
*République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie cellulaire et moléculaire*

Cours de pharmacotoxicologie

Destinés aux étudiants de troisième année toxicologie



Dr TOUMI IKRAM

«Le médicament est toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré» OMS

<i>CHAPITRE 1 : GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS</i>	3
1. Définition d'un médicament	3
2. Différentes catégories de médicaments	3
2.1 Spécialités pharmaceutiques	3
2.2 Préparations magistrales	3
2.3 Préparations hospitalières	3
2.4 Préparations officinales	3
3. Origine et nature des médicaments	3
3.1 Origine végétale	4
3.2 Origine animale	5
3.3 Origine microbiologique	5
3.4 Origine minérale	5
3.5 Origine synthétique	6
3.6 Origine biotechnologique	6
4. Composition	6
4.1 Principe actif	6
4.2 Excipient	7
5. Classification des médicaments	7
6. Dénomination	7
6.1 Dénominations communes internationales	7
6.2 Dénomination commerciale	8
7. Formes Pharmaceutiques	8
7.1 Formes solides	8
7.2 Formes liquides	11
7.3 Pommades	11
7.4 Crèmes	12
7.5 Gels	12
8. Voies d'administration	12

8.1 Voie entérale	12
8.2 Voie parentérale	13
8.3 Voie cutano-muqueuse	14
8.4 Voie pulmonaire	15
8.5 Voie nasale	15
8.6 Voie oculaire	15
8.7 Voie auriculaire	16
8.8 Voie vaginale	16
8.9 Voie cutanée	16
<i>CHAPITRE 2 : PRINCIPAUX GROUPES DES SUBSTANCES ACTIVES</i>	18
1. ANTIBIOTIQUES	18
1.1 Antibiotique	18
1.2 Classification des antibiotiques	18
1.3 Modes d'action des antibiotiques	22
1.4 Résistance des antibiotiques	23
2. ANTISEPTIQUES	25
2.1 Antiseptique	25
2.2 Antisepsie	25
2.3 Asepsie	25
2.4 Désinfectant	25
2.5 Désinfection	25
2.6 Décontamination (Ou Pré-Désinfection)	25
2.7 Mode d'action des antiseptiques	25
2.8 Classification des antiseptiques	26
2.9 Résistance bactérienne aux antiseptiques	27
3. HORMONES	28
3.1 Généralités	28
3.2 Définition	28
3.3 Classification des hormones	28

4. VITAMINES	37
4.1 Généralité	37
4.2 Définition	37
4.3 Classification	37
4.4 Absorption des vitamines	38
4.5 Rôle physiologique des vitamines	38
4.6 Physiopathologie	40
5. MEDIEATEURS CHIMIQUES	40
5.1 Généralité	40
5.2 Molécules informatives	41
5.3 Définition	42
5.4 Amines vasoactives	43
5.5 Protéases plasmatiques	43
5.6 Médiateurs lipidiques	44
<i>CHAPITRE 3 : PHARMACOCINETQUE</i>	49
1. Introduction	49
2. Absorption d'un médicament	49
2.1 Modalité d'absorption	50
2.2 Facteurs influençant l'absorption	51
2.3 Evaluation de l'absorption (Biodisponibilité)	52
3. Distribution	54
3.1 Fixation aux protéines plasmatiques	54
3.2 Diffusion tissulaire	55
3.3 Volume apparent de distribution	56
3.4 Facteurs modifiant la distribution	57
4. Métabolisme (biotransformation des médicaments)	58
4.1 Réaction de la Phase I	58
4.2 Réaction de la phase 2	60
4.3 Systèmes enzymatiques de transformation des médicaments	62

5. Elimination	62
5.1 Elimination rénale	63
5.2 Elimination hépatique	63
6. Quantification du métabolisme et de l'élimination	64
6.1 Notion de clairance plasmatique	64
6.2 Notion de coefficient d'extraction	64
6.3 Clairance hépatique	65
6.4 Clairance rénale	66
6.5 Facteurs influençant la clairance rénale	66
6.6 Demi-vie d'un médicament	66
6.7 Autres voies d'élimination	67
<i>CHAPITRE 4 : PHARMACODYNAMIQUE</i>	
1. Notion de Récepteurs	69
2. Fixation des médicaments sur les récepteurs biologiques	69
2.1 Récepteurs transmembranaires	69
2.2 Récepteurs de structure diverse	73
3. Fixation aux enzymes	74
4. Fixation sur le génome	75
5. Sans fixation dans l'organisme (cibles non localisées sur les cellules) :	76
6. Interaction médicamenteuse aux niveaux des récepteurs	76
6.1 Interaction avec les canaux membranaires	77
6.2 Etude de la relation dose effet des agonistes	80
6.3 Etudes des antagonistes	84
6.4 Sensibilités réceptorielles individuelles	87
6.5 Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène	87
6.6 Interaction avec les cibles des substances endogènes	88
6.7 Interaction avec bactéries/virus parasites/champignons	88
7. Allergie médicamenteuse	88

7.1 Définition	88
7.2 Allergie provoquée par l'hypersensibilité aux médicaments	88
<i>CHAPITRE 5 : TOXICITE DES MEDICAMENTS</i>	97
1. Bases chimiques de la toxicité	97
1.1 Notions de réactivité chimiques	97
1.2 Cibles biochimiques	97
1.3 Les bases biologiques de l'adaptation aux toxiques	97
2. Notion de stress	98
3. Sources et voies d'exposition aux toxiques	98
4. Concepts de danger et de risque	98
4.1 Evaluation du risque	99
4.2 Identification des dangers des médicaments	99
5. Notions de seuil	100
5.1 Effets toxiques à seuil	100
5.2 Effets toxiques sans seuil	100
6. La dose	100
6.1 Dose d'exposition	101
6.2 Dose retenue ou absorbée	101
6.3 Dose tissulaire	101
6.4 Effets additifs	101
6.5 Temps de latence	102
6.6 Dose seuil	102
6.7 Dose létale 50	102
7. Valeur NOEL	102
7.1 Facteur de sécurité	103
7.2 Relation dose-effet	103
7.3 Relation dose-réponse	103
8. Efficacité	104
9. Toxicité	104

10. Principaux modes d'action du toxique	104
10.1 Réactifs électrophiles	104
10.2 Liaisons covalentes	105
11. Stress oxydant	105
11.1 Espèces réactives d'oxygène et radicaux libres	105
12. Perturbations calcique et métaboliques	106
13. Interactions avec récepteurs	107
13.1 Type substitutif	107
13.2 Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène	107
13.3 Interaction avec les cibles des substances endogènes	108
13.4 Fixation aux récepteurs	108
14. Inflammation et immunité	108
14.1 Caractéristiques de la réaction inflammatoire aigüe	108
14.2 Déclenchement de la réaction inflammatoire innée	109
15. Principaux points de toxicité médicamenteuse	109
15.1 Toxicité aiguë	109
15.2 Irritation	110
15.3 Allergie chronique	110
15.4 Génotoxicité	110
15.5 Cancérototoxicité	111
15.6 Reprotoxicité	112
<i>CHAPITRE 6 : PHARMACOLOGIE</i>	114
I. Système nerveux végétatif et périphérique	114
1. Introduction	114
2. Système sympathique	114
2.1 Sympathomimétiques	114
2.2 Sympatholytiques ou adrénolytiques	121
3. Système parasympathique	122
3.1 Récepteurs parasympathiques	123

3.2 Parasympathomimétiques	124
3.3 Parasympatholytiques	127
II. Système cardiovasculaire et rénale	131
1. Introduction	131
2. Maladies cardiovasculaires	131
3. Principaux médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les pathologies cardiovasculaires et rénales	132
3.1 Les Bêtabloquants	132
3.2 Les diurétiques	134
3.3 Les inhibiteurs calciques	136
3.4 Médicaments ciblant le système rénine angiotensine	137
3.5 Dérivés nitrés	139
3.6 Les digitaliques	141
3.7 Les Antiarythmiques	143
3.8 Les Bloqueur du courant If	145
III. Système nerveux central	145
1. Les antidépresseurs	145
2. Les antipsychotiques	145
3. Les anxiolytiques	146
4. Les hypnotiques	146
5. Les analgésiques opioïdes	147
6. Les stimulants	147
7. Les stabilisateurs de l'humeur	148
IV. Système gastro-intestinal	149
1. Anti-acides	149
2. les antiulcéreux	149
3. les antiémétiques	150
4. les laxatifs	151
5. les antidiarrhéiques	151
6. les prokinétiques	151

7. les enzymes pancréatiques	152
8. Anti-spasmodiques	152
9. Probiotiques	153
V. Antianémique	154
1. Les suppléments de fer	154
2. Les suppléments de vitamine B12	154
3. Les érythropoïétines	155
4. Les transfusions sanguines	155
VI. Anticancéreux	156
1. Les agents alkylants	156
2. les antimétabolites	156
3. les inhibiteurs de la topoisomérase	157
4. les inhibiteurs de la kinase	157
5. Les agents antimitotiques	158
6. Les agents immunosuppresseurs	158
7. les antagonistes hormonaux	159

1. Définition d'un médicament

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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

2. Différentes catégories de médicaments**2.1 Spécialités pharmaceutiques**

C'est un médicament produit industriellement par un laboratoire pharmaceutique, caractérisé par un nom et un conditionnement particulier, et qui doit obtenir une AMM pour être délivré en pharmacie d'officine ou à l'hôpital. La spécialité pharmaceutique est définie à l'article 311 du code de la Santé Publique Algérienne comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »

2.2 Préparations magistrales

Les préparations magistrales sont réalisées pour un patient déterminé et selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé

2.3 Préparations hospitalières

Préparations effectuées dans une pharmacie à usage intérieur (Pharmacie Hospitalière), sur prescription médicale selon les indications de la pharmacopée, en l'absence de spécialité pharmaceutique existante ou adaptée destinées à un ou plusieurs patients de l'établissement

2.4 Préparations officinales

Tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie

3. Origine et nature des médicaments

Les médicaments utilisés pour le traitement des maladies étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique mais aussi des composés toxiques.

Le choix d'un produit naturel ou d'un extrait pour le traitement d'une maladie implique en général l'administration d'un ensemble de molécules de nature très diverse. Si bien que la concentration d'une molécule donnée dans un produit naturel peut varier de façon importante

selon son origine (lieu de recueil), son mode de culture (moment de la récolte) et ses conditions de stockage (durée et conditions). La proportion d'un composant donné peut également varier de façon importante pour d'autres raisons.

3.1 Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public. Le métabolisme de la plante verte produit plusieurs métabolites secondaires que l'homme utilise dans son arsenal thérapeutique. Il est possible d'extraire, d'isoler et de purifier certains principes actifs d'origine végétale, appartenant à des alcaloïdes, des hétérosides, des huiles essentielles et des tanins. Les végétaux fournissent aussi des vitamines, des oligoéléments et des antibiotiques.

3.1.1 Alcaloïdes

Les alcaloïdes comptent parmi les substances les plus efficaces et les plus importantes sur le plan thérapeutique. Ils sont connus pour leurs effets analgésiques, antispasmodiques, bactéricides, ils donnent à la fois des drogues, des poisons et des médicaments comme la morphine, la caféine, et la quinine.

3.1.2 Glucosides

Les glucosides sont des composants très répandus dans le monde végétal; ils comprennent les glucosides, les flavonoïdes, les flavono lignanes ainsi que les saponines. Ce sont des produits actifs complexes qui se séparent en deux après hydrolyse: un composant sucré (glucone) et un composant non sucré (aglucone ou aglycone) ce dernier étant thérapeutiquement actif et souvent toxique. Les glucosides sont utilisés pour son effet laxatif, anti inflammatoire ou pour ses propriétés diurétiques et antiseptiques.

Parallèlement à l'utilisation classique des plantes en nature (vrac ou sachet), il existe des préparations de poudre de plantes (sous forme de gélules) ou à base de produits d'expression (suc, généralement liquide ou obtenu par pression d'un végétal frais).

3.1.3 Huiles essentielles

Ce sont des composés organiques volatils, aromatiques et d'un caractère huileux. Ils contiennent des terpènes, des sesquiterpènes et autres composants. Ils sont préconisés en usage interne pour traiter les infections de l'appareil digestif et des voies urinaires. En usage externe, on les utilise en pommades, compresses et bains pour leurs propriétés fongicides, bactéricides et antiseptiques dans le traitement des dermites rebelles et dermatoses chroniques.

3.2 Origine animale

L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique (l'opothérapie) est aussi ancienne que les plantes. Sont utilisés actuellement :

- Des organes, glandes ou tissus humains ou animaux :
 - ✓ Produits stables préparés à partir du sang humain (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation...)
 - ✓ Foie pour traiter les anémies
 - ✓ Moelle osseuse fraîche pour les asthénies
 - ✓ Testicule de taureau pour l'insuffisance masculine
- Des principes actifs obtenus après extraction : essentiellement des hormones et des enzymes.
 - ✓ Insuline, hormone antidiabétique extraite du pancréas
 - ✓ Héparine, médicament anticoagulant extrait du poumon
 - ✓ Trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas
 - ✓ Extrait hypophysaire pour les problèmes de nanisme, qui manquent d'hormone somatotrope (hormone de croissance)

3.3 Origine microbiologique

Il s'agit essentiellement de :

- Vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes.
- Certains antibiotiques comme la pénicilline, obtenue à partir de la culture de champignon du genre *Penicillium*

3.4 Origine minérale

De nombreux minéraux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique ; Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits naturels purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments :

- Calcium : déficit dans le rachitisme, l'ostéoporose
- Fer : anémie par manque de fer. Hémochromatose (excès d'absorption).
- Fluor : fluoration des sels. < 1 mg/jour : protégerait de la carie. 2 mg/jour : risque de fluorose dentaire !
- Iode : hypothyroïdie par manque d'iode. Iode ajoutée au sel. Produits de contraste iodés (radiologie).

- Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique
- Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal
- Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs
- Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques
- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné.

3.5 Origine synthétique

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes et obtenus par hémi-synthèse ou synthèse. Produit existant que l'on modifie pour améliorer ses performances thérapeutiques par :

- augmentation de l'absorption par l'organisme
- diminution des effets secondaires néfastes
- modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire
- modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène.

3.6 Origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique, qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal.

- Insuline (diabétiques)
- Hormone de croissance (nanisme)
- Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale).

4. Composition

Les médicaments sont constitués d'une substance présentant une action thérapeutique : le principe actif, et d'autres substances, appelées excipients, destinées à faciliter la mise en forme du médicament.

4.1 Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique. 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).

4.2 Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif. 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.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **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
- **Edulcorants 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.

5. Classification 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 l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allie les mécanismes d'action et d'effet thérapeutique. Dans cette classification hétérogène, à l'intérieur de chaque classe thérapeutique, on trouve plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les antiseptiques.

6. Dénomination

6.1 Dénominations communes internationales (DCI)

Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation

unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. On parle aussi de nom générique.

La DCI remplace souvent le nom chimique du principe actif lorsque celui-ci est trop compliqué. Exemple : para-acétylaminophénol = paracétamol. La Dénomination Commune Internationale (DCI) de la molécule active est attribuée par l'OMS et non choisie par le fabricant, Elle doit être prononçable dans toutes les langues, et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays.

La DCI permettant de regrouper selon des assonances voisines des produits appartenant à la même classe pharmacologique. Par exemples, les DCI des inhibiteurs de la pompe à protons se terminent par « prazole », celles des antiprotéases par « navir », celles des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II par « sartans ».

