quantité administrée est habituellement active. L'action des médicaments sur l'organisme fait l'objet de la deuxième partie.

3. STOCKAGE

Un médicament pénètre en général dans de nombreux tissus et n'agit que sur un nombre restreint d'entre eux. Il peut se fixer sur un organe sans y provoquer de modifications. Il y est simplement stocké, d'où le nom de « lieu de réserve », sans profit pour les effets thérapeutiques, d'où l'appellation de « lieux de perte ».

La plupart des tissus peuvent jouer ce rôle. Le tissu adipeux est cependant le lieu de perte le plus important car il représente une masse quantitativement importante, 10 à 50 % du poids du corps, et beaucoup de médicaments sont liposolubles, parfois fortement. Sa vascularisation est cependant relativement faible : le stockage sera long à se produire, mais inversement, le tissu adipeux jouera ensuite un rôle de réservoir.

Le tissu osseux est capable de fixer fortement un certain nombre de substances. Cette fixation n'est que très lentement réversible. Elle peut continuer à partir du plasma, même après l'arrêt des administrations. Une fois fixées, certaines substances peuvent altérer localement l'os. D'autres cas particuliers peuvent être à l'origine d'effets indésirables (exemples : mélanine rétinienne et chloroquine ; dents et tétracyclines).

4. TRANSFORMATIONS

Les substances chimiques qui sont les médicaments, sont susceptibles de subir dans l'organisme des transformations constituant leur métabolisme.

4.1. Résultats des transformations des médicaments

L'importance de ces transformations varie selon les substances :

- tout ou partie n'est pas transformé et est donc éliminé sous forme intacte. Cette fraction est d'autant plus importante que le corps est plus hydrosoluble et comporte moins de fonctions ayant une réactivité chimique. Certaines substances traversent ainsi l'organisme sans avoir été modifiées
- une fraction du médicament, d'importance variable, est transformée. Une substance peut ainsi donner naissance à un ou plusieurs métabolites (parfois plusieurs dizaines) ; ceux-ci peuvent être à leur tour catabolisés. Si certains cas sont simples, le

métabolisme d'un médicament est en général une chose fort complexe. Il est souvent difficile de repérer et identifier tous les produits

- à l'extrême, une fraction de la dose administrée peut être entièrement détruite, les atomes la composant étant éliminés sous forme de gaz carbonique pour le carbone, d'eau pour l'oxygène, d'ammoniac pour l'azote, etc. ; ils ne sont identifiables que par marquage isotopique.

4.2. Phases du métabolisme des médicaments

Les transformations d'un médicament sont classées en deux phases de nature et de signification différentes.

4.2.1. Phase 1

Au cours de la phase 1, des réactions chimiques biologiques transforment la substance initiale en métabolites. La signification de cette phase est variable :

- le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif. C'est un processus d'activation. Il contribue à tout ou partie de l'action thérapeutique du produit. Son pouvoir est plus ou moins grand par rapport au composé initial. Certaines substances (précurseurs ou pro drugs), inactives par elles-mêmes, sont ainsi transformées en molécules actives *in vivo*
- le métabolite formé peut être dangereux pour l'organisme qui le fabrique. On parle de « métabolite réactif ». Il s'agit surtout de radicaux libres doués d'une forte réactivité chimique, capables de se fixer sur les protéines tissulaires et d'être ainsi à l'origine d'accidents thérapeutiques (hépatites en particulier) ou même de cancers ; d'autres peuvent être allergisants ou photosensibilisations
- les métabolites formés peuvent être inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale. C'est le cas le plus fréquent.

Outre des modifications structurales qui peuvent ne pas être favorables, ceci est dû à l'accroissement de l'hydrosolubilité ; par apparition de groupements polaires, l'aptitude de la substance à pénétrer dans les cellules est diminuée et l'élimination rendue plus aisée.

Métabolisation ne veut pas (forcément) dire inactivation.

4.2.2. Phase 2

La phase 2 est constituée par les processus de conjugaison, c'est-à-dire par l'union du médicament et d'une molécule ou d'un radical provenant du métabolisme intermédiaire. Les conjugaisons aboutissent, sauf exception, à l'inactivation de la substance. Les conjugués sont en règle des acides (plus rarement des bases) forts, ionisés, hydrosolubles et facilement éliminés.

La composition entre elles de ces deux phases aboutit à proposer à l'élimination quatre types de molécules : le médicament intact, des métabolites libres (phase 1), le médicament conjugué (phase 2), des métabolites conjugués (phase 1 + 2). Les métabolites étant susceptibles d'être

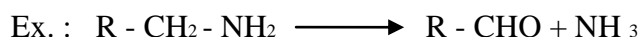
nombreux et les conjugaisons multiples, on peut aboutir à un tableau d'une grande complexité. En général, cependant, une ou deux voies de métabolisme prédominent pour chaque médicament.

4.3. Processus de transformation

4.3.1. Phase I

4.3.1.1. Oxydations

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydrosolubilité du dérivé. Elle est surtout mise en œuvre au niveau du réticulum endoplasmique par le système des oxydases non spécifiques ainsi dénommées car elles agissent sur des structures chimiques variées, donc sur de nombreux médicaments. Certains processus d'oxydation peuvent cependant avoir d'autres localisations (cytosol du foie, mitochondries)



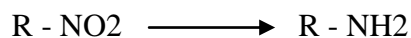
La désamination oxydative concerne les amines primaires. Il se produit dans le tissu nerveux mais aussi dans le foie, les reins, l'intestin, au niveau des mitochondries grâce à des enzymes, les amino-oxydases.

4.3.1.2. Réductions

Les réductions des médicaments sont moins fréquentes que les oxydations. Elles se produisent dans les microsomes hépatiques et accessoirement dans d'autres tissus (reins, poumons, cœur, cerveau).

Ex. : Réduction des dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une nitroréductase.



4.3.1.3. Hydrolyses

Les hydrolyses intéressent les esters et les amides. Un très grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques. Les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme.

Ex. : Hydrolyses des esters

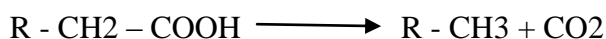
Par hydrolyse, les esters régénèrent l'acide et l'alcool qui les composent. Les hydrolyses sont dues à des estérases que l'on trouve dans pratiquement tous les tissus et en particulier dans le foie (cytosol), le plasma (pseudocholinestérases), le tissu nerveux (cholinestérases) ; on y ajoutera les estérases des bactéries intestinales. Certaines sont ubiquitaires, d'autres au

contraire sont très spécifiques de certains esters particuliers (par exemple : cholinestérases vraies, pratiquement spécifiques de l'acétylcholine). Elles sont très actives et les esters sont facilement clivés dans l'organisme.