6.2 Dénomination commerciale

Le nom de marque (qualifié aussi de commercial ou de pharmaceutique) en revanche, est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence de la DCI, elle pourra différer d'un pays à l'autre.

7. Formes Pharmaceutiques

La galénique est la science et l'art de conserver et de présenter les médicaments, de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration, avec la garantie d'un dosage précis, d'une stabilité satisfaisante et d'une utilisation simple permettant l'observance d'un traitement. La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé. La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

7.1 Formes solides

7.1.1 Comprimés

Un comprimé est une forme pharmaceutique solide, équivalent à une dose (unité de prise) qui peut contenir une ou plusieurs substances actives (principe actif).

7.1.1.1 Comprimé standard

Il s'agit d'une forme pharmaceutique solide contenant un ou plusieurs principes actifs collés ensemble par compression (figure 1).

7.1.1.2 Comprimé à libération prolongée

Cette forme pharmaceutique permet de libérer lentement la substance active tout au long de votre système digestif, ce qui fait en sorte que l'action est prolongée sur plusieurs heures. Cela réduit également le nombre de prises par jour.

7.1.1.3 Comprimé à libération retardée

Certains comprimés sont enrobés par une pellicule destinée à retarder la libération de la substance active. C'est le cas, par exemple, de certains médicaments qui ne pourraient pas survivre à l'acidité de l'estomac. Ces comprimés ont une pellicule qui les protège de l'acidité au niveau de l'estomac, ce qui fait en sorte qu'ils peuvent commencer à libérer le médicament à partir de l'intestin.

7.1.1.4 Comprimés effervescents

Ce sont des comprimés non enrobés dont le délitement est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique (CO₂) résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ces comprimés sont tout d'abord fabriqués en atmosphère des humidifiée par granulation sèche ou granulation humide.

7.1.1.5 Comprimés solubles / dispersibles

Ils sont non enrobés ou pelliculés et destinés à être dissous dans l'eau. La solution obtenue sera opalescente en raison des divers excipients.

7.1.1.6 Comprimés sublinguaux

Le principe actif est résorbé par les muqueuses pour une action générale. Ils peuvent avoir une action locale au niveau de la muqueuse gastrique mais ils ont le plus souvent une action systémique.

7.1.1.7 Comprimés orodispersibles

Constitués de nombreuses microparticules comprimées entre elles. Ces comprimés vont se désagréger rapidement dans la bouche au contact de la salive et le principe actif sera résorbé dans le système digestif.

7.1.2 Gélules

Se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés ou plus rarement sous forme d'une solution (figure1).

7.1.3 Dragées

Des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélange de substances (des résines, des gommes, de la gélatine, du sucre, des cires et des colorants) qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la panse et permet d'apposer une marque colorée (figure1).

7.1.4 Granulés

Des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multi doses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire.

7.1.5 Poudre pour inhalation

Poudre médicamenteuse destinée à l'inhalation sous l'effet d'une profonde inspiration. La quantité de poudre est mesurée à chaque utilisation par un système doseur intégré dans un inhalateur.

7.1.6 Ovules

Des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leur consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale.



Figure 1 : Formes solides

7.1.7 Capsules vaginales

Des capsules molles de formes ovoïdes à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament.

7.1.8 Suppositoires

Des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise du principe actif. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptées à l'administration par voie rectale ou vaginale.

7.2 Formes liquides

7.2.1 Sirops

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne.

7.2.2 Liquides pour admission orale

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles.

7.2.3 Ampoules buvables ou injectable

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (Les ampoules et flacons doivent être en verre incolore afin d'éviter une confusion avec les ampoules buvables en verre jaune).

7.2.4 Collyres

Des solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multi doses ou uni dose notamment pour la chirurgie ophtalmologique.

7.2.5 Solutions pour lavage ophtalmologique

Des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multi doses contiennent au max 200 ml.

7.2.6 Liquides pour nébulisation

Des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz.

7.2.7 Préparation pour Inhalation

Constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié.

L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments, sous forme d'aérosol quel que soit la durée d'ouverture.

7.2.8 Suspensions et solutions à usage rectales

Des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml. Le récipient est de forme adapté à l'administration dans le rectum.

7.3 Pommades

Des préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersé des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

7.4 Crèmes

Des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

7.5 Gels

Des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié à consistance visqueuse.

8. Voies d'administration

8.1 Voie entérale

Une administration par voie entérale désigne une absorption par le tube digestif. Enter' tiré du grec enteron qui veut dire intestin. Les médicaments administrables par voie entérale peuvent être administré par :

8.1.1 Voie perlinguale

Elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues. On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granules (homéopathie).

C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite l'effet de premier passage hépatique. Seuls les médicaments ayant des effets pharmacologiques puissants peuvent être utilisés par cette voie (adrénaline, estrogènes, androgènes, trinitrine...). C'est une voie d'urgence dans le traitement de la crise d'angor (par la trinitrine en sublingual).

8.1.2 Voie orale ou per os

La voie orale présente l'avantage d'être non traumatisante, simple et facile à utiliser par le patient lui-même ; en cas de surdosage, le lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé limitent les risques d'intoxications graves.

Après administration orale, le médicament ingéré est dirigé dans le tractus gastro-intestinal puis le foie avant d'atteindre la circulation générale. Dans le foie les médicaments peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par voie biliaire (effet du premier passage hépatique).

La voie orale devra être évitée en cas d'ulcère gastroduodéal ou de gastrite. Cette voie présente certains inconvénients tels que : l'irritation du tube digestif par certains médicaments (anti-inflammatoires, corticostéroïdes...), l'absorption est parfois incomplète, voire nulle (sulfamides, sels métalliques), l'odeur et le goût des médicaments sont parfois désagréables, difficile à utiliser en cas de nausées, de vomissements et d'inconscience.

8.1.3 Voie rectale

Elle consiste à introduire un médicament par l'anus, sous forme de pommade, de suppositoire ou de lavement, le principe actif étant directement absorbé par la muqueuse du rectum, très riche en vaisseaux sanguins. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler. Elle présente l'avantage de faire passer le médicament dans le sang en n'agressant ni l'estomac, ni l'intestin, ni le foie. Cependant les bactéries du côlon peuvent détruire certains produits comme la pénicilline, par exemple. La voie rectale est en revanche peu confortable et jugée désagréable par le patient ; en outre, elle peut provoquer une irritation ou même une ulcération de la muqueuse rectale. Elle peut entraîner, en particulier chez l'enfant, un réflexe de rejet du suppositoire.

8.2 Voie parentérale

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants).

L'inconvénient majeur de la voie parentérale est que l'on risque d'introduire ainsi des germes pathogènes dans l'organisme si des règles d'asepsie très strictes ne sont pas appliquées.

Dans cette voie on distingue les injections par voie générale (intramusculaires, intraveineuses, sous-cutanées) – le médicament est alors destiné à se diffuser dans tout l'organisme – et les injections locorégionales, pour une diffusion plus restreinte du médicament.

8.2.1 Voie intraveineuse (IV)

Une injection intraveineuse consiste à injecter un liquide dans une veine afin qu'il « infuse » dans la circulation sanguine. Elle est indiquée lorsqu'un médicament n'est pas toléré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, lorsqu'il n'est pas absorbé par voie digestive, et dans les traitements d'urgence lorsqu'il faut agir vite.

L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants. Le lieu d'injection le plus habituel est la veine du pli du coude, du dos de la main ou du poignet ; chez le nourrisson, on peut utiliser la veine jugulaire externe ou la veine sous-clavière. Pour éviter l'effet irritant du médicament. On ne peut administrer par cette voie que des solutions aqueuses ou des émulsions.

8.2.2 Voie intramusculaire (IM)

L'injection intramusculaire consiste à introduire une substance médicamenteuse dans le quadrant supérieur externe de la fesse pour éviter de toucher le nerf sciatique. Elle permet

d'injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les solutions et les suspensions huileuses. La quantité à injecter pour une absorption optimale est de 0,5 à 3 ml mais on peut injecter jusqu'à 5 ml en une seule fois. Si la dose à injecter dépasse 5 ml, il vaut mieux diviser la dose. On injectera à 2 endroits différents car la pression exercée sur les tissus avoisinants causerait des douleurs. La voie IM présente les inconvénients suivants :

- Risque de piqûre vasculaire (il faut toujours aspirer avant d'injecter pour vérifier que l'on n'est pas dans un vaisseau) ;
- Risque de piqûre nerveuse ; Risque infectieux (abcès) ;

8.2.3 Voie sous-cutanée (SC)

L'administration de médicaments par voie sous-cutanée (SC) consiste en l'injection continue ou discontinue de médicaments dans le tissu sous-cutané (hypoderme). La voie SC est une voie parentérale extravasculaire, proche de la voie intramusculaire (IM). Elle est fréquemment utilisée aux HUG chez les patients déshydratés et en fin de vie lorsque la voie orale ou IM est inutilisable et que le capital veineux est réduit ou pour améliorer le confort du patient.

Par cette voie, on administre surtout des médicaments en solution aqueuse isotonique, des hormones en particulier, l'insuline, l'adrénaline, l'héparine de bas poids moléculaire et calcique et les vaccins. On peut également introduire par voie sous-cutanée des comprimés d'implantation encore appelés implants ou pellets, conditionnés individuellement dans des récipients stériles insérés sous la peau après une petite incision.

La voie sous cutanée est assez douloureuse en raison de l'innervation abondante de la peau. Le volume injecté par cette voie est assez important important

8.2.4 Voies intrarachidienne et épidurale

Certains médicaments peuvent être administrés au contact direct du système nerveux central (SNC) pour atteindre des concentrations adéquates lorsqu'une voie d'administration usuelle (intraveineuse, orale etc.) ne le permet pas.

L'épidurale et intrathécale sont utilisées dans plusieurs indications telles que le diagnostic en imagerie médicale, l'anesthésie ou en thérapeutique, principalement pour le traitement de douleurs, spasticité et certains types de cancers.

8.3 Voie cutano-muqueuse

Une administration par voie cutano-muqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses ou les membranes. Ces voies peuvent être utilisées pour des traitements à visée locale dont l'action est strictement limitée à l'endroit où ils sont appliqués ou générale (systémique). Les médicaments administrés par cette voie permettent de traiter différentes

affections de la peau, de l'œil, de l'oreille, des muqueuses nasale, pharyngée, bronchique, digestive, vaginale et vésicale. Les substances médicamenteuses sont présentées sous forme des patchs, des gels, des crèmes, des pommades, des lotions, des collyres, des sprays, des gouttes ou encore des ovules.

8.4 Voie pulmonaire

Cette voie consiste à administrer un médicament dans l'appareil respiratoire par inhalation ou par instillation. L'inhalation consiste à faire pénétrer dans les voies respiratoires du gaz ou de la vapeur d'eau chargés de substances médicamenteuses volatiles. Elle est notamment utilisée dans le traitement de l'asthme. L'instillation consiste à administrer dans le nez un médicament liquide, à l'aide d'un compte-gouttes ou d'un atomiseur.

Un accès facile et une utilisation rapide du produit par le patient font partie des avantages propres à la voie respiratoire : le médicament est absorbé par le tissu bronchique, qui tapisse largement les poumons et qui est irrigué par un réseau capillaire important. La limitation des effets indésirables – en raison des faibles quantités de médicament administrées par cette voie – est aussi d'un grand intérêt.

En revanche, l'imprécision du dosage, le goût désagréable de certains médicaments, qui peut dans certains cas provoquer des nausées, et l'irritation des bronches et de la trachée qu'entraîne parfois l'administration fréquente d'un médicament par cette voie en sont les principaux inconvénients. Un manque d'hygiène (appareils insuffisamment nettoyés) peut également être à l'origine d'infections bactériennes.

8.5 Voie nasale

La voie nasale ou intranasale est un mode d'administration de médicaments via la cavité nasale (autrement dit le nez) par différents moyens : gouttes, sprays... On l'utilise principalement dans le cadre des traitements contre le rhume (spray décongestionnant, sérum physiologique) mais aussi pour traiter l'asthme, les allergies ou certaines maladies du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer. L'intérêt principal de cette voie est de permettre un accès rapide et direct au cerveau.

8.6 Voie oculaire

La voie ophtalmique ou voie oculaire est une voie locale qui permet de traiter les infections des yeux ou des paupières par l'administration de médicaments au niveau de l'œil.

En peut administrer par cette voie : les collyres ou gouttes ophtalmiques, les pommades ophtalmiques, les gels ophtalmiques, les bains oculaires, les solutions pour lavage ophtalmique, les poudres administrées après dissolution ou dispersion, etc. Ces formes galéniques doivent être stériles, isotoniques et à pH proche de celui des larmes.

8.7 Voie auriculaire

Les médicaments destinés à la voie auriculaire sont des solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, de consistance plus ou moins liquide, destinées à être administrées sur les muqueuses du conduit auditif, en vue d'une action locale. Elles peuvent se présenter sous forme de gouttes, en pulvérisateur ou en bombe pressurisée avec un embout adapté à leur administration

8.8 Voie vaginale

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et gelées vaginales et les capsules vaginales pour des traitements antibactériens, antiseptiques, antiparasitaires et anti-fongiques, ainsi que dans des indications hormonales.

8.9 Voie cutanée

La voie cutanée consiste en l'administration des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine (on parle alors de voie percutanée ou transdermique).

Les formes pharmaceutiques administrer par voie percutanée sont les pommades, les gels, les lotions, les timbres, les patchs. Des systèmes de délivrance à travers la peau qui permettent une durée d'action régulière et prolongée (Nitriderm, Cordipatch) ont été développés. L'inconvénient principal de la voie cutanée est la réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patchs, due à l'adhésif.

1. ANTIBIOTIQUES

1.1 Antibiotique

Le terme d'antibiotique dérive de celui d'antibiose (du grec anti «Contre» et bios «la vie»), il désigne une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Les antibiotiques se définissent comme étant des agents antibactériens naturels d'origine biologique, synthétiques et/ou semi-synthétiques destinés à empêcher la multiplication des bactéries (bactériostatique) ou entraîner leur destruction (bactéricide).

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant in vitro la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique (La CMI et la CMB sont voisines pour les antibiotiques bactéricides et éloignées pour les antibiotiques bactériostatiques).

Un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte). Il devra donc idéalement affecter une voie métabolique absente ou peu active chez les eucaryotes mais essentielle aux procaryotes, ou atteindre une cible spécifique aux procaryotes.

1.2 Antibiogramme

Examen de laboratoire permettant d'apprécier la sensibilité d'une bactérie prélevée chez un malade vis à vis de divers antibiotiques in vitro (sur boîtes de pétri). C'est la détermination des CMI d'un groupe d'antibiotiques vis à vis le germe isolé.

1.2.1 Définition de la CM

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'oeil nu, après une période d'incubation donnée.

1.2.2 Définition de la CMB

Elle correspond à la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire de 99,99% d'une population bactérienne, autrement dit capable de donner un taux de survivant inférieur ou égal à 0,01% de la colonie initiale (une bactérie pour 10000 ensemencées).

1.3 Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ✓ Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

- ✓ Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- ✓ Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- ✓ Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles. Les principales sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides, les aminosides, les cyclines, les quinolones et les sulfamides.

1.3.1 Bêta-lactamines

Il s'agit d'une large famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie, elle est composée de plusieurs sous-classes parmi lesquelles les dérivés de la pénicilline et les céphalosporines. Ces molécules exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en peptidoglycane et sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi (Mycoplasmes).

1.3.1.1 Pénicillines

Ce sont les antibiotiques les plus anciens. Les pénicillines se divisent en plusieurs catégories en fonction de leur spectre d'activité : les pénicillines de type G sont actives sur une moins grande variété de germes que les pénicillines de type A (amoxicilline, ampicilline). L'amoxicilline est parfois associé à l'acide clavulanique qui permet d'empêcher sa destruction par certaines bactéries. Ces antibiotiques sont largement utilisés en médecine générale, notamment pour traiter les infections des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents. Ils peuvent être utilisés chez la femme enceinte ou qui allaite.

Leurs effets indésirables sont limités. Ils peuvent néanmoins être responsables de réactions allergiques parfois graves. Un antécédent de réaction allergique à une pénicilline contre-indique la réutilisation d'un médicament de la même famille.

1.3.1.2 Céphalosporines

Ce sont des substances à caractère acide douées d'une activité antibiotique bactéricide à spectre large (Gram + et -) avec faible intensité d'action que les pénicillines. Ils sont utilisés dans les infections résistantes à la Pénicillines et les sujets allergiques. Ils fournissent une excellente couverture antibiotique. Les céphalosporines sont classées en 4 générations en fonction de leur chronologie d'apparition en thérapeutique à laquelle correspond une activité

antibactérienne particulière. Ils sont utilisés par voie orale dans le traitement de nombreuses maladies infectieuses, notamment des poumons, des bronches, de sinus, de la gorge ou des oreilles, et de l'appareil urinaire. Les céphalosporines injectables sont surtout réservées à une utilisation hospitalière.

L'utilisation des céphalosporines est généralement possible pendant la grossesse ou l'allaitement. Les céphalosporines peuvent être responsables d'allergie, notamment chez les personnes allergiques aux pénicillines.

1.3.2 Cyclines (Tétracyclines)

Les cyclines sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines des bactéries. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques à très large spectre. Les tétracyclines ont pour caractéristique d'être constituées de quatre cycles accolés. Elles sont actives sur différents germes, notamment les *chlamydies* et les *mycoplasmes*. Ces antibiotiques sont indiqués dans diverses maladies infectieuses, notamment respiratoires et génitales, et dans le traitement de l'acné.

En raison de leur fixation irréversible aux dents et aux os, les tétracyclines et glycylicyclines ne seront administrées ni aux enfants de moins de 7 ans, ni aux femmes enceintes. La prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients dont les activités impliquent une exposition intense à la lumière.

1.3.3 Aminosides

Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines. Ces antibiotiques sont actifs sur les bactéries gram positif, notamment les staphylocoques. Les aminosides sont rarement utilisés en monothérapie, ils sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β lactamines). Ils ne passent pratiquement pas à travers la paroi de l'intestin et sont donc administrés par voie injectable. Les aminosides sont utilisés en association dans des infections sévères à germes sensibles, notamment rénales, urinaires, génitales, respiratoires, ostéo articulaires, cutanées, septicémiques.

Lors de la prise d'aminoside, la survenue d'une toxicité cochléo-vestibulaire (atteinte de l'audition) favorisée par les traitements prolongés, les administrations pluriquotidiennes, l'âge, l'insuffisance rénale a été noté.

1.3.4 Macrolides

Antibiotiques bactériostatiques, à spectre étroit (bactéries à G+). Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone. Ils sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle en :

- ✓ **14 atomes** : érythromycine, oléandomycine, troléandomycine, roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine
- ✓ **15 atomes**: azithromycine
- ✓ **16 atomes** : spiramycine, miocamycine, josamycine.

Les macrolides sont indiqués dans le traitement des infections respiratoires et digestif, pharyngite à Streptocoques chez les patients allergiques aux β -lactames, infections de la peau et des tissus mous. Ainsi que les infections des organes génitaux et de la bouche.

Certains macrolides, notamment l'érythromycine, exposent à un risque d'interactions médicamenteuses avec de nombreux médicaments d'utilisation courante. L'utilisation de certains macrolides est possible pendant la grossesse. Leurs effets indésirables sont surtout digestifs

1.3.5 Quinolones

Les quinolones et les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants avec un effet post-antibiotique prolongé. Les quinolones sont des antibiotiques le plus souvent classés par génération, administrés par voie systémique ou par voie inhalée, utilisés pour traiter diverses maladies infectieuses (infections génitales, urinaires, intestinales, ou du nez et de la gorge). Dans le cas des cystites, un traitement en une seule prise (traitement monodose) ou de trois jours (traitement court) suffit le plus souvent.

Les quinolones sont généralement déconseillées pendant la grossesse et contre-indiquées pendant l'allaitement (en raison de leur passage dans le lait maternel). Ces antibiotiques ne sont généralement pas utilisés chez l'enfant (sauf en injections). Une exposition aux rayons ultraviolets (soleil ou lampe à UV) au cours d'un traitement par des quinolones expose à un risque de photosensibilisation.

Les quinolones sont le plus souvent bien tolérées. Elles sont néanmoins parfois responsables de tendinites. Le risque est augmenté chez le sujet âgé, insuffisant rénal et en cas d'association à des stéroïdes à long terme. La survenue d'une tendinite lors d'un traitement par un antibiotique de la famille des quinolones contre-indique une nouvelle utilisation.

1.3.6 Sulfamides

Les sulfamides sont des dérivés de l'Acide Para-amino-benzoïque, bactériostatiques, à large spectre antibactérien (bactéries à G+ et G-). Ils agissent par perturbation de l'Acide Folique, nécessaire à la synthèse des acides nucléiques du micro-organisme.

Les sulfamides sont une classe d'antibiotiques efficaces contre de nombreuses bactéries. Certains sulfamides sont appliqués directement sur la peau (localement) pour traiter les brûlures et les infections cutanées, vaginales et oculaires.

Les sulfamides ne doivent être pris pendant la grossesse ni pendant l'allaitement, ils peuvent entraîner une jaunisse chez le nouveau-né, qui peut être suffisamment sévère pour provoquer des lésions cérébrales (ictère nucléaire) chez le nouveau-né.

1.4 Modes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Ils peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique. Ils agissent par toxicité sélective (Synthèse de la paroi bactérienne, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, acides nucléiques) ou par inhibition compétitive (l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie)

1.4.1 Inhibiteurs de la membrane cytoplasmique

Les antibiotiques actifs sur la membrane sont toxiques, un nombre restreint de molécules a trouvé une utilisation thérapeutique (Polymyxine B et Polymyxine E (colistine). Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides. Il en résulte une désorganisation de la structure membranaire ce qui provoque la mort de la cellule.

1.4.2 Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Les cellules eucaryotes animales ne possèdent pas de paroi. Les bactéries par contre sont entourées d'une coque en peptidoglycan, polymère de sucres réticulé par des ponts de nature peptidique. Plusieurs classes d'antibiotiques (β lactamines, glycopeptides et fosfomycine) prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi. Ils agissent sur la synthèse ou la polymérisation du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline PLP (Les PLP sont transpeptidase, carboxypeptidase et transglycolase).L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.

Le peptidoglycane est le constituant principal de la paroi de toutes les espèces bactériennes et une inhibition de sa synthèse entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique. De ce fait, les inhibiteurs du peptidoglycane possèdent une activité bactéricide.

1.4.3 Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Ce sont les composés les plus nombreux. Les ATB agissent en inhibant ou en perturbant certaines étapes des biosynthèses essentielles à la vie bactérienne en se fixant sur les ribosomes. Il existe des inhibiteurs de la sous-unité 50S : ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation en empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (phénicolés) ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (macrolides, lincosamides, streptogramines). Et des inhibiteurs de la sous-unité 30S, inhibent la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (tétracyclines, aminoglycosides).

1.4.4 Inhibiteurs des acides nucléiques

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

- Les Quinolones et Fluoroquinolones : Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse : l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase.
- La Rifamycine : Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
- Les Sulfamides : agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques en se fixant sur dihydroptéroate synthétase (DHPS)
- Les Diaminopyridines : Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase

1.4.5 inhibiteurs des voies métaboliques

Ce type d'antibiotique interfère avec la production de métabolites essentiels, bloquant la synthèse de différents constituants essentiels de la cellule : lipides, acides aminés, nucléotides.

1.5 Résistance des antibiotiques

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. On parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistances.

Certaines souches sont multirésistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques. D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous

les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est heureusement encore rare, mais le phénomène est en augmentation.

La résistance aux antibiotiques peut s'exprimer au travers de plusieurs mécanismes : production d'une enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique ou encore, imperméabilisation de la membrane de la bactérie.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. On parle de résistance innée. Leur patrimoine génétique les rend insensibles à un certain nombre d'agents. C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou encore de *Pseudomonas aeruginosae* face à l'ampicilline.

Plus préoccupant, le phénomène de résistance acquise entraîne l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était auparavant sensible. Ces résistances peuvent survenir via une mutation génétique affectant le chromosome de la bactérie, permettant à cette dernière de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Elles peuvent aussi être liées à l'acquisition de matériel génétique (plasmide) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie. Les résistances chromosomiques ne concernent en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises.

1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables varient selon les familles d'antibiotiques, mais deux types d'effets indésirables sont communs : les réactions allergiques et les troubles digestifs.

1.6.1 Réactions allergiques

Elles se manifestent de différentes manières : démangeaisons, urticaire, éruption de boutons, et plus rarement, éruption bulleuse potentiellement grave (des cloques se forment, la peau se décolle...), œdème de Quincke et choc anaphylactique. La survenue d'une réaction allergique nécessite l'arrêt du traitement.

1.6.2 Troubles digestifs

Les antibiotiques peuvent provoquer des nausées, des vomissements ou des diarrhées (en accélérant le transit intestinal) des maux de ventre, et des ballonnements. Les troubles digestifs peuvent apparaître immédiatement ou après quelques jours de traitement.

2. ANTISEPTIQUES

2.1 Antiseptique

Les antiseptiques sont des préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les microorganismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies). Elles présentent une activité antibactérienne, antifongique, et antivirale de façon momentanée, ils ne protègent pas contre une nouvelle contamination ni la prolifération naturelle (mitose, réplication). Ils doivent donc être réappliqués régulièrement.

2.2 Antiseptie

Opération au résultat momentané permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et/ou virus présents au moment de l'opération

2.3 Asepsie

Ensemble des mesures propres à empêcher tout apport exogène de micro-organismes ou de virus

2.4 Désinfectant

Produit ou procédé utilisé pour la désinfection ou la décontamination dans des conditions définies

2.5 Désinfection

Opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et/ou virus présents au moment de l'opération

2.6 Décontamination (Ou Pré-Désinfection)

C'est le premier traitement à effectuer sur les objets et matériels souillés par des matières organiques dans le but de diminuer la population des micro-organismes et de faciliter le nettoyage ultérieur. La décontamination a également pour but de protéger le personnel lors de la manipulation des instruments, elle permet aussi d'éviter la contamination de l'environnement.

2.7 Mode d'action des antiseptiques

Les antiseptiques et désinfectants sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes (bactériostase, fongistase, virustase), ou d'avoir une action létale (bactéricidie, fongicidie, virucidie, sporicidie). Certains antiseptiques et désinfectants présentent ces deux modes

d'action en fonction des doses. D'autres ont toujours une action létale ou toujours une action bactériostatique ou fongistatique quelle que soit la concentration utilisée.

La rémanence désigne l'effet anti-microbien de l'antiseptique persistant sur la peau (ou du désinfectant persistant sur une surface). Le mécanisme d'action des produits varie d'une famille d'antiseptiques à l'autre : coagulation des organites intracellulaires, altération de la membrane,... Selon leur nature et leur concentration, les antiseptiques et désinfectants ont une ou plusieurs cibles à l'intérieur de la cellule. Ils doivent donc traverser la paroi cellulaire pour exercer leur action.

2.8 Classification des antiseptiques

On distingue différentes familles d'antiseptiques et de désinfectants en fonction de leur mode d'action sur la cellule des microorganismes : atteinte membranaire, coagulation de constituants intracellulaires, blocage d'enzymes protéiques (tableau 1).

Tableau 1 : Classification des antiseptiques

Familles	Exemples	Cible et mode d'action	Remarques
Alcools	Ethanol, Isopropanol	Dénaturation des protéines cytoplasmiques et membranaires, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines	présence d'eau nécessaire à l'activité (utilisation d'alcool 70%) / ↓ activité par matières biologiques
Aldehydes	Formaldehyde	Altération de la paroi cellulaire, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines	↓ activité par matières biologiques
Ammoniums Quaternaires	Benzalkonium	Liaison aux acides gras et groupes phosphates de la membrane cellulaire fuite de constituants cellulaires et lyse de la cellule	↓ activité par matières biologiques, savons et oxydants
Biguanides	Chlorhexidine	Liaison aux acides gras et groupes phosphates de la membrane cellulaire fuite de constituants cellulaires, coagulation du cytosol	↓ activité par matières biologiques et savons
Halogenes Chlores et Iodes	Hypochlorite de sodium (Javel, Dakin) PVP-iodé	Destruction des protéines membranaires et chromosomiques (halogénéation)	↓ activité par matières biologiques et savons / dégradation par rayons UV
Oxydants	Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)	Production de radicaux libres qui interagissent avec les lipides, protéines et ADN	↓ activité par matières biologiques

2.9 Rsiistance bactérienne aux antiseptiques

L'élément majeur de la résistance est la paroi de la cellule bactérienne. En effet, la majorité de antiseptiques et désinfectants exercent leur action essentiellement au niveau de la membrane cytoplasmique et doivent donc traverser la paroi. Chez les souches devenues résistantes, ces mécanismes de passage sont altérés.

Les trois mécanismes principaux de résistance microbienne aux antiseptiques sont de type « barrière », de type « efflux » et la présence de biofilms.

2.9.1 Résistance naturelle ou intrinsèque

La résistance naturelle est un caractère inné, stable, de l'espèce ou de la souche bactérienne. Elle détermine le spectre d'activité des antiseptiques et des désinfectants. La formation de biofilms est un mécanisme de résistance intrinsèque. Un biofilm est une communauté de bactéries qui adhèrent entre elles et sur une surface, enveloppées dans une matrice adhésive et protectrice (figure 2).

2.9.2 Résistance acquise

Il résulte généralement de changements génétiques à l'intérieur de la cellule, par exemple mutation ou acquisition d'éléments génétiques (ex. : plasmides) conduisant ensuite à un rejet de l'antiseptique ou du désinfectant hors de la cellule (efflux).