4.3.1.4. Décarboxylation

La décarboxylation supprime une fonction acide par départ d'une molécule de gaz carbonique. Elle est due à des décarboxylases plasmatiques ou tissulaires.



4.3.1.5. Epimérisation

L'épimérisation est une stéréo-isomérisation : un radical change de valence sur l'atome de carbone où il est fixé, ce qui l'amène en position différente par rapport au reste de la molécule. Lorsqu'il est fixé sur un cycle, il change de côté par rapport au plan de la molécule.

4.3.2. Phase 2

4.3.2.1 Les conjugaisons réalisent l'union des médicaments ou de leurs métabolites avec un agent conjuguant provenant du métabolisme physiologique. Le produit formé, appelé conjugué, est inactif et facilement éliminé. Le siège des conjugaisons est essentiellement hépatique.

Ex. : glycurono-conjugaison : L'agent conjuguant est l'acide glycuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose. Les substances intéressées sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols, soit de très nombreux médicaments et substances physiologiques.

Sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ions sulfate).

4.3.2.2. Acétylation

L'acétylation est la conjugaison avec une molécule d'acide acétique (sous forme d'acétate). Elle intéresse les amines secondaires. C'est un processus important car de nombreux médicaments sont porteurs de cette fonction. A la différence de la règle générale, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que le corps initial. Elle fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques.

4.3.2.4. Méthylation

La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) ; la réaction est catalysée par les méthyltransférases. La fixation du méthyle peut

se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation des sulfhydrile).

4.3.Systèmes enzymatiques de transformation des médicaments

Le catabolisme des médicaments s'effectue principalement grâce à des systèmes enzymatiques, ceux qui participent à la physiologie et ceux dont le rôle est de dégrader les molécules étrangères à l'organisme (xénobiotiques) qui peuvent accidentellement y pénétrer. Ces substances sont non alimentaires, c'est-à-dire non susceptibles de fournir de l'énergie à l'organisme. Les médicaments ne représentent qu'un cas particulier de corps chimiques exogènes ; bien que leur structure n'existe en général pas dans la nature, ils sont dégradés par des enzymes préexistantes, non par quelque « prémonition » finaliste, mais parce qu'ils « ressemblent », au sens physicochimique, aux substances naturelles avec lesquelles les organismes vivants ont toujours été en contact.

A noter, pour ne pas y revenir, qu'exceptionnellement un xénobiotique peut être métabolisé par un processus non enzymatique.

CHAPITRE VI : ELIMINATION DES MEDICAMENTS

Les médicaments sont éliminés par l'organisme suivant divers émonctoires qui forment les « voies d'élimination » des médicaments. La substance initiale et chacun de ses métabolites sont éliminés séparément.

N.B. : le terme de disparition sera utilisé ici pour l'ensemble formé du métabolisme et de l'élimination des médicaments. C'est ce que l'on entend parfois par élimination qui est alors l'ensemble du métabolisme et de l'excrétion.

1. ELIMINATION RENALE

Les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage dans les urines, milieu aqueux dépourvu de protéines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire. Les mécanismes d'élimination urinaire des médicaments sont similaires à ceux des substances physiologiques

1.1. Filtration glomérulaire

C'est une simple diffusion passive par filtration. Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000 passent dans le filtrat. C'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma (la fraction liée aux protéines n'est pas filtrée, donc plus la molécule est liée, plus la filtration est lente).

M

1.2. Sécrétion tubulaire

Au niveau du tubule proximal, deux systèmes indépendants peuvent rejeter dans l'urine certains médicaments par transport actif :

- le système d'élimination des acides forts (anions) : l'élimination par cette voie peut être inhibée par compétition. Les « uricoéliminateurs » (type probénécide) sont des substances qui présentent une très forte affinité pour ce système qui les élimine en priorité : l'élimination des autres anions est entravée, ils persistent plus longtemps dans l'organisme
- le système d'élimination des bases (cations). L'élimination tubulaire rénale active fait appel au système de la P glycoprotéine (Pgp) et à des « transporteurs d'efflux apicaux.

1.3. Réabsorption tubulaire

Le tubule rénal peut réabsorber certains médicaments selon deux mécanismes d'importance très inégale, diffusion non ionique surtout, diffusion facilitée ou transport actif accessoirement.

1.3.1. Diffusion non ionique

La diffusion non ionique intéresse les acides et les bases faibles. La paroi tubulaire se conduit comme une barrière lipidique pouvant être traversée par des molécules liposolubles et non ionisées. En raison de la filtration glomérulaire préalable, le gradient de concentration et le passage transpariétal s'établissent toujours dans le sens urine-plasma. Si le plasma présente un pH quasi-constant, le pH urinaire est susceptible de fortes variations. Or, il conditionne le pourcentage d'ionisation des acides et bases faibles ; plus celui-ci sera élevé et moins le médicament sera susceptible d'être réabsorbé. Par exemple : un acide faible en milieu alcalin est fortement ionisé ; la fraction ionisée ne peut pas franchir la paroi tubulaire, reste dans l'urine et est éliminée : donc, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles et inversement, l'acidification l'entrave. A l'opposé, l'élimination des bases faibles est accrue par l'acidification des urines tandis qu'elle est diminuée par leur alcalinisation.

On peut modifier largement le pH urinaire en administrant des acidifiants (chlorhydrate d'arginine, acide phosphorique) ou des alcalinisants (bicarbonate de sodium), donc influencer l'élimination de ces médicaments (essentiellement acides et bases de pKa compris entre 5 et 8). Ces notions sont utilisées dans le traitement de certaines intoxications. A l'inverse, les molécules polaires ne sont pas réabsorbées et sont éliminées.

1.3.2. Diffusion facilitée et transport actif

De nombreuses substances physiologiques (glucose, acides aminés, acide urique) sont ainsi réabsorbées par le tubule rénal. Quelques rares médicaments sont capables d'utiliser ces mêmes systèmes.

En pratique, l'état fonctionnel du rein s'apprécie grâce à la clairance (est le volume de plasma débarrassé de la substance qui s'y trouve en une minute) de la créatinine

endogène. Chez l'insuffisant rénal, la posologie des médicaments éliminés par voie rénale dépend de la valeur de la clairance de la créatinine endogène.

Consultez la documentation !

2. ELIMINATION BILIAIRE

Le médicament est éliminé par le foie dans la bile sous forme intacte ou bien souvent après avoir été métabolisé ou conjugué. Parvenu dans l'intestin, il peut entrer dans un cycle entérohépatique.

2.1. Conditions

L'élimination biliaire n'est en règle que partielle (exceptions : vert d'indocyanine, rifamycines).

Il faut que :

- le poids moléculaire soit important, au minimum 300
- la molécule soit amphipathique, c'est-à-dire qu'elle comporte à la fois une partie polaire fortement hydrosoluble et une partie lipophile.

2.2. Mécanismes

Les étapes successives du passage du médicament du plasma dans la bile sont complexes. En règle générale, le médicament traverse l'hépatocyte :

- au pôle vasculaire de la cellule hépatique, les processus de captation sont multiples (diffusion non ionique ou, pour certains produits, diffusion facilitée et transport actif)
- dans l'hépatocyte, le médicament peut être stocké ; la possibilité de fixation sur les protéines cytoplasmiques expliquent que certaines substances se concentrent fortement dans le foie. Le médicament peut être aussi métabolisé ou conjugué. Il peut revenir dans le plasma par un processus inverse de la captation. Il peut enfin être transporté d'un pôle à l'autre de la cellule, dans certains cas grâce à des protéines de transport
- au pôle biliaire, le médicament est rejeté dans le canalicule par des mécanismes actifs (la concentration biliaire est habituellement supérieure à la concentration parenchymateuse),
- dans le canalicule, puis au niveau de la vésicule et des voies biliaires :
 - des phénomènes de réabsorption partielle ne sont pas exclus
 - des transporteurs d'efflux apicaux, le système de la P glycoprotéine peuvent rejeter des substances ou leurs métabolites.

2.3. Cycle entéro-hépatique

Les substances éliminées par la bile gagnent l'intestin. Elles peuvent ensuite :

- soit être éliminées dans les selles directement ; c'est le cas des substances les plus fortement polaires

- soit être réabsorbées lorsqu'elles remplissent les conditions de l'absorption intestinale.

Cas particulier : les conjugués sont souvent hydrolysés par des enzymes d'origine bactérienne, libérant ainsi les substances initiales moins hydrosolubles et capables donc de franchir la barrière intestinale. Dans ce cas, apparaît un cycle entéro-hépatique qui prolonge la présence du médicament dans l'organisme.

L'existence d'un cycle entéro-hépatique augmente la durée d'action d'un médicament.

3. ELIMINATION RESPIRATOIRE

L'élimination respiratoire des médicaments concerne les substances volatiles (c'est-à-dire à forte tension de vapeur) qui sont rejetées dans l'air expiré. Il peut s'agir du médicament lui-même ou d'un de ses métabolites ; il n'est pas forcé qu'il ait été administré par voie pulmonaire ni sous forme gazeuse.

4. ELIMINATION PAR LES GLANDES MAMMAIRES

L'élimination des médicaments par les glandes mammaires présente des risques particuliers :

- en cas d'allaitement, les médicaments ainsi rejetés peuvent intoxiquer le nourrisson
- les produits administrés au bétail en médecine vétérinaire peuvent être insidieusement absorbés par l'homme avec les produits laitiers.

Le passage du plasma dans le lait se fait par filtration à travers les pores de la membrane épithéliale pour les substances d'un poids moléculaire inférieur à 200 (urée, alcool, nicotine...) et par diffusion non ionique pour les autres. Le lait étant légèrement plus acide que le plasma (pH = 6,5, dans l'espèce humaine), les bases faibles ont tendance à s'y concentrer, à l'inverse des acides faibles. La forte teneur du lait en matières grasses explique de plus que les substances très lipophiles s'y dissolvent en grandes quantités.

5. AUTRES VOIES D'ELIMINATION

Les autres voies d'élimination des médicaments n'ont, sauf cas d'espèce, que peu d'importance pratique. Les quantités rejetées sont toujours faibles.

Les glandes salivaires éliminent électivement les métaux (liséré de BURTON de leurs intoxications chroniques), certains alcaloïdes (diagnostic du dopage des chevaux de course), certains antibiotiques (macrolides). Ces substances peuvent être ensuite avalées.

Les glandes sudoripares, lacrymales, bronchiques, génitales, éliminent le même type de substances mais en faibles quantité ; les glandes bronchiques éliminent les iodures. Les phanères concentrent certains métaux et métalloïdes (arsenic) ainsi qu'un antibiotique (griséofulvine).

L'estomac rejette les bromures et certains alcaloïdes (morphine). Le gros intestin élimine certains métaux lourds, ce qui peut entraîner des rectites. On trouve

en outre dans les selles des substances administrées par voie orale et non absorbées ainsi que des métabolites éliminés par la bile.

6. DUREE DE SEJOUR DE MEDICAMENT DANS L'ORGANISME

La durée de séjour d'un médicament dans l'organisme est difficile à connaître à cause de la multiplicité de voies d'élimination.

Pour avoir une idée de la durée du produit dans l'organisme, on détermine la demi-vie. On distingue deux types de demi-vie :

- La demi-vie plasmatique : c'est le temps nécessaire à la réduction de la moitié de la concentration plasmique par rapport à la concentration initiale
- La demi-vie biologique : correspond au temps nécessaire que la teneur totale du produit dans l'organisme, après l'équilibration de la concentration plasmique avec les autres compartiments diminue à la moitié.

II PARTIE

EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE

REPONSES AUX MEDICAMENTS

Ce que les médicaments font à l'organisme

CHAPITRE VII : EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

1. NOTION D'EFFET PHARMACODYNAMIQUE

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

Un médicament provoque un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être différentes.

Un médicament possède :

- un effet principal, utilisé en thérapeutique
- des effets secondaires (latéraux), qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.

Un même effet pharmacodynamique peut être provoqué par plusieurs médicaments ; l'ensemble de ces médicaments constitue une famille pharmacologique.

Une famille pharmacologique est constituée par l'ensemble des médicaments ayant un effet pharmacodynamique commun.

2. MECANISMES D'ACTION

Les structures sur lesquelles les médicaments agissent sont appelées « cibles ».

2.1. Action par fixation spécifique

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques.

La structure moléculaire sur laquelle se fixe le médicament est appelée « récepteur ».

Remarque : le terme de récepteur est ambigu. Il est pris ici dans une acception large, celle d'une molécule qui fixe un médicament, quelle qu'elle soit chimiquement ou fonctionnellement.

2.1.1. Fixation sur une protéine

Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de :

- récepteurs : les récepteurs sont des protéines particulières qui font partie des systèmes physiologiques de communication intercellulaire (transmission de l'information).

Remarque : le terme récepteur est pris ici dans son sens restrictif

- enzymes : les médicaments peuvent :
 - activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible
 - détourner l'activité enzymatique. C'est le cas des anti-métabolites, faux substrats qui ressemblent au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs
- transporteurs : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :
 - des transports passifs (transporteurs, pour un ion ou une molécule dans un sens ; symporteurs, pour plusieurs ions ou molécules ; antiporteurs, pour des échanges d'ions ou de molécules)
 - des transports actifs, avec dépense d'énergie (pompes). C'est la cible de médicaments qui activent ou inhibent leur fonctionnement
- canaux ioniques : les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire
- protéines de la structure cellulaire : comme la tubuline, rarement.