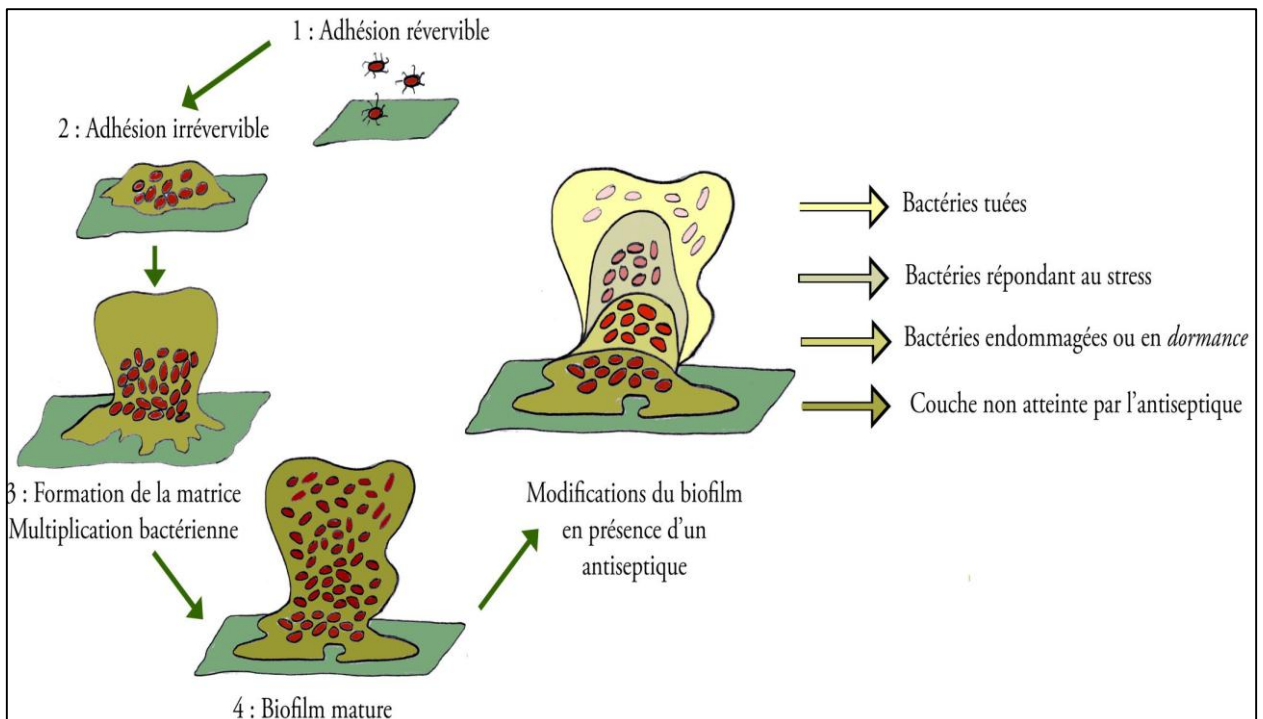


Figure 2: Résistance physique (biofilm)

3. HORMONES

3.1 Généralités

Le système endocrinien est constitué de glandes disséminées dans l'organisme, ce qui multiplie la capacité de diffusion des hormones dans le sang. Les glandes endocrines sont des organes ayant pour fonction l'élaboration de certaines substances et de les déverser à l'intérieur de l'organisme dans le sang ou la lymphe (l'hypophyse, l'épiphyse, la thyroïde, les parathyroïdes et les surrénales et le thymus).

Certains organes renferment du tissu endocrinien, qui leur permet de jouer un rôle mixte, de glande endocrine et exocrine. Ces organes sont le pancréas (insuline et glucagon), les gonades, le rein (rénine et angiotensine) et l'hypothalamus, qui fait partie intégrante du système nerveux mais sécrète aussi des hormones, par le biais de neurones hypothalamo-hypophysaires. Enfin, des médiateurs chimiques sont sécrétés par des cellules spécifiques dans le cœur, l'estomac, l'intestin, la prostate ou le placenta.

3.2 Définition

Une hormone est une substance chimiquement définie sécrétée dans le sang par une glande endocrine et agissant de façon spécifique (liaison hormone-récepteur) sur des cellules cibles situées à distance de cette glande. Cette action se traduit par des modifications de la physiologie de la cellule réceptrice, et résulte de la liaison du messenger hormonal avec des récepteurs spécifiques membranaires ou intracellulaires de la cellule cible. Des substances sécrétées par les cellules immunitaires comme les cytokines circulent dans le sang et agissent sur des cibles situées à distance. Elles pourraient donc, elles aussi, être considérées comme des hormones. Le système nerveux synthétise des agents chimiques qui peuvent agir localement comme neuromédiateurs ou passer dans le courant sanguin et entrer ainsi dans la définition classique d'une hormone

Les hormones employées en thérapeutique permettent de prévenir la déficience fonctionnelle des glandes endocrines correspondantes ou de freiner l'activité d'une autre hormone (l'équilibre hydrocortisone-ACTH) ou encore de lutter contre certains syndromes (propriétés antirhumatismales de la cortisone et de ses dérivés).

3.3 Classification des hormones

On peut distinguer trois catégories chimiques d'hormones :

3.3.1 Hormones peptidiques

Leur biosynthèse peut se faire dans le réticulum endoplasmique granuleux. La majorité des hormones sont des peptides dont la taille varie entre trois acides aminés pour la TRH et 191 pour la growth hormone (GH). Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques

comme la luteinizing hormone (LH) ou l'insuline. Dégradées par les enzymes (protéases) du tube digestif, elles ne pourront donc pas être administrées par voie orale. Les hormones peptidiques sont produites par l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, et le pancréas. Des hormones peptidiques peuvent être produites dans d'autres organes, par exemple la gastrine du tube digestif.

3.3.1.1 TRH (Stimu-TSH)

L'hormone thyroïdienne (TRH, de l'anglais : thyrotropin-releasing hormone), également appelée thyroïdolibérine ou protiréline sous sa forme synthétique, est une hormone peptidique produite par l'hypothalamus qui stimule la synthèse et la libération de la thyroïdostimuline (TSH) et de la prolactine par l'hypophyse antérieure.

3.3.1.2 GnRH

L'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gonadolibérine) ou Gonadotropin Releasing Hormone, est une Neurohormone peptidique synthétisée par des neurones de l'hypothalamus responsable de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'anté-hypophyse.

Les agonistes de GnRH se fixent sur les récepteurs de GnRH et empêchent l'action de cette hormone, c'est-à-dire suppriment la fonction testiculaire et réduisent le taux de testostérone sérique. Ils sont administrés par voie intramusculaire ou intranasale dans le traitement du cancer de la prostate (en association avec les anti-androgènes), des pubertés précoces, et de l'endométriose.

3.3.1.3 ACTH

L'hormone corticotrope hypophysaire ou adrénocorticotrophine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Elle exerce ses effets sur la corticosurrénale, en activant le complexe enzymatique qui convertit le cholestérol en Δ^5 -prégnénolone et la production des stéroïdes surrénaux. La sécrétion d'ACTH est stimulée par la CRH hypothalamique, elle-même activée par divers stimuli nerveux centraux. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et de CRH.

3.3.1.4 TSH

La thyroïdostimuline (Thyroid Stimulating Hormone), est une hormone peptidique libérée sous l'influence de la TRH hypothalamique, stimule le développement et la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

3.3.1.5 Gonadostimulines (LH, FSH)

L'hormone lutéinisante, appelée également lutéotropine ou LH, et l'hormone folliculostimulante, connue aussi sous le nom de folliculotropine, ou FSH sont des hormones

gonadotropes possèdent une partie commune (sous-unité alpha) et une partie spécifique (sous-unité bêta). Les gonadostimulines régissent le fonctionnement des gonades (ovaires et testicules). La FSH stimule la production des gamètes alors que la LH provoque la sécrétion des hormones. La FSH, en synergie avec la LH, entraîne la maturation du follicule ovarien, la LH seule déclenchant l'ovulation et stimulant la sécrétion de la progestérone et des oestrogènes. Chez l'homme, la LH favorise la sécrétion de testostérone.

En thérapie elles sont utilisées dans les troubles liés à une insuffisance du corps jaune ; on les administre dans les cas d'aménorrhées, stérilité, retard pubertaire, hypogonadisme, etc. Les *gonadotrophines chorioniques* ou *HCG* ont une action identique à la LH. Elles sont utilisées par voie IM aux doses de 500 à 5 000 UI dans les cas d'hypogonadismes hypophysaire ou hypothalamique. Des accidents d'hyperstimulation ovarienne peuvent survenir et des grossesses multiples sont fréquentes.

3.3.1.6 GH

La somatotrophine ou l'hormone de croissance (Growth hormone) est une hormone polypeptidique naturellement synthétisée, stockée et sécrétée par l'antéhypophyse. Elle stimule la croissance de tous les tissus et du tissu osseux en particulier, elle stimule également la synthèse des protéines, et mobilise les acides gras et elle est hyperglycémiant. Elle est utilisée dans le traitement du nanisme hypophysaire par déficit en hormone de croissance. L'utilisation d'hormone de croissance humaine obtenue par génie génétique permet un traitement efficace à une posologie de 5 à 20 U/m²/semaine en trois prises par voie intramusculaire.

3.3.2 Hormones stéroïdiennes

Les stéroïdes sont des hormones lipidiques sécrétées par les glandes endocrines. Elles sont notamment responsables de la différenciation sexuelle. Egalement connus dans le domaine sportif sous le nom d'anabolisants, ils sont classés comme produits dopants par l'Agence mondiale anti-dopage.

3.3.2.1 Œstrogènes

Les œstrogènes sont au nombre de trois : estrone (E1), estradiol (E2) et estriol (E3). L'œstrogène est une hormone naturelle, sécrétée par l'ovaire, assurant la formation, le maintien et le fonctionnement des organes génitaux et des seins chez la femme (Figure 3). En thérapie elles sont prescrites pour compenser la carence œstrogénique, intervenant chez la femme ménopausée, responsable de la perte osseuse et des troubles fonctionnels (bouffées de chaleur, sécheresse de la peau et des muqueuses, troubles de l'humeur, prise de poids, etc.).

3.3.2.2 Progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne principalement sécrétée par les cellules du corps jaune des ovaires et le placenta. La progestérone est une autre hormone féminine qui sert à préparer l'utérus pour une grossesse. Elle est produite dans la seconde moitié du cycle menstruel après l'ovulation, période pendant laquelle ses taux augmentent pendant quelques jours puis diminuent en l'absence de fécondation.

La progestérone agit sur la muqueuse de l'utérus (ou endomètre), et permet la survenue des règles à la fin de chaque cycle menstruel. En l'absence de progestérone, la muqueuse de l'utérus se développe trop sous l'effet des œstrogènes, ce qui peut se traduire par des hémorragies génitales, une augmentation du volume de l'utérus et favoriser le développement de tumeurs de l'utérus (fibromes). C'est pourquoi, après la ménopause, lorsqu'on donne un traitement à base d'œstrogènes (dans le cadre d'un traitement hormonal) à une femme ayant toujours son utérus, l'association de progestérone est obligatoire.

3.3.2.3 Androgènes

Les androgènes sont les hormones stéroïdes sécrétées par les glandes surrénales qui stimulent le développement des caractères physiques masculins. Elles sont normalement sécrétées en faibles quantités chez les hommes et chez les femmes.

La testostérone représente 95 % des androgènes circulants chez l'homme. Elle est principalement produite par les testicules. Les hormones androgènes sont souvent connues pour leur rôle dans la mise en place des caractères masculins. Ces hormones permettent notamment d'induire la différenciation ainsi que le développement des organes reproducteurs masculins. Au moment de la puberté, les androgènes participent également à l'apparition des caractères secondaires masculins. Elles interviennent ainsi pour :

- Le développement du squelette, avec des os plus épais et plus grands ;
- L'augmentation de la capacité musculaire ;
- L'apparition d'une pilosité plus marquée ;
- L'apparition d'une pomme d'Adam plus marquée ;
- L'apparition d'un changement de voix avec la voix qui mue ;
- La croissance des organes sexuels ;
- La modification du comportement, permettant la reproduction.

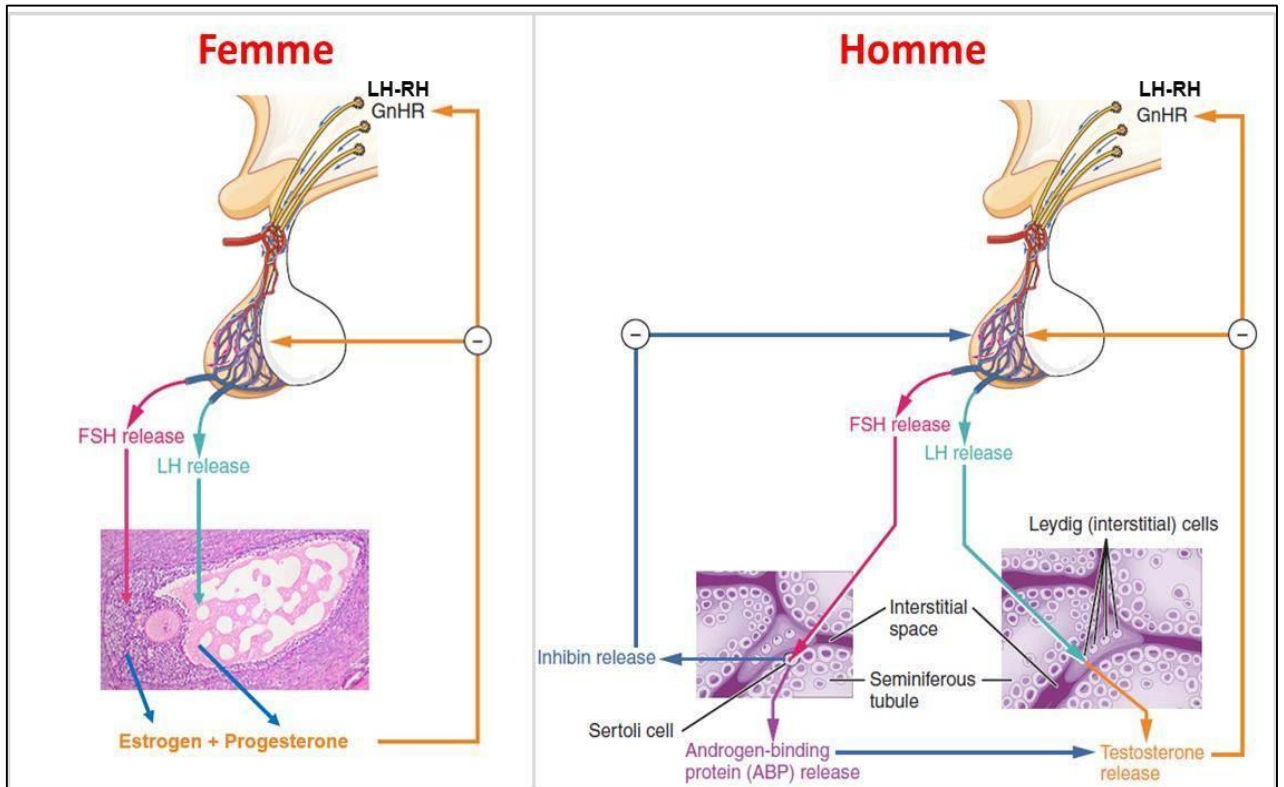


Figure 3 : Régulation de la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdiennes

3.3.2.4 Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont des hormones circulantes indispensables à la vie, impliquées notamment dans le métabolisme glucidoprotidique. Par ailleurs, ils exercent de puissants effets anti-inflammatoires mis à profit en thérapeutique.

Les glucocorticoïdes sont classés dans la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens. Les corticoïdes naturels sont composés de deux principales hormones stéroïdiennes :

- l'aldostérone, issue de la voie des minéralocorticoïdes et synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale
- le cortisol, issu de la voie des glucocorticoïdes et synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Le cortisol, appelé aussi hydrocortisone, présente des propriétés glucocorticoïdes (en particulier anti-inflammatoire) et des propriétés minéralocorticoïdes (anti-diurétique, anti-natriurétique et kaliurétique).

Les glucocorticoïdes de synthèse sont des médicaments qui dérivent de l'hormone naturelle, le cortisol, et qui furent développés en vue de maximiser les effets glucocorticoïdes et minimiser les effets minéralocorticoïdes. Outre leurs effets anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont aussi utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et "adjuvants" anticancéreux.