2.1.2. Fixation sur le génome

Des médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées). Ils peuvent moduler l'expression génétique. Certains peuvent empêcher la prolifération cellulaire. Cette fixation peut être aussi responsable de l'effet mutagène ou cancérigène de certains d'entre eux.

2.1.3. Autres sites de fixation

Certains rares médicaments se fixeraient ailleurs que sur des protéines ou des nucléotides, par exemple sur les lipides membranaires ou les sels de calcium de la trame osseuse.

2.2. Sans fixation dans l'organisme

Ces médicaments agissent grâce à leurs propriétés physiques (volume, pouvoir couvrant, etc.) ou en modifiant celles du milieu extra cellulaire (pouvoir osmotique, équilibre acido-basique, équilibre électrolytique, etc.). Les structures chimiques peuvent être très différentes pour un même effet.

2.3. Action sur des organismes étrangers

Certains médicaments agissent sur des organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons). Les mécanismes d'action sont semblables à ceux énumérés ci-dessus.

3. THEORIE DES RECEPTEURS

3.1. Définition

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

La notion de récepteur est généralisable à toute substance pharmacologique, physiologique ou xénobiotique qui se fixe sur une structure fonctionnelle de l'organisme. Ces substances sont des « ligands » dont les médicaments sont un cas particulier.

Dans ce qui suit le terme de récepteur est pris dans son sens étroit, donc pour des protéines qui jouent un rôle physiologique dans les systèmes de communication de l'organisme. Mais, il peut être généralisé à d'autres protéines « réceptrices » (enzymes, transporteurs) ou liées à des structures comme des canaux.

Dans tous les cas, le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur. Celui-ci déclenchera alors l'effet cellulaire. Un récepteur est une structure moléculaire qui reçoit, traite et transmet de l'information.

3.2. Stimulus et effet

En se fixant sur le récepteur, le ligand provoque une modification de celui-ci appelée « stimulus ».

Entre le stimulus, dû à la fixation du médicament sur son récepteur et l'effet pharmacodynamique que l'on constate, la liaison est faite par un processus appelé « couplage » ou transduction.

Les substances qui en se fixant sur un récepteur entraînent sa stimulation sont appelées agonistes de ce récepteur.

3.3. Liaison et site actif

La liaison entre l'agoniste et le récepteur est due à des forces de faible intensité. Elle est labile et réversible. Elle a lieu au niveau d'une partie particulière de la macromolécule (récepteur), le « site actif ». Les configurations (structures, fonctions chimiques, charges électriques) de l'agoniste et du site actif se correspondent, ce qui assure la spécificité de la fixation.

Selon l'image classique :

- site actif = serrure
- principe actif = clé
- site actif + principe actif = clé dans la serrure

Récepteur et site actif : Un récepteur est une macromolécule dont le site actif constitue la partie à laquelle se lie le principe actif comme « la clé dans la serrure ».

La fixation entraîne une modification structurelle de la macromolécule, une « perturbation moléculaire », qui correspond au stimulus.

Stimulus : La fixation du principe actif sur le site actif (1) entraîne une modification conformationnelle du récepteur (2) qui rend celui-ci capable d'initier un processus biochimique, le couplage (3).

Remarque : la spécificité est souvent une notion relative. Si on augmente la concentration du médicament, il arrive qu'il se fixe aussi sur d'autres types de récepteurs.

3. Antagonismes compétitifs

Soit une substance B ayant une affinité pour les récepteurs R mais dont l'efficacité est nulle ($\beta = 0$). La substance est inactive, les récepteurs sont perdus (la fonction physiologique est neutralisée). Cela bloque la possibilité pour le ligand physiologique ou pour un autre médicament de se fixer (un récepteur ne peut être occupé que par une molécule à la fois) et d'agir. Ces substances sont des antagonistes ou bloquants.

Mais la fixation est réversible : il peut y avoir déplacement en vertu de la loi d'action de masse (l'antagonisme est « surmontable »). En présence de deux substances, A, agoniste physiologique ou pharmacologique, et B, antagoniste, la proportion de récepteurs occupés par

A et B, dépend de leurs affinités respectives : il y a compétition, B est un antagoniste de compétition.

Affinité sans efficacité = antagoniste compétitif.

L'effet observé EAB dépend du nombre respectif de récepteurs occupés par A ou B et de l'efficacité de chacun.

Un antagoniste compétitif déplace la courbe doses/effets vers la droite. Pour une dose donnée de B, il faut plus de A pour occuper le même nombre de récepteurs (avoir le même effet), mais on peut obtenir l'effet maximal en y mettant le prix par déplacement de toutes les molécules de B (l'effet est semblable à une baisse de l'affinité de A). Les antagonistes compétitifs sont utilisés en pharmacologie expérimentale pour identifier et classer les récepteurs d'un agoniste donné

4. STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

Les récepteurs sont donc des protéines :

- sur lesquelles des substances physiologiques et/ou des médicaments se fixent, fixation qui est à l'origine de leurs effets (ligands physiologiques endogènes, agonistes, antagonistes compétitifs)
- qui font partie des systèmes de communication chimique de l'organisme.

De plus en plus de récepteurs sont identifiés sans que l'on connaisse forcément leur rôle physiologique. Leur classification peut être abordée de trois façons :

- en pharmacologie, les récepteurs sont caractérisés par les molécules qui se lient avec eux, agonistes et surtout antagonistes. Cette classification est fondée sur des effets pharmacologiques et sur les substances qui les provoquent, et non sur des structures. Son intérêt est d'être fonctionnelle
- une deuxième classification peut être basée sur la nature du couplage entre stimulus et effet. Cette classification est biochimique
- à l'heure actuelle, un nombre de plus en plus grand de récepteurs sont isolés, purifiés et clonés. Une classification moléculaire est donc possible. Mais on constate de nombreuses variations minimales qui conduisent à multiplier les sous-types. Il est devenu indispensable d'élaborer une nomenclature internationale à révision annuelle.

On distingue 4 types de récepteurs (superfamilles), qui diffèrent en termes de structure moléculaire et de mécanisme de traduction du stimulus (couplage). Dans chacune de ces superfamilles, les différences moléculaires, mises en évidence par le clonage, sont nombreuses. Elles ont parfois une signification pharmacologique (exemple : les récepteurs nicotiques ganglionnaires et musculaires,)

CHAPITRE VIII : REPONSES AUX MEDICAMENTS

EFFETS THERAPEUTIQUES

Remarque : ce court chapitre est un essai de clarification du vocabulaire. Il est fondamental quant à la compréhension des rapports entre pharmacologie et thérapeutique.

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

Ce terme « d'effet pharmacodynamique » doit être réservé à l'action du médicament aux niveaux élémentaires, tels molécules ou cellules. Il est le support du mécanisme d'action du principe actif. Il est à la base de la classification pharmacologique des médicaments qui est une classification par effets élémentaires et mécanismes d'action. C'est le domaine de la pharmacodynamie.

On appelle réponse une modification, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un organisme.

Traditionnellement, et dans la littérature, la distinction entre effet pharmacodynamique et réponse n'est pas toujours absolue, ce qui ne fait que compliquer la compréhension.

L'effet pharmacodynamique principal est responsable de la réponse dans la mesure où il constitue le mécanisme d'action qui aboutit aux modifications de l'organisme qui nous intéressent. Ce que nous constatons chez le patient est la résultante de ces modifications, mais aussi de celles qui résultent des autres effets pharmacodynamiques du principe actif (effets secondaires), ainsi que des réactions de l'organisme à ces modifications. La réponse est le fruit de leur intégration.

Les rapports entre effet pharmacodynamique et réponse sont comparables à ceux qui existent en génétique entre génotype et phénotype.

On appelle effet thérapeutique ou effet clinique l'impact d'un médicament sur un état pathologique.

L'effet thérapeutique découle évidemment de l'effet pharmacodynamique principal et de la réponse de l'organisme.

L'effet pharmacodynamique ne constitue donc pas d'effet thérapeutique. Il ne suffit pas qu'il existe pour qu'il y ait effet thérapeutique. Effets pharmacodynamiques et effets thérapeutiques ne doivent pas être confondus.

CHAPITRE IX: INTERACTIONS ET INCOMPATIBILITES

1. INTERACTIONS

1.1. Définition

On entend par interactions les effets de l'administration simultanée de plusieurs substances. Dans un cours de pharmacologie, on traite essentiellement des associations de principes actifs dans un même médicament ou résultant de l'emploi concomitant de deux médicaments (les mêmes notions peuvent être étendues aux associations de médicaments avec des aliments, des xénobiotiques ou des substances physiologiques). On raisonnera pour simplifier dans le cas de deux produits.

1.3.Types d'interactions médicamenteuses

Soit un effet E, d'intensité {E}. On peut obtenir cet effet, et cette intensité, par l'administration d'une substance A, à la dose [A]. On cherche ce qui se passe lorsqu'on administre en même temps une autre substance B.

1.2.1. B ne provoque pas l'effet E

La substance B est incapable d'entraîner l'effet E que provoque A. Lorsqu'on donne B, à la dose [B], cherchons la dose [A]' de A qui donne l'effet E avec la même intensité {E} que la dose [A] administrée seule.

[A] \longrightarrow {E}

[A]' + [B] \longrightarrow {E}

Considérons le rapport

$$R = [A]' / [A]$$

1.2.1.1. Indépendance

$$\text{Si } R = 1, [A]' = [A]$$

La substance B n'interfère à aucun moment avec A, ni au point de vue pharmacocinétique, ni au point de vue pharmacodynamique. Il est donc indifférent d'administrer A et B isolément ou ensemble ; leurs effets ne sont pas modifiés par l'association. Il faut être très prudent avant d'affirmer que deux médicaments sont indépendants. L'interaction peut être difficile à déceler.

Par exemple, une purge et un tonocardiaque n'ont apparemment rien en commun ; cependant, la première peut provoquer une perte excessive de potassium qui sensibilisera le coeur aux effets du second.

1.2.1.2. Potentialisation (non réciproque)

Si $R < 1$, $[A]' < [A]$

Pour obtenir le même effet, la dose nécessaire est plus faible. B a « potentialisé » A. Cette potentialisation est non réciproque, puisque A ne peut pas accroître les effets de B, qui est inactif pour l'effet E.

Cette notion de potentialisation peut être étendue aux autres caractéristiques de l'action du médicament, rapidité et durée. On dit donc que la substance B potentialise le médicament A quand elle augmente la rapidité, la durée ou l'intensité de ses effets. *Remarque* : les dénominations de synergie, synergie potentialisatrice, synergie renforçatrice, peuvent prêter à confusion avec les cas suivants.

1.2.1.3. Antagonisme

Si $R > 1$, $[A]' > [A]$.

Pour obtenir un même effet, une dose supérieure de A est nécessaire. On dit qu'il y a antagonisme. Celui-ci est parfait si B diminue ou supprime tous les effets de A, imparfait si B ne diminue ou supprime qu'une partie des effets de A.

D'une manière générale, la substance B antagonise le médicament A lorsqu'elle diminue la rapidité, la durée ou l'intensité de ses effets.

Un cas particulier de l'antagonisme est l'antidotisme qui concerne les substances qui s'opposent aux effets des produits toxiques.

1.2.2. B provoque l'effet E

Les deux substances A et B sont capables d'entraîner l'effet E.

$[A] \longrightarrow \{EA\}$

$[B] \longrightarrow \{EB\}$

$[A] + [B] \longrightarrow \{EAB\}$.

1.2.2.1. Additivité

$\{EAB\} = \{EA\} + \{EB\}$.

Les effets des deux substances s'ajoutent. Il n'y a pas d'interaction à proprement parler entre A et B. B ne modifie pas l'effet de A et réciproquement.

Ce type d'association est fréquemment utilisé en pratique. Son intérêt vient de ce que l'addition porte sur l'effet principal, tandis que les effets secondaires et indésirables sont indépendants. La même efficacité peut être obtenue avec des doses moindres de chacun des constituants, ce qui améliore la tolérance.

Remarque : la dénomination de synergie additive peut prêter à confusion et est à éviter.

1.2.2.2. Synergie (réciproque)

$$\{EAB\} > \{EA\} + \{EB\}$$

L'efficacité de l'association est supérieure à celle de chacun des constituants pris séparément. On peut donc ainsi améliorer les résultats thérapeutiques sans augmenter, et même parfois en diminuant, les doses et les inconvénients.

La potentialisation est ici réciproque puisque les deux composants sont actifs pour l'effet E.

Remarque : les dénominations de synergie potentialisatrice, potentialisation (réciproque) peuvent prêter à confusion.

1.2.2.3. Antagonisme

$$\{EAB\} < \{EA\} + \{EB\}$$

L'efficacité de l'association est inférieure à la somme des effets de chacun des constituants pris séparément. C'est un cas défavorable qu'il convient d'éviter. On a intérêt à administrer les médicaments séparément et non ensemble.

2. INCOMPATIBILITES

2.1. Définition

Il y a incompatibilité entre les composants (principes actifs et autres composants inactifs) d'une préparation lorsque cette préparation est inadmissible (par la voie choisie), inefficace ou dangereuse. Ce mélange de constituants a lieu hors de l'organisme.