L'hydrocortisone est employée spécifiquement comme traitement substitutif de l'insuffisance surrénale aiguë et aussi comme traitement de l'enzymopathie responsable de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Selon leur indication, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée (dermocorticoïdes) ou sous forme de collyre.

3.3.3 Hormones dérivées de la tyrosine

3.3.3.1 Catécholamines

Fabriquées par les glandes surrénales, les catécholamines sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine qui jouent le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. Elles sont produites par le système nerveux en cas de choc émotionnel ou physique, où elles régulent la pression artérielle et le débit cardiaque afin que l'individu puisse avoir une réponse adaptée à un danger potentiel qui se présente à lui et agissent par l'intermédiaire de récepteurs du système sympathique.

Les catécholamines sont les drogues cardio-vasoactives les plus utilisées dans le traitement des états de choc. Parmi les catécholamines, on peut distinguer les inoconstricteurs (adrénaline, noradrénaline, dopamine) et les inodilatateurs (dobutamine, dopexamine) qui peuvent être utilisés selon les indications, seuls ou en association.

- **Adrénaline** : L'adrénaline (ou épinéphrine pour les anglo-saxons) est une hormone naturelle produite et sécrétée principalement par la surrénale en réponse au stress. L'adrénaline est une catécholamine bêta et alpha adrénergique d'action directe. Son action est complexe du fait d'une part de l'inhomogénéité de la répartition des récepteurs et d'autre part des effets doses dépendant sur les récepteurs. L'adrénaline a une action essentiellement cardiaque inotrope bêta1 et alpha 1.
- **Noradrénaline** : La noradrénaline est un précurseur de l'adrénaline dont elle diffère seulement par un groupe méthyl sur la fonction amine terminale. Elle favorise notamment la réduction de diamètre de certains vaisseaux sanguins, l'augmentation de la fréquence des battements cardiaques et permet aussi d'accroître la pression artérielle au besoin. Elle permet aussi la contraction de certains organes et a tendance à ralentir le transit. Dans le système nerveux central, elle joue des rôles importants dans l'attention, la vigilance, les émotions, le sommeil, le rêve, les cauchemars et les apprentissages.
- **Dopamine** : La dopamine est le précurseur immédiat de la noradrénaline dans la biosynthèse des catécholamines endogènes. Elle se caractérise par une action à la fois directe sur les récepteurs adrénergiques et indirecte par stimulation de la libération de noradrénaline. La dopamine est impliquée dans « le contrôle moteur, l'attention, le plaisir

et la motivation, le sommeil, la mémoire et la cognition. » Aussi appelée « molécule du plaisir », la dopamine joue un rôle dans les comportements. La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le circuit de la récompense dans le cerveau, mais d'autres molécules interviennent aussi : le Gaba, la noradrénaline, la sérotonine. L'addiction aux drogues est liée à un dérèglement du circuit de la récompense car des drogues comme la cocaïne, la morphine, l'héroïne, stimulent la libération de dopamine. Les drogues produisent une sensation de satisfaction qui conduit à la dépendance chez les toxicomanes.

3.3.3.2 Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4), la triiodothyronine (T3) et la diiodothyronine (T2), sont des hormones produites par les cellules folliculaires de la thyroïde à partir de la thyroglobuline et d'iodure. Il existe également la thyrocalcitonine, hormone produite par les cellules parafolliculaires de la thyroïde et qui joue un rôle dans le métabolisme phospho-calcique. La thyrocalcitonine induit une hypocalcémie et une hypophosphoremie. Celles-ci sont produites majoritairement sous forme de T4. La T4 agit comme une prohormone, relativement peu active, qui est convertie en T3, plus active. La conversion de la T4 en T3 a lieu dans les cellules cibles, sous l'effet d'une enzyme, la thyroxine 5'-désiodase.

➤ Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Au niveau nucléaire, on étudiera les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes (et également la vitamine D). Ces hormones sont liées à des protéines de transports et s'en détachent pour pénétrer dans la cellule soit par l'intermédiaire d'un canal soit à travers la membrane car elles ont des propriétés hydrophobes.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont soit des récepteurs nucléaires. Ainsi, pour certaines d'entre elles, le récepteur est déjà dans le noyau et fixé sur des éléments de réponse.

3.3.3.3 Hormone stéroïdienne

Pour les hormones stéroïdes, le récepteur se trouve dans le cytoplasme. Puis, sous l'effet de l'hormone, il se dimérise, pénètre dans le noyau et rejoint des éléments de réponse. En d'autres termes, un récepteur nucléaire d'une hormone stéroïde est un facteur de transcription hormono-induit. Le but de ce récepteur est d'aller contrôler l'expression des gènes soit positivement soit négativement.

➤ Hormones hydrophiles

Les récepteurs membranaires visent les hormones hydrophiles qui ne peuvent pas passer la membrane comme les catécholamines, les polypeptides. Ce sont des récepteurs couplés aux

protéines G ou n'ayant qu'un seul domaine transmembranaire (tyrosine kinase). Le récepteur traduit un signal extracellulaire en un signal intracellulaire. Il est activé et entraîne la synthèse d'un second messager intracellulaire. Il agit à son tour sur un certain nombre de métabolites dans la cellule ou permet l'activation d'un certain nombre de kinases et d'enzymes. Ces kinases phosphorylent les protéines cibles qui sont des facteurs de transcription (elles sont activées ou inhibées). Elles pénètrent ensuite dans le noyau et vont contrôler l'expression des gènes.

Le récepteur de l'hormone de croissance est composé de deux protéines (dimère), il y a un domaine extracellulaire, un domaine membranaire et un domaine intracellulaire. L'hormone se fixe entre les deux dimères qui induisent un mécanisme de phosphorylation croisée. Les tyrosines situées dans le domaine intracellulaire se phosphorylent mutuellement, cela permet l'interaction de protéines intracellulaires et favoriser leur activité tyrosine kinase. S'ensuit une chaîne de phosphorylation intracellulaire permettant d'arriver à l'effet biologique souhaité.

➤ **Hormones hydrosolubles**

Les hormones hydrosolubles (hormones peptidiques et catécholamines) ne traversent pas les membranes lipidiques. Elles sont stockées par les cellules qui les produisent dans des granules de sécrétion et libérées par exocytose, mécanisme soumis à régulation. Elles ne pénètrent pas dans les cellules cibles mais agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Il peut s'agir de récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à des protéines G. La fixation du ligand induit la synthèse d'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) ou la libération de médiateurs lipidiques ou de calcium. D'autres récepteurs sont de « type cytokine » à un seul domaine transmembranaire. L'activation du récepteur se traduit par une dimérisation, une phosphorylation du récepteur et l'activation de kinases intracellulaires.

Hormones liposolubles Les hormones liposolubles (stéroïdes et hormones thyroïdiennes) traversent les membranes lipidiques. Elles sont sécrétées au fur et à mesure de leur synthèse et pénètrent dans les cellules cibles dans lesquelles elles se lient à des récepteurs cytoplasmiques ou nucléaires. Les stocks d'hormones présents dans les cellules glandulaires sont généralement faibles et la synthèse hormonale est continue. À cette règle, deux exceptions : la T4 et la 1,25 dihydroxy vitamine D. Dans les deux cas, le précurseur (thyroglobuline dans la thyroïde, cholécalférol pour la vitamine D) est stocké en grande quantité, permettant ainsi à l'organisme de résister à des périodes prolongées de manque d'iode ou d'ensoleillement.

Les hormones hydrophobes sont pour une grande part liées à des protéines de transport spécifiques. Pour le reste, elles sont liées faiblement à l'albumine et une petite fraction circule sous forme libre, en équilibre dynamique avec la fraction liée aux protéines. Parce que seule l'hormone libre est susceptible d'entrer dans la cellule cible, cette part immédiatement disponible constitue la fraction biologiquement active. En fait, dans la plupart des cas, l'hormone liée à l'albumine se dissocie tellement rapidement que le temps de circulation capillaire dans les tissus est suffisant pour qu'elle puisse pénétrer dans les cellules. On parle de fraction biodisponible pour désigner la fraction libre de l'hormone plus celle liée à l'albumine.

4. VITAMINES

4.1 Généralité

L'étude de certaines maladies métaboliques a également permis de bien mieux connaître les fonctions de certaines vitamines : il s'agit des « vitamino-dépendances ». Sous-alimentation normale, il existe des anomalies cliniques ou biologiques qui disparaissent grâce à un apport très important d'une vitamine. Ceci peut être dû à une anomalie de l'enzyme, par exemple diminution de l'affinité pour le coenzyme dérivé de la vitamine, ou à d'autres anomalies telles qu'une modification de la biodisponibilité ou du métabolisme de la vitamine.

Avoir besoin d'une vitamine correspond à l'équivalent d'une maladie métabolique : l'organisme n'est pas capable de synthétiser une substance qui devient essentielle et limitante. Toutes les espèces n'ont pas forcément besoin des mêmes vitamines. La possibilité de synthèse a pu être perdue ou acquise plus ou moins tôt au cours de l'évolution. Ainsi, la possibilité de synthèse de la vitamine B12 en utilisant le cobalt est limité aux bactéries. Par contre la possibilité de synthèse de la vitamine C (acide ascorbique) à partir du glucose semble n'avoir été perdue que beaucoup plus tard, chez les primates et le cochon d'Inde : le rat ne pourrait donc pas être utilisé pour étudier l'effet d'une carence. L'utilisation de souches microbiennes dépourvues de la possibilité de synthèse de certaines vitamines et dépendant donc d'elles pour leur croissance est le principe sur lequel reposent les méthodes bactériologiques de dosage des vitamines.

4.2 Définition

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances de faible poids moléculaire. Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques : sucres pour la vitamine C, hormones stéroïdes pour la vitamine D, porphyrines pour la vitamine B12.

4.3 Classification

Il est habituel de regrouper les vitamines selon leur solubilité et d'opposer les vitamines liposolubles aux vitamines hydrosolubles. Cette classification correspond à des propriétés différentes. Schématiquement les vitamines liposolubles sont absorbées en même temps que les graisses et seront stockées. Par contre, à l'exception de la vitamine B12, les vitamines

hydrosolubles ne sont pas stockées de manière prolongée et les apports excédentaires sont excrétés dans les urines.

4.4 Absorption des vitamines

Comme la plupart des nutriments, beaucoup de vitamines hydrosolubles sont surtout absorbées au niveau de l'intestin proximal. Certaines vitamines ont un site d'absorption unique (vitamine B12 : iléon terminal) ce qui a des conséquences cliniques importantes.

Les mécanismes d'absorption sont de connaissance beaucoup plus récente, les progrès en ce domaine étant largement liés au progrès des méthodes d'études. En effet, en accord avec le caractère limité des besoins quotidiens, beaucoup de systèmes de transports actifs ont une très grande affinité (micromole ou moins) mais une capacité maxima de transport limitée. Il faut donc travailler à des concentrations faibles et utiliser des méthodes sensibles (utilisation d'isotopes radioactifs). Comme un système de diffusion passive coexiste souvent avec le système de transport actif, en cas d'étude à concentration trop élevée (par exemple 10^{-4} , 10^{-3} M), le système de transport actif est saturé et masqué par une diffusion largement prépondérante. En cas d'étude in vitro, la possibilité d'accumulation intra-entérocytaire contre un gradient de concentration n'est plus visible. la digestion et l'absorption des vitamines peut mettre en jeu des étapes successives spécifiques et limitantes ; une perturbation peut entraîner une malabsorption et donc une carence.

L'absorption des vitamines liposolubles est très liée à celle des lipides dont elle suit les différentes étapes (hydrolyse intraluminaire sous l'action de la lipase pancréatique après émulsification par les sels biliaires, absorption, réestérification, incorporation dans les lipoprotéines, excrétion dans la lymphe sous forme de chylomicron). Leur absorption sera diminuée en cas de malabsorption des lipides et sensible aux modifications des lipides ingérés (par exemple l'utilisation de triglycérides à chaîne moyenne dont l'absorption préférentielle vers le sang portal est préservée en cas d'anomalie de la digestion va augmenter l'absorption des vitamines liposolubles et l'orienter également vers le sang portal et le foie). L'absorption intestinale de la vitamine E est moins efficace que celle des autres vitamines liposolubles (moins de la moitié est absorbée). Ceci explique qu'en cas de malabsorption sévère des lipides, la carence en vitamine E peut être au premier plan. Ceci explique aussi, dans ce cas, la nécessité de complémentation systématique.

4.5 Rôle physiologique des vitamines

4.5.1 Fonction co-enzymatique

De nombreux enzymes nécessitent une autre molécule de faible poids moléculaire : un coenzyme. L'holoenzyme, qui possède l'activité complète résulte de l'association d'un

apoenzyme, protéique, et d'un coenzyme qui lui est lié. Si le coenzyme est lié par une liaison covalente, il sera dénommé « groupement prosthétique ». Un coenzyme peut jouer un rôle de cosubstrat : il subira exactement la réaction inverse de celle que subit le substrat (réactions d'oxydoréduction : NAD, transamination : phosphate de pyridoxal).

L'étude du mécanisme de la décarboxylation du pyruvate permet de bien illustrer les fonctions des vitamines et leur rôle en pathologie

Le complexe enzymatique de la pyruvate-déshydrogénase catalyse la transformation du pyruvate, $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$, en acétyl-Coenzyme A. Cette enzyme localisée au niveau de la mitochondrie contrôle donc l'accès des métabolites du glucose au cycle de Krebs. En fait cette réaction met en jeu 3 enzymes successives et 5 coenzymes dont 4 sont, chez l'homme, des dérivés de vitamines : thiamine pyrophosphate (TPP dérivé de vitamine B1), flavineadénine- dinucléotide (FAD, dérivé de la vitamine B2), coenzyme A (dérivé de l'acide pantothénique), nicotinamide dinucléotide (NAD, dérivé de la vitamine PP) et acide lipoïque qui, lui, n'est pas une vitamine.

4.5.2 Transport de protons et d'électrons

L'acide ascorbique agit comme antioxydant. Il s'agit d'un agent réducteur qui, sous forme oxydée, est transformé en acide déhydro-ascorbique. L'acide ascorbique est un donneur d'équivalent réduit. L'acide déhydro-ascorbique ainsi formé peut servir de source de vitamine. Du fait de son potentiel d'oxydoréduction, l'acide ascorbique est capable de réduire l'oxygène moléculaire et les cytochromes a et c.

La vitamine C est nécessaire au cours de différentes réactions : hydroxylation de la proline (formation du collagène), dégradation de la tyrosine, synthèse de la noradrénaline (dopamine bêta-hydroxylase).

4.5.3 Stabilisation des membranes

La vitamine E représente une exception car on ne lui connaît pas de fonction de coenzyme. Elle agit comme antioxydant liposoluble. Il existe de nombreux isomères de tocophérol possédant une chaîne latérale différente. Par ordre d'activité décroissante ce sont le D-alpha-tocophérol, le D-bêta-tocophérol, le D-gamma-tocophérol, le D-delta-tocophérol. Le standard (1 UI) correspond à 1 mg d'acétate de DL-alpha-tocophérol. Les tocophérols sont lipophiles et fonctionnent comme des antioxydants puissants, aussi bien dans les membranes cellulaires qu'au niveau des lipoprotéines plasmatiques. Le mécanisme de l'effet antioxydant, par réaction avec un ion peroxyde. Comme les réactions de peroxydation interviennent au niveau des doubles liaisons des acides gras, les besoins en vitamine E augmentent en cas d'ingestion de grandes quantités d'acides gras poly-insaturés.