2.2. Dans l'industrie

A priori, les spécialités pharmaceutiques sont dépourvues d'incompatibilités.

2.3. A l'officine

Les incompatibilités doivent être évitées dans les préparations magistrales (peu fréquentes actuellement !). C'est un problème de prescripteur et surtout de pharmacien.

2.4. Chez le malade

Il peut y avoir incompatibilité lors de l'administration concomitante de deux médicaments. Elle peut aussi résulter d'un mélange impromptu de médicaments, par déconditionnement, procédé courant et condamnable.

Enfin et surtout, les malades procèdent parfois de leur propre chef à des associations imprévisibles.

2.5. Par le médecin ou l'infirmière

Il ne faut pas prescrire ou administrer ensemble des médicaments incompatibles. Il existe des tableaux de compatibilités et incompatibilités, en fait peu usités, et elles sont, en principe, signalées dans la notice.

Exemples : injection : phénobarbital et seringues en plastique ; pénicilline G et sérum glucosé en perfusion.

CHAPITRE X : VARIATIONS DES EFFETS, VARIATIONS DES REPONSES

Remarque : le titre classique de ce chapitre est « variations des effets des médicaments », mais, d'après la distinction faite précédemment entre effets et réponses, il vaut mieux parler de « variations des réponses ».

Les réponses aux médicaments présentent des variations importantes chez la même personne avec le temps, soit d'une personne à l'autre, soit d'une espèce à l'autre. Certaines sont quantitatives (mêmes effets, intensités différentes), d'autres sont qualitatives (effets différents).

De nombreux facteurs sont à l'origine de ces variations ; tous ne sont pas forcément connus, ce qui dans un cas particulier ne permet pas toujours la prévision, donc l'adaptation du traitement.

1. MECANISMES

On oppose classiquement les mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

1.1. Variations pharmacocinétiques

La concentration au niveau du site d'action (donc l'intensité de l'effet) est différente entre individus (tout étant égal par ailleurs, notamment la posologie). Ceci résulte de différences individuelles dans l'absorption, la diffusion, le métabolisme, l'élimination. Ces variations sont surtout quantitatives.

1.2. Variations pharmacodynamiques

La réponse est différente entre individus pour la même concentration au niveau du site d'action :

- variations quantitatives : effet atténué ou augmenté (en intensité ou en durée)
- variations qualitatives : effet différent (on parle parfois d'idiosyncrasie), dû à des mécanismes divers, hérédité (pharmacogénétique), immunologie (allergie médicamenteuse), modifications au niveau des récepteurs, etc.

2. VARIATIONS EN FONCTION DU PRESCRIPTEUR

Les effets d'un même médicament peuvent être influencés par la personnalité ou le comportement du prescripteur. Ces phénomènes appartiennent au domaine de l'effet placebo

Ceci est banal dans la pratique courante. On l'observe aussi au cours des essais cliniques lorsqu'interviennent plusieurs investigateurs ou plusieurs centres.

3. VARIATIONS EN FONCTION DU MEDICAMENT

Les effets d'un même médicament peuvent être influencés par sa forme pharmaceutique et sa voie d'administration, sa posologie, la répétition de ses administrations.

3.1. Forme pharmaceutique et voie d'administration

Le choix de la forme et de la voie d'administration dépend

3.2. Posologie

On entend par posologie la quantité administrée chaque fois (prise ou dose unitaire) et le rythme des administrations. A chaque posologie correspondent des concentrations plasmatiques et tissulaires différentes, ce qui entraîne des variations de l'intensité de l'effet pharmacodynamique, donc de la réponse.

3.3. Influence de la répétition des administrations

On administre le même médicament A, à la même dose [A] sous la même forme pharmaceutique et par la même voie d'administration, à des temps, T₀, T₁, ... T_n successifs.

4. VARIATIONS EN FONCTION DU PATIENT

4.1. Individu et population

Le problème peut être envisagé en considérant un patient, ou une population, ou en comparant deux populations. Les variations sont expliquées par de multiples paramètres.

4.1.1. *Pour un sujet donné*

Pour un individu donné, la voie d'administration étant fixée, l'intensité de la réponse dépend de la dose (cf. 3.2.). Toutefois, chez certains patients seront observés des effets particuliers qualitativement différents.

4.1.2. *Dans une population*

A une dose donnée, l'intensité de la réponse varie avec les sujets : on obtient une courbe en cloche (Gauss) ce qui rend compte de la pluralité des facteurs qui interviennent (courbe unimodale). C'est une variation quantitative.

4.1.3. Entre populations

Si on considère deux populations différentes, on obtiendra deux courbes de Gauss unimodales. Le problème sera de savoir s'il s'agit de deux populations distinctes ou de deux échantillons d'une même population. La solution de ce problème est statistique. Si on est en présence de deux populations distinctes, on cherchera si la différence vient de facteurs acquis (alimentaires, culturels, environnementaux) ou innés (génétiques) : c'est le propos de l'éthnopharmacologie et de la pharmacogénétique.

4.2. Sexe

En règle générale, il n'a pas d'influence dans l'espèce humaine (des différences ont été mises en évidence chez l'animal relevant notamment des enzymes du métabolisme), mis à part bien entendu le cas des hormones sexuelles. Il faut cependant tenir compte du morphotype, la femme ayant en général un poids plus faible et une masse grasseuse relativement plus élevée que l'homme.

4.3. Morphotype

La variabilité du morphotype est grande dans l'espèce humaine. Le volume relatif des tissus change avec les individus, donc les volumes de distribution. La part relative du tissu adipeux est importante dans le devenir des médicaments liposolubles. On estime que ce qui est important est la « masse active », celle qui participe aux échanges et aux métabolismes rapides.

4.4. Age

Les effets des médicaments, leur pharmacocinétique et les posologies sont habituellement décrits pour le sujet adulte. Aux deux extrémités de la vie, des variations importantes peuvent s'observer.

4.4.1. Chez le nouveau-né (a fortiori, le prématuré !)

Le nouveau-né présente un certain nombre d'immatunités :

- immaturité des barrières cutanée, intestinale et surtout hémato-méningée, plus perméables
- immaturité des métabolismes pendant au moins 8 semaines dont la traduction en pathologie est, par exemple, l'ictère nucléaire ou le « *grey syndrom* » au chloramphénicol. La clairance métabolique est diminuée en raison de l'immaturation des systèmes enzymatiques, notamment les oxydases microsomiales, l'acétyl-transférase et la glucuroconjugase
- immaturité rénale : l'élimination des médicaments est en règle diminuée par rapport à l'adulte : la clairance rénale est 20 % de celle de l'adulte (mais deux fois celle de l'adulte, à 6 mois).

Il présente une sensibilité particulière aux dépresseurs respiratoires (par exemple, opiacés) et aux convulsivants (par exemple, fièvre). Il peut aussi présenter des réactions paradoxales à certains médicaments (par exemple, amphétamines, benzodiazépines). Son volant de régulation homéostatique est faible (par exemple, déshydratation par hyperthermie).

Des règles spéciales de posologies existent pour le nourrisson (de 0 à 30 mois).

4.4.2. Chez l'enfant

La pharmacopée entend par enfant la tranche d'âge entre 30 mois et 15 ans. Son comportement cinétique est en règle équivalent à celui de l'adulte. Le critère de pondération de la posologie le plus exact serait la surface cutanée. Il n'existe que des relations approximatives entre âge ou poids *versus* posologie. Cependant des fourchettes d'âge ou de poids sont souvent utilisées, car commodes. Se méfier si le morphotype s'écarte par trop de la moyenne.

Il existe par ailleurs de nombreuses « formules de conversion » des doses adultes en fonction du poids ou de l'âge. Elles sont discutables et à éviter.

La croissance et l'immaturation sexuelle obligent à des précautions particulières, relatives surtout aux hormones.

Posologie infantile : consultez la documentation.

4.4.3. Chez la personne âgée

Le seuil est individuel et difficile à définir à partir de l'état civil (60 ? 65 ? 70 ans ?). Les facteurs de variation sont multiples, mais surtout cinétiques. En règle générale, on observe une variabilité accrue des paramètres pharmacocinétiques. Les demi-vies d'élimination sont en général allongées, les volumes de distribution augmentés pour les médicaments liposolubles, diminués pour les médicaments hydrosolubles. On rappelle que ce qui compte, ce sont les clairances qui conditionnent les taux plasmatiques ! Le comportement de chaque médicament sera fonction de ces variations et de ses caractéristiques. Il n'y a donc pas de règle générale.

4.5. L'espèce

La question de l'espèce joue un rôle important dans l'action médicamenteuse en médecine vétérinaire. Il faudra n'admettre la similitude d'action d'un même agent thérapeutique chez les diverses espèces animales qu'après que l'expérience l'aura justifiée.

Exemples :

- L'apomorphine qui est excellent vomitif chez le chien, ne donne pas de nausée chez le porc ;
- La morphine administrée en sous cutanée, calme le chien, mais excite le cheval

Habituellement, les doses sont plus fortes pour le bœuf que pour le cheval. Il en résulte que lorsqu'on trouve une indication posologique se rapportant aux grands animaux, la dose la plus forte s'applique au bœuf.

4.6. Le poids

En ce qui concerne les animaux de même espèce et de même âge, le poids joue évidemment un rôle important. Si l'on veut donner la dose d'un médicament pour un cheval, bœuf, il est plus difficile de le faire pour l'espèce canine, en raison des énormes différences de poids d'une race à une autre. On considère comme poids moyen, chez le chien, 15kg ? et les doses données sans autres indications, se rapportent à un tel sujet. Bien souvent, et de plus en plus, on tend à indiquer la posologie par kg ou par 100 kg de poids vif. Cette façon de procéder est commode, mais sa valeur n'est pas absolue ; en particulier il faut tenir compte de l'âge.

Il arrive très fréquemment que les doses de médicament destinés à être administrés dans la ration ou dans la boisson, soient données non pas par rapport au poids des animaux, mais par kg (ou tonne) d'aliment, ou par litre d'eau de boisson. Ce système est très commode pour les thérapeutiques de masse, il est de règle pour les volailles et devient courant pour le porc.

4.7. Maladies : patho-pharmacologie

L'existence d'un état pathologique peut modifier les effets d'un médicament. Les mécanismes peuvent être pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Un certain nombre d'exemples sont connus. Pour le médecin, c'est une question d'information et de documentation. Tout n'est que cas particulier. Inversement un médicament administré pour traiter une pathologie, peut en aggraver une autre !

4.8. Grossesse

La consommation médicamenteuse au cours de la grossesse est loin d'être négligeable. Elle augmente en fin de grossesse. Les études montrent que presque toutes les femmes prennent au moins un médicament au cours de leur grossesse, et la moitié au moins un pendant le premier trimestre. Une bonne partie (30 %) est consommée par automédication. En règle générale, les modifications présentées par l'organisme maternel au cours de la grossesse se compensent plus ou moins et les conséquences cliniques sont nulles ou très faibles.

4.9. Constitution physiologique

Les effets pharmacologiques peuvent être affectés par l'hérédité puisqu'ils dépendent des facteurs biochimiques qui sont eux-mêmes sous le contrôle des gènes.

Les facteurs génétiques sont également responsables de la différence raciale de la réponse à certains médicaments.

On se souviendra de la grande sensibilité du chat aux substances aromatiques, aux dérivés du benzène, aux organophosphorés.

4.10. Alimentation

Les aliments et la digestion peuvent intervenir sur la pharmacocinétique des médicaments. Au point de vue de l'absorption, les aliments peuvent la diminuer, la retarder ou l'augmenter selon la substance considérée, à moins qu'ils n'aient aucune influence. La vidange gastrique est retardée par les repas, les graisses, les acides, ce qui peut augmenter l'absorption des substances qui sont électivement résorbées à ce niveau et ralentir celle des autres. Par contre, l'administration de grandes quantités de liquide accélère cette vidange et a l'effet inverse.

La modification du pH gastrique peut également modifier l'absorption des acides et bases faibles (exemples : les laitages sont alcalins et le coca-cola est acide). L'alimentation accroît la motilité intestinale. Il en est ainsi en particulier des fibres non digestibles. La réduction du temps de transit peut diminuer la quantité absorbée. Le débit sanguin intestinal est augmenté au cours de la digestion, ce qui favorise l'absorption. Les sécrétions enzymatiques digestives peuvent favoriser ou défavoriser l'absorption des substances selon le cas. La sécrétion acide gastrique favorise l'absorption des acides faibles et diminue celles des bases faibles. Celle de bile favorise l'absorption des substances liposolubles.

Certains mécanismes actifs d'absorption peuvent être réduits par compétition avec des nutriments.

En règle générale, l'administration d'eau (outre le fait qu'elle minimise le risque de blocage des comprimés et de lésions caustiques) ou de formes liquides augmente l'absorption, ceci sans doute en raison d'une vidange plus rapide de l'estomac et d'une dispersion et dissolution plus aisées du médicament dans le milieu.

Enfin, et peut-être surtout, certains médicaments peuvent former des complexes avec des substances alimentaires. Ces complexes sont rejetés dans les selles et l'activité disparaît. A l'inverse, la dissolution de principes actifs lipidiques dans les graisses ou l'alcool alimentaires peut favoriser leur absorption.