4.5.4 Fonctions hormonales

Vitamine D et vitamine A agissent selon un mécanisme similaire à celui des hormones stéroïdiennes : liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire, modification de la synthèse protéique. Ainsi la vitamine D est une prohormone. La vitamine D₃ subit une hydroxylation en position 25 au niveau des microsomes hépatiques pour former le 25(OH)D₃, forme circulante principale. Une hydroxylation supplémentaire en 1,25(OH)₂D₃, calcitriol, peut être effectuée au niveau des mitochondries du tubule rénal. Cette réaction est sous contrôle hormonal. Le calcitriol se lie au niveau de nombreux tissus à un récepteur de la même catégorie que les récepteurs stéroïdiens. Ce récepteur augmente la transcription de plusieurs protéines dont des protéines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os mais surtout de l'intestin. Il stimule l'absorption digestive du calcium.

4.6 Physiopathologie

La constitution d'une carence passe par plusieurs étapes :

- diminution des réserves (diminution progressive du pool de l'organisme, il n'existe pas de signes cliniques ou biologiques) ;
- Apparition de signes biologiques (par exemple diminution d'une activité enzymatique) ;
- apparition de manifestations cliniques ;
- apparition de lésions anatomo-cliniques irréversibles.

La durée de la phase infraclinique est variable et dépend largement des possibilités de stockage par rapport aux besoins quotidiens. Vitamine B₁₂ et vitamine A peuvent être stockées abondamment dans le foie, il faudra une carence d'apport prolongée (mois chez le nouveau-né, années chez l'adulte) pour épuiser ces réserves. Dans d'autres cas (vitamine C, thiamine), quelques semaines seront suffisantes.

5. Médiateurs chimiques

5.1 Généralité

En réponse à des signaux émis par notre environnement, l'organisme doit coordonner l'activité de ses cellules. Cela nous permet de déterminer la notion de réception du signal. Par la transduction du signal, décodage de ces signaux, l'organisme pourra créer une réponse adaptative : contraction musculaire, sécrétion hormonale. Cette réponse sera à l'origine d'une réponse au niveau d'un autre type cellulaire.

Elle est essentiellement de 2 types :

- Transmission Electrique :

Le potentiel d'action (dépolariation) se propage de proche en proche selon une solution de continuité (la fibre nerveuse), puis il y a repolarisation.

- Transmission Chimique :

La communication cellulaire est assurée par un médiateur chimique qui permet le passage de l'influx nerveux au niveau des synapses : lieu de jonction entre deux fibres nerveuses, séparées par la fente synaptique. Ce mode de transmission existe au niveau du système nerveux central mais aussi du système nerveux autonome sympathique (Σ) et parasympathique ($P\Sigma$).

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation.

Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et séquestrés dans des granules intra-cellulaires (et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus. La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissant de façon synergique ou antagoniste. L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale. Dans les conditions physiologiques, la régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs soient rapidement inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs ou détruits.

5.2 Molécules informatives

Elles peuvent être classées selon leur fonctionnalité et selon leur structure. Elles peuvent être : hormones, neurotransmetteurs, cytokines, anticorps, facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation. Structuralement, on les distingue selon la nature de leur précurseur :

- issues de synthèses protéiques : ce sont donc des protéines (et dérivés) et peptides résultants de la protéolyse de précurseurs de poids supérieurs,
- issues de la transformation d'un acide aminé ou d'un acide aminé,
- issues de composants lipidiques,
- issues de composants stéroïdiens.

La plupart de ces composés sont donc hydrophiles et restent externes à la cellule, se liant sur des récepteurs membranaires. Cependant certains sont hydrophobes et vont donc pénétrer dans la cellule pour se fixer à un récepteur intracellulaire cytosolique ou nucléaire.

5.3 Définition

Les médiateurs chimiques illustrent la paracrinie en agissant dans leur environnement direct. Etudions l'histamine, molécule hydrophile. Elle résulte de la décarboxylation par l'His-décarboxylase, de l'histidine. Cette réaction s'effectue au sein des mastocytes et polynucléaires basophiles qui la stockent également. Elle est libérée quand des réactions allergiques se produisent et va se lier à des cellules endothéliales dans le but d'induire une vasodilatation locale. Ceci justifie son appellation de "médiateur de la réaction d'hypersensibilité immédiate" mais justifie également une durée de vie courte, inactivée par désamination oxydative (catalysée par l'histaminase).

Un médiateur doit répondre à certains critères :

- Il doit se trouver en quantité suffisante au niveau présynaptique.
- Les enzymes nécessaires à sa biosynthèse doivent se trouver au niveau de la fibre présynaptique
- Un système de stockage doit exister également au niveau présynaptique afin de protéger le médiateur des enzymes de dégradation.
- La stimulation électrique de la fibre présynaptique entraîne la libération du médiateur dans la fente synaptique.
- Identité d'action du médiateur au niveau postsynaptique qu'il soit d'origine exogène ou libéré par stimulation électrique de la fibre présynaptique.
- L'action du médiateur doit être instantanée, fugace, réversible, indéfiniment renouvelable, ce qui implique la présence, localement, d'un système enzymatique de catabolisme. Quand une substance réunit ces 6 critères, c'est un médiateur.

5.4 Amines vasoactives

Ces médiateurs sont formés avant l'inflammation, stockés sous la forme de granules cytoplasmiques et sont parmi les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation, dans la phase initiale vasculo-exsudative. Il s'agit de la sérotonine sécrétée par les plaquettes lors de leur agrégation et présente dans les cellules entérochromaffines et surtout de l'histamine largement présente dans les tissus, au sein des mastocytes du tissu conjonctif, polynucléaires basophiles et plaquettes. La dégranulation de l'histamine mastocytaire est déclenchée par des facteurs multiples tels que traumatisme, choc thermique, complexe Ag-Ac (hypersensibilité de type I allergique médiée par les IgE), fractions du complément (anaphylotoxines), enzymes lysosomiales des polynucléaires, cytokines IL1 et IL8. Son action est rapide et fugace : augmentation précoce de la perméabilité vasculaire lors de la phase aiguë exsudative (vasodilatation artériolaire et contraction des cellules endothéliales des veinules), contraction des fibres musculaires lisses (bronchoconstriction) et attraction des polynucléaires éosinophiles.

5.5 Protéases plasmatiques

Trois systèmes plasmatiques interdépendants interviennent dans l'inflammation : Le système du complément, les kinines, le système de la coagulation.

5.5.1 Système du complément

Ensemble de 9 protéines plasmatiques (C1 à C9) s'activant selon une réaction en cascade déclenchée soit par la fixation d'un complexe Ag-Ac sur la fraction C1, soit par des substances variées (endotoxines, lyse cellulaire, enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires) et aboutissant au complexe d'attaque membranaire capable de lyser les agents microbiens.

Certaines fractions du complément (essentiellement C3 et C5) jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et l'opsonisation. C3a et C5a (aussi appelées anaphylotoxines) stimulent la libération d'histamine des mastocytes. C5a est chimiotactique pour les polynucléaires et les monocytes et active dans ces cellules la voie de la lipooxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique (aboutissant à la libération de médiateurs lipidiques). C5a stimule l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium. C3b et C3bi favorisent la phagocytose en se fixant à la paroi des bactéries (opsonisation).

C3 et C5 peuvent être directement activés par des protéines présentes dans l'exsudat : plasmine et enzymes lysosomiaux des polynucléaires neutrophiles, ce qui contribue à un auto-entretien de la migration des polynucléaires neutrophiles. Des inhibiteurs contrôlant le

mécanisme d'assemblage des protéines du complément sont présents dans la membrane des cellules de l'hôte, le distinguant des agents microbiens et protégeant ses cellules contre une lyse inadéquate.

5.5.2 Système des kinines

Polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallibréines). La plus importante est la bradykinine. Les facteurs déclenchant leur formation sont multiples : facteur XII de la coagulation, protéases libérées par les polynucléaires ou les tissus nécrosés, histamine. Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculo-exsudative, et se rapprochant de l'action de l'histamine : vasodilatation, hyperperméabilité capillaire, l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, douleur, contraction des muscles lisses.

5.5.2 Facteurs de la coagulation / fibrinoformation / fibrinolyse

Les relations sont complexes entre inflammation et système de la coagulation. La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est quasi constante dans l'inflammation. La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique ; l'activation du système de la fibrinolyse conduit à la formation de plasmine (à partir de son précurseur plasmatique : le plasminogène) et la plasmine détruit la fibrine par protéolyse. L'inflammation active la fibrinoformation et par voie de conséquence la fibrinolyse. La fibrinoformation/fibrinolyse contribue à amplifier l'inflammation.

5.6 Médiateurs lipidiques

Dérivés des phospholipides des membranes cellulaires, ils comprennent les métabolites de l'acide arachidonique et le facteur d'activation plaquettaire

5.6.1 Dérivés de l'acide arachidonique

L'acide arachidonique est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides des membranes cellulaires, sous l'influence de la phospholipase A2 (surtout des leucocytes et des plaquettes) activée par l'agression initiale (stimulus mécanique ou chimique) et par divers médiateurs (C5a par exemple). Le métabolisme de l'acide arachidonique est complexe : les métabolites intermédiaires et terminaux ont des effets variables et parfois antagonistes au cours de l'inflammation. Il existe deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique :

- Voie de la cyclo-oxygénase qui conduit aux principaux médiateurs suivants :

- thromboxane A2 : puissant agrégant plaquettaire, et vasoconstricteur (l'enzyme qui forme le thromboxane A2 est surtout présente dans les plaquettes et est absente dans l'endothélium).
 - prostacycline : anti-agrégant plaquettaire (par inhibition de la synthèse du thromboxane) et vaso-dilatateur (l'enzyme qui forme la prostacycline est surtout présente dans les cellules endothéliales)
 - prostaglandines PGD2, PGE2, PGF2 : effets très variables selon la dose pharmacologique et le type de prostaglandine ; le plus souvent les prostaglandines entraînent : vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, chimiotactisme, douleur, fièvre. Leurs effets sont moins rapides et plus prolongés que ceux de l'histamine.
- Voie de la lipo-oxygénase : forme les leucotriènes, groupe de médiateurs à action chimiotactique puissante (leucotriène B4), vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs et augmentent perméabilité vasculaire (leucotriènes C4, D4, E4).

5.6.2 Facteur d'activation plaquettaire (PAF)

Médiateur synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de la phospholipase A2, par de nombreuses cellules de la réaction inflammatoire (polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, monocytes-macrophages, endothélium, plaquettes). Ses effets sont nombreux, par action sur des récepteurs spécifiques ou par induction d'autres médiateurs : augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation des plaquettes, stimulation de l'attraction des leucocytes et de leur adhésion à l'endothélium.

5.7 Mise en place d'une réponse inflammatoire

Les cellules immunitaires résidentes des tissus sont les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Les cellules de l'immunité qui patrouillent dans l'organisme via le sang sont les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes, les cellules NK et les lymphocytes T et B.

Lors d'une infection, la présence de pathogène est détectée par ces cellules via leurs PRR, récepteurs reconnaissant les PAMP, qui sont des motifs particuliers aux agents infectieux. Les cellules immunitaires ainsi activées libèrent des médiateurs de l'inflammation dans le milieu extracellulaire, dont les effets combinés vont permettre le recrutement de cellules circulantes, l'élimination du pathogène et la réparation de la lésion.

5.7.1 L'histamine

L'histamine est une amine vasoactive stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes activés par la reconnaissance de DAMP ou de PAMP ou par les

anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire.

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau de système nerveux et provoque la sensation de douleur.

5.7.2 Les cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines (du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement) sont des petites protéines sécrétées par les cellules en réponse à divers stimuli. Au niveau de la réponse immunitaire, elles permettent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté.

5.7.3 TNF α (Tumor Necrosis Factor α)

Cette cytokine est produite par les macrophages, les cellules dendritiques résidentes et les mastocytes. Ces derniers renferment dans leurs granules des stocks préformés de TNF α .

Le TNF α stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les NK) vers le foyer inflammatoire. Le TNF α active aussi les systèmes microbicides des phagocytes et est mitogène pour les lymphocytes T et B (pour la mise en place de la réponse adaptative si la réponse innée n'est pas suffisante à la résolution de l'inflammation).

Enfin, le TNF α active la production de facteurs de croissance, qui seront indispensables à la réparation du tissu endommagé.

5.7.4 IL-1 (Interleukine-1)

L'IL-1 est sécrétée par de nombreuses cellules après la reconnaissance de PAMP : les leucocytes, mais aussi les cellules endothéliales, les fibroblastes, présents dans tous les tissus. L'IL-1 provoque des effets locaux et des symptômes plus généraux (effets systémiques) permettant à l'organisme de combattre la maladie. Comme le TNF α , l'IL-1 stimule l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire favorisant ainsi la migration des leucocytes circulants vers le site enflammé. Un de ses rôles le plus important est l'induction de la fièvre. L'IL-1 agit directement sur les centres de l'hypothalamus qui contrôlent la température corporelle. L'augmentation de la température du corps donne un avantage à l'organisme sur le pathogène : les lymphocytes se divisent plus vite et le système immunitaire adaptatif est donc mobilisé plus rapidement alors que certains pathogènes ne se divisent pas ou moins bien à des températures élevées. L'IL-1 induit aussi une diminution de l'appétit et favorise un certain type de sommeil.

5.7.5 IL-6 (Interleukine-6)

L'interleukine-6 est produite par les phagocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules endothéliales en cas d'inflammation. Elle induit localement l'activation des phagocytes et la modification de l'endothélium. Elle favorise le recrutement de monocytes sanguins vers les tissus et la production de protéines de la phase aiguë par les hépatocytes.

5.7.6 Autres cytokines

L'activation des PRR stimule aussi la production d'autres cytokines, dont les IFN (interférons) qui induisent la production de molécules antivirales, ainsi que l'IL-12 et l'IL-18, cytokines qui vont activer les cellules NK (Natural Killer), cellules de l'immunité innée. Ces mécanismes jouent un rôle capital en freinant la diffusion des infections virales.

5.7.7 Chimiokines

Les chimiokines sont des cytokines impliquées dans la migration cellulaire. Elles sont sécrétées par de nombreuses cellules sentinelles après stimulation par des signaux de dangers. Elles forment alors un gradient, et dirigent ainsi la migration des populations leucocytaires requises vers le tissu enflammé (figure ci-dessous, vidéos "Recrutement des leucocytes" et "Chimiotactisme neutrophile"). On répartit les chimiokines en deux classes, en fonction de la distance séparant deux résidus cystéines conservés : les chimiokines α qui ont une séquence CXC (cystéine-résidu aléatoire-cystéine) et les chimiokines β qui ont une séquence CC (cystéine-cystéine).

La plupart des chimiokines interagissent avec plusieurs récepteurs, et chaque récepteur peut reconnaître plusieurs chimiokines. Chaque population leucocytaire exprime un groupe défini de récepteurs, ce qui permet aux différents types de cellules immunitaires de répondre spécifiquement à certaines chimiokines seulement.

1. Introduction

La pharmacocinétique, parfois désignée sous le nom de « l'ADME », est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Elle a pour but de modéliser le devenir d'un principe actif depuis son administration jusqu'à son élimination finale.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes :

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination

2. Absorption d'un médicament

La phase d'absorption est un processus qui consiste au passage d'une molécule dans les liquides circulants (circulation générale) à partir de son site d'administration.