D'une manière générale, tout ce qui ralentit le transit (aliments, médicaments, constipation, etc.) ralentit l'absorption mais augmente la quantité absorbée, et vice-versa. Ceci n'a d'importance pratique, en règle, que lorsqu'un effet immédiat est désiré (*analgésiques, hypnotiques*). Par contre, pour les traitements chroniques, l'état d'équilibre s'établit au même niveau.

5. Environnement

L'influence des facteurs extrinsèques a été mise en évidence expérimentalement, laisse à penser qu'elle s'exerce également en clinique.

5.1. Température ambiante

Chez la souris, la toxicité aigüe due à des nombreux médicaments augmente avec la température

5.2. Conditions météorologiques

En général, leur influence reste inconnue (saisons, vents, pression atmosphérique, rayonnement cosmique...). Elle est, on le sait, soupçonnée dans la fréquence de certaines pathologies (infarctus).

A l'inverse, certains médicaments peuvent perturber les réactions de l'organisme aux conditions extérieures, par exemple à la chaleur. Il en est ainsi des parasympholytiques (atropiniques) qui exposent au coup de chaleur en tarissant la sécrétion sudorale.

5.3. Pollution

La pollution de l'air et de l'eau met les humains en contact avec de nombreuses substances chimiques. Le pouvoir inducteur de certaines (insecticides organochlorés, hydrocarbures halogénés, etc.) a été démontré, ainsi que la modification du métabolisme de certains médicaments tests (antipyrine, stéroïdes). D'autres seraient au contraire des poisons enzymatiques (plomb). Les conséquences cliniques sont mal connues.

CHAPITRE XI : EFFETS NOCIFS

Pathologie iatrogène médicamenteuse

La prise de tout médicament comporte un risque (seules les substances inefficaces sont sans risques et encore !). On cherche à le réduire (par les études avant et après commercialisation, les précautions d'emploi, le dépistage, l'information, etc.), mais on ne peut pas le supprimer :

Le risque zéro n'existe pas.

Les mécanismes conduisant à un effet nocif sont nombreux, d'où l'aspect catalogue de ce chapitre. En clinique, le problème est abordé par organe ou par syndrome (diagnostic d'une hépatite, d'une fièvre, etc.).

1. ERREURS ET ACCIDENTS

Les erreurs de fabrication doivent être prévenues par le respect des « bonnes pratiques de fabrication » et par les contrôles. Les erreurs graves sont devenues exceptionnelles. Tout défaut, même sans conséquence sérieuse, interdit la commercialisation du lot ou entraîne son retrait s'il a été mis sur le marché.

La malveillance et les actes criminels restent toujours possibles, mais sont heureusement exceptionnels. Les erreurs d'administration sont certainement fréquentes. Elles ne sont pas forcément repérées, car la plupart n'ont aucune conséquence immédiatement visible. Il en est

ainsi en règle des oublis ponctuels, du non-respect de la posologie ou des écarts dans les horaires de prise. Cependant d'autres peuvent avoir des suites sérieuses, voire dramatiques, comme des erreurs portant sur l'identité du patient, le produit à administrer ou la voie d'administration.

2. EFFETS TOXIQUES

On appelle effets toxiques les manifestations nocives résultant d'un excès de médicament. Un poison (on dit plutôt un toxique) est une substance étrangère à l'organisme, une préparation, une plante, etc. susceptible de provoquer des effets toxiques, voire mortels. Tout médicament se transforme en poison lorsqu'il est absorbé en quantité excessive : « la dose fait le poison ». La toxicologie étudie les accidents dus aux poisons.

2.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë résulte de l'absorption en une seule fois, d'une quantité excessive de toxiques. Ce sont les « intoxications médicamenteuses aiguës » qui nous concernent seule.

2.2. Surdosages

On parle de surdosage lorsque la répétition des administrations conduit à la présence dans l'organisme de quantités de médicament suffisantes pour provoquer des effets toxiques, d'ailleurs semblables à ceux de l'intoxication aiguë. Les processus y conduisant sont multiples :

- une intolérance relative. Dans une population, certains sujets, situés dans les premiers déciles de la courbe de GAUSS, présentent des effets plus importants que la moyenne pour la même dose
- une posologie mal adaptée, excessive
- l'accumulation : le rythme d'administration est plus rapide que le rythme d'élimination.

Ceci intéresse surtout les produits à forte affinité tissulaire ou à élimination lente ou à cinétique non linéaire. C'est donc prévisible et demande l'ajustement de la posologie. Dans certains cas, il faut interrompre périodiquement le traitement (« fenêtres thérapeutiques »)

- chez certains malades, le surdosage vient d'un déficit d'élimination ou de transformation du principe actif, soit qu'il résulte de troubles pathologiques (insuffisance rénale), soit de caractéristiques individuelles innées (pharmacogénétique) ou acquises (âge), soit d'une interaction.

2.3. Thésaurismoses

On désigne sous le nom de thésaurismose la fixation irréversible (ou très difficilement réversible) d'un médicament dans un tissu. Il s'agit surtout de métaux. Ce phénomène, cause de pathologies (hémochromatoses,), se rencontre aussi avec des médicaments en contenant (argent, thorium, cuivre, fer).

2.4. Toxicité chronique

On parle de toxicité chronique lorsque la répétition des administrations pendant un temps suffisant, est suivie de lésions tissulaires caractéristiques du produit. La toxicité chronique est donc dose dépendante et sa fréquence croît avec la durée du traitement. Elle est prévisible et sa survenue peut parfois être décelée précocement par la surveillance du traitement. Les lésions régressent en principe plus ou moins vite à l'arrêt du traitement. Il arrive cependant que la régression soit incomplète.

2.5. Toxicité cumulative

On réserve le nom de toxicité cumulative au cas où chaque administration provoque une lésion élémentaire irréversible. Les manifestations cliniques surviennent lorsqu'une dose seuil est atteinte, en additionnant la totalité des quantités reçues tout au long de la vie.

3. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont les effets nocifs des médicaments survenant dans les conditions usuelles d'emploi.

Définitions réglementaires (article R 5144-4 du Code de la Santé Publique) :

- Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal ou l'homme pour la prophylaxie, le traitement, ou le diagnostic d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.
- Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Le mésusage est défini comme « une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ».

En pratique clinique, le problème des effets indésirables des médicaments est majeur et justifie l'existence d'une activité de dépistage et de conseil, la pharmacovigilance.

4. DEPENDANCES

4.1. Pharmacodépendances

On appelle « pharmacodépendance » un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance se caractérisant par des

modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la substance d'une manière continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychologiques, et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs substances.