L'absorption est réalisée par le passage de membranes épithéliales lipoprotéiques comme la muqueuse buccale, gastro-intestinale, pulmonaire ou la peau. Les processus d'absorption pourront être actifs ou passifs selon les caractéristiques de la molécule et de la membrane à traverser. Pour 95 % des médicaments, l'absorption sera réalisée par diffusion passive. De nombreuses voies d'absorption sont possibles

- Celles dites immédiates, où la substance se retrouve directement dans la circulation générale, comme la voie intraveineuse ;
- Celles dites médiatees ou extravasculaires, c'est-à-dire pour lesquelles la molécule doit traverser au moins deux barrières successives, comme les voies digestives, respiratoires, cutanées...).

L'absorption concerne toutes les voies d'administration, à l'exception de la voie intraveineuse. Une même molécule médicamenteuse sera absorbée différemment selon la voie et la forme d'administration. Dans le cas d'une absorption médiate, le médicament doit traverser au moins deux barrières successives correspondant à deux étapes :

- **Pénétration** : passage de la molécule du milieu extérieur dans le liquide interstitiel ;
- **Résorption** : passage de la même molécule du liquide interstitiel vers le liquide circulant

2.1 Modalité d'absorption

Les membranes cellulaires jouent un rôle important dans la distribution des médicaments. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques : cholestérol, phospholipides dont certains ont un rôle de second messenger, sphingolipides (moins nombreux) et de protéines (glycoprotéines, protéines réceptrices, protéines transporteur...) qui s'insèrent dans la membrane.

Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes (figure 4). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

- Le transport passif
- Le transport actif

2.1.1 Transport passif

Le transport passif est la diffusion d'une substance à travers une membrane biologique dans le sens du gradient de concentration, c'est-à-dire d'une zone très concentrée en soluté vers une zone peu concentrée en soluté, jusqu'à ce qu'un équilibre dynamique soit atteint. Ce type de transport s'effectue de façon passive et ne nécessite pas d'énergie.

Parmi les modes de transport passif, nous observons la diffusion simple et la diffusion facilitée. Lorsque la substance traverse la double couche lipidique ou passe à travers un tunnel protéique, nous parlons de **diffusion simple**. Toutefois, si la substance est transportée par une protéine, nous parlons alors de **diffusion facilitée**. La double couche lipidique laisse passer les petites molécules non polaires (hydrophobes). Elle laisse aussi passer les petites molécules polaires (hydrophiles). Toutefois, les grosses molécules polaires ou ioniques (hydrophiles) ne peuvent passer à travers la double couche lipidique car leurs charges électriques sont attirées par les molécules d'eau situées de part et d'autre de la membrane. Afin de traverser la membrane plasmique, ces molécules doivent utiliser un transporteur protéique.

L'**osmose** est un mode de diffusion simple permettant le transport de l'eau d'une solution hypertonique (très concentrée en soluté) vers une solution hypotonique (peu concentrée en soluté). L'eau tente ainsi de diluer les solutions trop concentrées afin d'obtenir un équilibre dynamique.

2.1.2 Transport actif

Le transport actif est le mouvement d'une substance à travers une membrane biologique contre son gradient de concentration ou son gradient électrochimique. Ce type de transport

exige une dépense d'énergie métabolique (ATP) et des protéines de transport. La pompe sodium-potassium est un exemple de transport actif. Cette protéine expulse 3 Na⁺ et fait pénétrer 2 K⁺ dans la cellule. Ces ions voyagent contre leur gradient de concentration. Pour effectuer cette tâche, la protéine de transport doit être phosphorylée, c'est-à-dire qu'elle doit recevoir l'énergie d'une molécule d'ATP.

L'exocytose et l'endocytose sont des modes de transport actif permettant à la cellule d'absorber ou d'expulser des macromolécules.

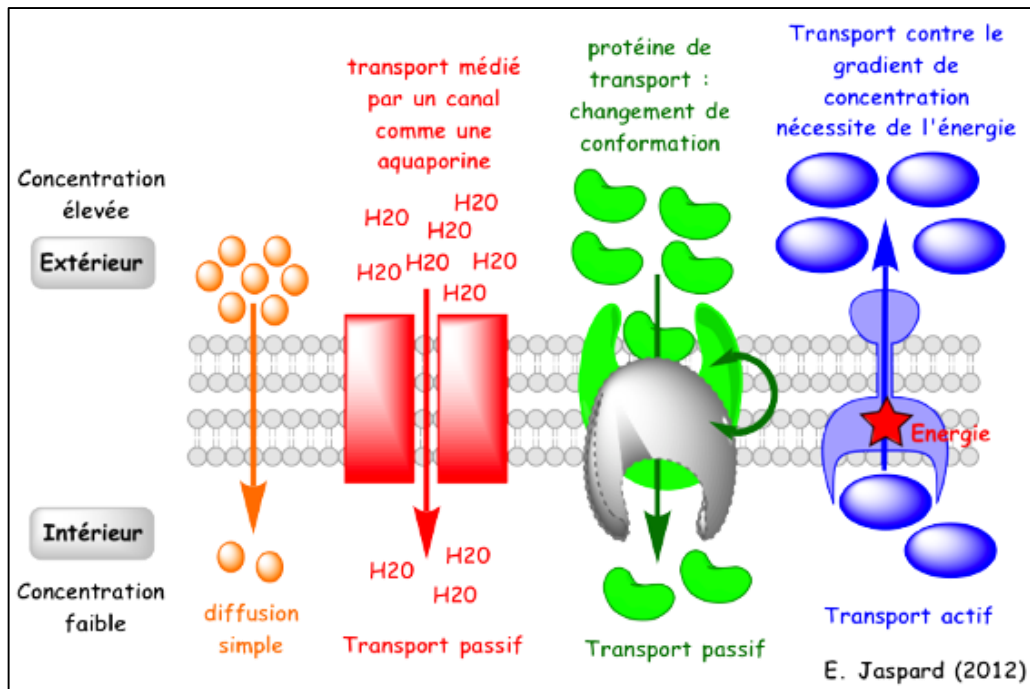


Figure 4 : passage transmembranaire

2.2 Facteurs influençant l'absorption

Au total la quantité de médicament absorbée est influencé par :

- ✓ Les propriétés physico-chimiques : lipohydrosolubilité (coefficient de partage, Log P), degré d'ionisation (constante d'ionisation, pKa), taille
- ✓ La forme galénique du médicament : la vitesse de libération du principe actif et le lieu de la résorption dépendent de la forme galénique (comprimés à libération prolongée, gastrorésistants...)
- ✓ L'activité enzymatique des entérocytes et des hépatocytes et des systèmes transporteurs entérocytaires (interactions médicamenteuses éventuelles) ;
- ✓ Le patient lui-même avec tous les facteurs affectant : le pH gastrique, la vidange gastrique et la motilité intestinale, que ces facteurs soient physiologiques (âge, alimentation...), pathologiques (digestives ou hémodynamiques) ou médicamenteux.

2.3 Evaluation de l'absorption (Biodisponibilité)

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Par définition, lorsqu'un médicament est administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100%. Cependant, lorsqu'un médicament est administré par d'autres voies (comme la voie orale, par exemple), sa biodisponibilité diminue (en raison d'une absorption incomplète et du métabolisme de premier passage).

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

- ✓ Dégradation dans la lumière intestinale,
- ✓ Métabolisme au niveau des entérocytes (cf métabolisme),
- ✓ Captage hépatique important au premier passage.

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

2.3.1 Biodisponibilité absolue

La biodisponibilité absolue compare la biodisponibilité du médicament actif dans la circulation systémique après administration non intraveineuse (à savoir, orale, rectale, transdermique, sous-cutanée ou sublinguale d'administration) à la biodisponibilité du médicament, même après administration intraveineuse. Il s'agit de la fraction du médicament absorbée par le biais de l'administration intraveineuse (figure 5), et non pas par rapport à l'administration intraveineuse correspondante du même médicament. La comparaison doit être à dose normalisée (par exemple, tenir compte des différentes doses ou différents poids des sujets) ; par conséquent, la quantité absorbée est corrigée en divisant la dose administrée correspondante.

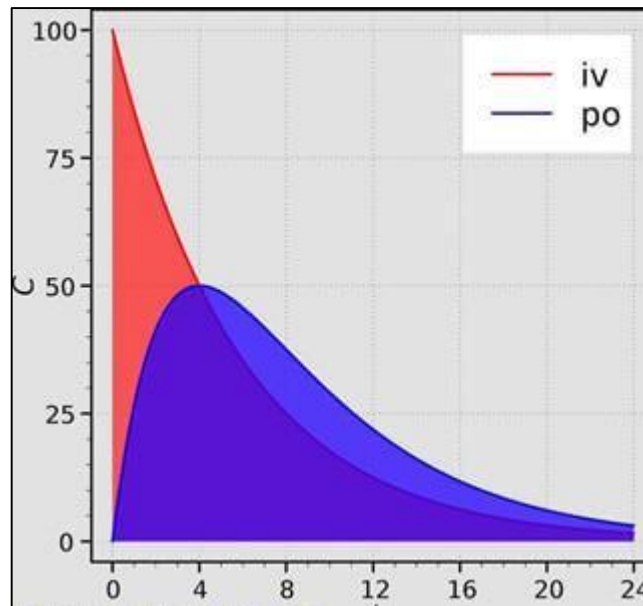


Figure 5 : biodisponibilité absolue

2.3.1.1 Facteurs influant sur la biodisponibilité absolue

La biodisponibilité absolue d'un médicament, lorsqu'il est administré par une voie extravasculaire, est généralement inférieure à un (c'est-à-dire $F < 100\%$). Divers facteurs physiologiques réduisent la disponibilité des médicaments avant leur entrée dans la circulation systémique.

Si un médicament est pris avec ou sans nourriture, cela affectera également l'absorption d'autres médicaments pris simultanément, et cela pourra modifier l'absorption et le métabolisme de premier passage. La motilité intestinale modifie la dissolution du médicament et peut affecter le degré de dégradation chimique de la drogue par la micro-flore intestinale. Les états pathologiques affectant le métabolisme du foie ou de la fonction gastro-intestinale auront également un effet.

Chacun de ces facteurs peut varier d'un patient à l'autre (variation inter-individuelle), mais aussi chez le même patient au cours du temps (variation intra-individuelle). Dans les essais cliniques, la variation inter-individuelle est une mesure essentielle utilisée pour évaluer les différences de biodisponibilité de patient à patient afin de garantir un dosage prévisible.

2.3.2 Biodisponibilité relative

La biodisponibilité relative où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension.) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

3. Distribution

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques. Pour simplifier la description de la distribution d'un médicament dans l'organisme, il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques. Le passage du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques (liposolubilité, pKA...). Ainsi, le médicament doit être hydrosoluble pour séjourner en phase aqueuse alors que pour diffuser d'un compartiment à l'autre, il doit être liposoluble.

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

3.1 Fixation aux protéines plasmatiques

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est réversible.

Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également les produits exogènes comme les médicaments. Il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament] menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

La liaison médicament-protéine est réversible. Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

Il existe un nombre important de protéines plasmatiques. Les principales protéines impliquées dans la fixation protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines.

- ✓ L'albumine est la plus abondante et présente de nombreux sites pouvant interagir avec des substances médicamenteuses
- ✓ L'alpha1-glycoprotéine est la plus petite en taille et elle est très riche en glucides.
- ✓ Les lipoprotéines sont de grande taille et contiennent des quantités variables de lipides expliquant leur classification ; on distingue alors les HDL (high density lipoprotein), les LDL (low density lipoprotein) et les VLDL (very low density lipoprotein).

- ✓ Enfin, les globulines sont un groupe important de protéines susceptibles de fixer les médicaments et on distingue les alpha-, bêta- et gamma-globulines en fonction de leur masse molaire.

La liaison médicament – protéine dépend de plusieurs facteurs : l’affinité du médicament pour les sites de liaison, le nombre de sites de liaison « disponibles » et la concentration du médicament.

- ✓ L’affinité, comme son nom l’indique, définit la capacité de fixation du médicament à la protéine. La fixation aux protéines peut être très forte même si l’affinité est faible : il suffit que la concentration en médicament soit élevée, ou que le nombre de sites disponibles soit important. La fixation aux protéines peut être faible avec une très forte affinité.
- ✓ La quantité de protéines disponibles pour la fixation peut varier en fonction de l’état physiologique et pathologique notamment l’hypoalbuminémie.

La fixation est définie par le pourcentage de liaison pouvant aller de 0 à 100%. Par exemple, la fixation aux protéines plasmatiques de certains anti-inflammatoires est de 95%. La fixation du paracétamol est par contre nulle. On considère qu’une substance est fortement liée si son pourcentage de fixation dépasse 75%. Cette fixation aux protéines plasmatiques est importante, car seul le médicament sous sa forme libre est actif car pouvant atteindre sa cible membranaire ou intracellulaire. La forme liée agit comme une réserve qui ne traverse pas les membranes.

Des interactions médicamenteuses sont une autre conséquence de la fixation aux protéines plasmatiques. L’interaction se produit si deux médicaments entrent en compétition pour le même site de fixation sur l’albumine plasmatique. Le risque d’interaction dépend également du volume de distribution. En effet le médicament libéré, “déplacé” lors de l’interaction retrouve à la fois la possibilité de diffuser dans le reste de l’organisme et d’y exercer son effet pharmacologique. Ceci peut avoir des conséquences importantes si le taux de fixation du médicament est très élevé.

3.2 Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l’espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Plusieurs facteurs influençant la diffusion tissulaire :

3.2.1 Vascularisation

Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion

facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables.

L'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments. La distribution tissulaire des médicaments est proportionnelle à l'importance de ces débits locaux.

- ✓ Les tissus les plus vascularisés sont le coeur, le rein, le foie, le poumon, les glandes endocrines : Ces tissus reçoivent rapidement une grande quantité de médicaments mais ceux-ci sont également rapidement éliminés en raison du débit sanguin élevé.
- ✓ La peau et les muscles sont moins vascularisés.
- ✓ Le tissu adipeux est peu vascularisé, tout comme les os, les phanères, les dents, les ligaments. Par conséquent, ces tissus représentent un lieu de stockage avec la possibilité d'atteindre, dans ces tissus, des concentrations toxiques si le médicament est utilisé au long cours.

3.2.2 Barrières biologique

Certains organes disposent des structures propres qui limitent la diffusion des médicaments. On utilise le terme de " barrière " tissulaire pour décrire ces structures (par exemple la barrière hématoencéphalique, la barrière foeto-placentaire...). Les barrières naturelles du corps sont des surfaces protectrices qui protègent le corps contre les xénobiotiques.

3.2.3 Volume

Plus un tissu est volumineux, plus la quantité totale de médicament qu'il contient sera élevée.

3.2.4 Phénomène de redistribution

Un des facteurs essentiels qui règlent la répartition entre le plasma et les tissus est le gradient de concentration. Pour certains médicaments liposolubles, la distribution tissulaire peut être si rapide et intense dans certains organes à fort débit sanguin, que l'on assiste à une inversion du gradient de concentration avec des concentrations plus élevées dans le tissu que dans le plasma. Il en résulte une redistribution de ces médicaments vers le plasma.

3.3 Volume apparent de distribution

Le volume apparent de distribution, est un paramètre caractérisant la distribution de la substance active dans l'organisme.

Le volume de distribution est le volume dans lequel serait dissoute la quantité administrée de substance active pour donner la concentration obtenue dans le compartiment sanguin. C'est un volume théorique (fictif), d'où le nom de volume de distribution apparent.

S'il est connu pour une substance donnée, il permet de prédire la dose de cette substance à administrer (instantanément, par exemple par voie intraveineuse) pour donner une concentration donnée dans le plasma (figure 6). Ce volume de distribution VD n'est en aucun cas une valeur physiologique ; ce n'est qu'un reflet de la distribution d'une substance dans l'organisme, qui dépend de caractéristiques physico-chimiques propres de la molécule (solubilité, charge, taille, etc.) et de la manière dont cette substance réagit avec les différents composants de l'organisme (protéines plasmatiques et tissulaires, acides nucléiques, lipides, etc.).

Le volume de distribution est le rapport entre la dose administrée et la concentration plasmatique ou sanguine du médicament extrapolée à l'origine (C_0). Il traduit la répartition du médicament entre plasma et tissu : Il est exprimé en l/kg :

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

- Si Vd est faible (AINS), il reste majoritairement dans le sang
- Si Vd est moyen (cétirizine, antihistaminique), il agit dans les tissus interstitiels
- Si Vd est élevé (antibiotique clarithromycine), il agit sur des germes intracellulaires

3.4 Facteurs modifiant la distribution

La distribution des médicaments dans les différents compartiments du corps est aussi influencée par des facteurs personnels propres à chaque organisme tels est le volume liquidien de l'organisme (âge, déshydratation), le rapport des tissus adipeux (obésité), l'hémodynamique (état de choc), diminution de la concentration d'albumine (grossesse, syndrome néphrotique, dénutrition, cirrhose).

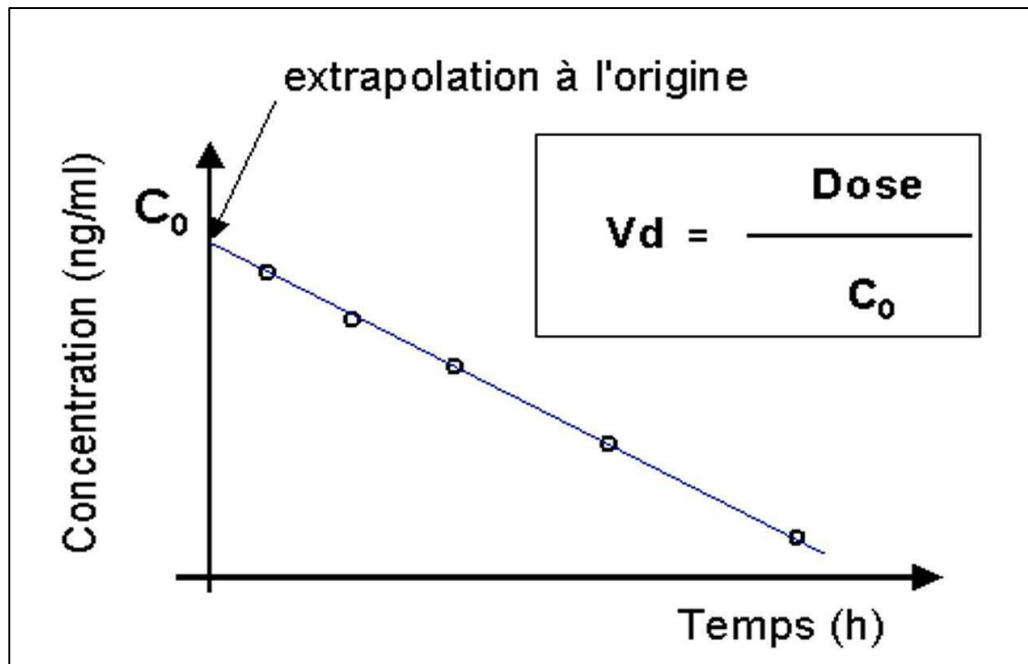


Figure 6 : représentation graphique du volume de distribution

4. Métabolisme (biotransformation des médicaments)

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites. Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux que sont principalement les urines et la bile.

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi les prodrogues (ou promédicaments) inactifs pharmacologiquement sont rapidement métabolisés en métabolites actifs pharmacologiquement. De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin...

La biotransformation d'un médicament est classée en deux phases de nature et de signification différentes :

4.1 Réaction de la Phase I

La phase I est une étape d'oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites, qui peuvent soit être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, soit poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. La phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

- 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 prodrugs), 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.

4.1.1 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). Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes P450.

4.1.2 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, coeur, cerveau).

4.1.3 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.

4.1.4 Décarboxylation

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

4.1.5 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.

4.2 Réaction de la 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.

Les conjugaisons réalisent l'union des groupements fonctionnels 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. Il en existe six types, plus quelques processus propres à certaines substances.

4.2.1 Glycurono-conjugaison

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. 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. La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase.

Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. Dans ce dernier cas, il est fréquent d'observer un cycle entéro-hépatique par hydrolyse du conjugué dans l'intestin. La glycurono-conjugaison peut être déficiente dans deux circonstances :

- Chez le nouveau-né (et a fortiori chez le prématuré) le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glycuronyl-transférase bas. Il en résulte une accumulation dans l'organisme des substances qui doivent normalement être conjuguées pour être éliminées et il peut s'ensuivre une intoxication
- En pathologie dans les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine non conjuguée, l'accumulation de la bilirubine responsable de l'ictère est due à un déficit héréditaire en glycuronyl-transférase. Le déficit peut être partiel (maladie de GILBERT) ou total (maladie de CRIGLER-NAJAR).

La glycurono-conjugaison peut être bloquée par un antibiotique, la novobiocine. Elle peut être augmentée par diverses substances inductrices.

4.2.3 Sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique ; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates. La réaction est catalysée par une sulfokinase.

Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfoconjugués et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce ; chez l'homme, sauf cas particulier (morphiniques), le premier est le plus important.

4.2.4 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.

4.2.5 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 sulfhydryle).

4.2.6 Glycyl-conjugaison

Dans la glycyl-conjugaison, l'agent conjuguant est le glyco-colle ou glycine. Elle se fait par la fonction amine avec un acide aromatique, avec formation d'une liaison amide. La fonction acide du glyco-colle reste libre. Le conjugué est donc un acide, auquel on donne le suffixe

urique (par exemple : l'acide salicylique est conjugué en acide salicylurique) ; fortement soluble dans l'eau, il est facilement éliminé par les urines.

4.2.7 Glutathion-conjugaison

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétyl-cystéine qui dérive du glutathion. La conjugaison se fait par la fonction sulfhydrile tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique. Cette conjugaison a un siège essentiellement hépatique. Elle a une capacité limitée. Elle est débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer. Ceux-ci restent alors libres et peuvent léser le foie (l'exemple principal est celui de l'intoxication aiguë par le paracétamol)

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

Le cytochrome P450 (CYP) est une superfamille de mono-oxygénase, ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées en 2004 chez l'Homme). Les cytochromes P450 sont présents dans le foie dans les microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon.

Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP. Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19.

5. Elimination

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion. Le processus d'excrétion concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites. Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination se traduit par une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation. L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire.

5.1 Elimination rénale

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.

5.1.1 Elimination par filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un processus de filtration du plasma induisant la formation de l'urine primitive. Ce phénomène est purement passif et ne dépend que des différences de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.

L'excrétion par filtration glomérulaire dépend de la taille des molécules : le glomérule agit comme un filtre laissant passer toutes les substances dont le poids moléculaire est < 65000 Da. Les grosses molécules comme les protéines ne peuvent être éliminées par filtration glomérulaire. Par exemple, l'albumine, ne peut pas être filtrée et de ce fait, seule la fraction libre des médicaments liés à l'albumine peut être filtrée.

Ainsi, la fixation aux protéines plasmatiques est également un facteur limitant de la filtration glomérulaire : plus un médicament est fixé aux protéines plasmatiques, moins il pourra être sujet à la filtration glomérulaire (fraction libre faible).

Enfin, pour permettre la filtration, il faut que la pression sanguine soit suffisante pour permettre l'écoulement du filtrat et contrebalancer la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques comme l'albumine. Le volume filtré par minute est d'environ 120 ml (environ le 1/10ème du débit sanguin rénal).

5.1.2 Elimination par sécrétion tubulaire

En plus de la filtration glomérulaire, certains médicaments peuvent être éliminés dans l'urine par sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal. C'est un phénomène actif car il utilise des transporteurs et de l'énergie, donc saturable et pour lequel une compétition peut s'exercer entre différentes molécules. Cette compétition peut être mise à profit à des fins thérapeutiques : l'élimination de la pénicilline est ainsi retardée par la co-administration de probénécide, qui entre en compétition avec la pénicilline pour la sécrétion tubulaire. La sécrétion tubulaire intéresse par exemple les pénicillines, les antiviraux, la metformine.

5.2 Elimination hépatique

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, la substance métabolisée peut être éliminée dans la bile qui est ensuite libérée dans l'intestin via les voies biliaires (vésicule biliaire, canal cholédoque).

Dans l'intestin le produit solubilisé dans la bile peut être soit éliminé avec les matières fécales (c'est le cas général), soit parfois être réabsorbé à partir du contenu intestinal par la muqueuse digestive. Le produit réabsorbé va gagner le sang par la veine porte et de là le foie. La réabsorption par l'intestin étant toujours partielle on finit par éliminer le produit, mais beaucoup plus lentement.

6. Quantification du métabolisme et de l'élimination

6.1 Notion de clairance plasmatique

La clairance plasmatique représente le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min. La clairance plasmatique est la résultante des différents processus d'élimination impliquant plusieurs organes : reins, foie, poumons,.. Le sang traversant successivement différents organes épurateurs, leurs effets s'additionnent et la clairance plasmatique totale est la somme des clairances de chaque organe. On peut aussi définir la clairance d'un organe qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale. La clairance d'un organe répond à la formule générale :

$$CL = Q \times E$$

Avec Q : débit sanguin irriguant l'organe et E : coefficient d'extraction.

6.2 Notion de coefficient d'extraction

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

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

- Fortement extraits si $E > 0,7$
- Moyennement extraits quand $0,3 < E < 0,7$
- Faiblement extraits quand $E < 0,3$

Le coefficient d'extraction se calcule selon : $E = CA - CV / CA$

CA : concentration sanguine artérielle et CV : concentration sanguine veineuse

6.3 Clairance hépatique

En pratique, la mesure de la clairance hépatique est difficile car elle nécessite la mesure des concentrations de médicaments à l'entrée et à la sortie de l'organe ainsi que dans la bile. La clairance hépatique se décompose en deux : clairance métabolique et clairance biliaire.

6.3.1 Clairance métabolique

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie. Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique.

On peut distinguer alors 2 cas :

- Le médicament a un coefficient d'extraction hépatique élevé ($\geq 0,7$), la clairance hépatique est proche du débit sanguin qui devient le facteur limitant l'extraction hépatique du médicament. La clairance est alors dite débit-dépendante. Dans ce cas, la fixation aux protéines intervient peu. Pour ces médicaments, la biodisponibilité peut être influencée par un premier passage hépatique.
- Le médicament a un coefficient d'extraction hépatique faible ($E \leq 0,3$), la clairance hépatique est fonction du taux de fixation aux protéines plasmatiques et pratiquement indépendante du débit sanguin. Pour ces médicaments, un effet de premier passage hépatique n'est pas susceptible d'être important ; par contre, étant faiblement extraits, ils sont plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques impliquées (ex CYP 450).

6.3.2 Clairance biliaire

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

6.3.3 Facteurs influençant la clairance hépatique

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

6.4 Clairance rénale

C'est un paramètre évaluant l'excrétion d'une ou plusieurs substances filtrées, réabsorbées voire excrétées par le rein. Elle se définit comme étant le volume de plasma virtuel épuré par unité de temps par le rein.

Par définition la clairance rénale est exprimé par :

$$Cl \text{ rénale} = Cl \text{ filtration} + Cl \text{ sécrétion} - Cl \text{ réabsorption}$$

6.4.1 Clairance de filtration

La filtration dépend du poids moléculaire, de la fixation aux protéines et du débit de filtration glomérulaire. La clairance de filtration est évaluée par la clairance de la créatinine endogène. La clairance glomérulaire est d'environ 120 ml/min pour un sujet masculin adulte de 70 kg.

6.4.2 Clairance de sécrétion

La sécrétion est le résultat d'un transport actif qui a comme propriétés d'être saturable, d'utiliser de l'énergie pour son fonctionnement et de pouvoir être inhibé (inhibition compétitive). Elle a lieu au niveau des tubules rénaux. Exemple : le transport d'acide urique qui peut être inhibé par le probénécide.

6.4.3 Clairance de réabsorption

La réabsorption tubulaire est le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang. Elle peut se faire selon 2 mécanismes :

- ✓ Réabsorption tubulaire active : nécessitant de l'énergie, a lieu au niveau du tubule proximal essentiellement. Elle concerne les substances endogènes et les médicaments ayant des structures proches de ces substances endogènes (ex Li, alpha-méthyl-DOPA)
- ✓ Réabsorption tubulaire passive : tout au long du néphron, par diffusion passive.

6.5 Facteurs influençant la clairance rénale

- ✓ Modification du débit de filtration glomérulaire : Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- ✓ Modification de la sécrétion tubulaire : Insuffisance rénale ; insuffisance cardiaque ; âge ; interaction médicamenteuse
- ✓ Modification de la réabsorption tubulaire : pH, débit fraction filtrée, âge
- ✓ Modification de la fraction libre : distribution

6.6 Demi-vie d'un médicament

En pharmacologie, la demi-vie désigne le temps nécessaire pour que la quantité d'une substance contenue dans le plasma sanguin atteigne la moitié de sa valeur initiale. Plus

simplement, la demi-vie d'un médicament est le temps que prend à la moitié de celui-ci à être éliminée de la circulation sanguine. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies. Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination. C1 est la concentration au temps 1 et C2 la concentration au temps 2 :

$$t_{1/2} = 0,693 / K_e \text{ avec } K_e = \text{Log}(C1/C2) / t_2 - t_1$$

La quantité de médicament dans le sang ou le plasma à tout moment dépend du volume de distribution, la vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

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

Pour une clairance élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentrations plasmatiques élevées, seront éliminées avec une demi-vie courte et réciproquement. En pratique, la $t_{1/2}$ intervient dans la réflexion pour établir le rythme posologique. Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le plateau d'équilibre ($5t_{1/2}$ dans tous les cas) et la fluctuation de concentrations entre les prises. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la $t_{1/2}$ et l'intervalle entre les prises.

6.7 Autres voies d'élimination

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

1. Notion de Récepteurs

Les récepteurs sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs endogènes ou exogènes. La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur. 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.

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 dénomination des récepteurs se fait à partir de leur ligand usuel : ex : les récepteurs bêta adrénergiques, récepteurs dopaminergiques.

2. Fixation des médicaments sur les récepteurs biologiques

Certains médiateurs comme les hormones protéiques les médiateurs hydrophiles de petite taille, ne peuvent traverser les membranes et leurs récepteurs se trouvent donc à la surface de leurs cellules cibles, au niveau de la membrane plasmique. D'autres hormones telles que les hormones stéroïdiennes ou thyroïdiennes sont hydrophobes, traversent les membranes plasmiques et se lient à leurs récepteurs, localisés à l'intérieur de leurs cellules cibles.

Dans le premier cas, les ligands interagissent avec les récepteurs membranaires du côté extracellulaire à la surface de la cellule et l'information est transmise vers l'intérieur de la cellule (récepteurs transmembranaires). Dans le second cas, les ligands doivent pénétrer dans la cellule où ils interagissent avec leurs récepteurs (récepteurs nucléaire).

Selon la répartition des cibles des médicaments, les ligands des récepteurs couplés aux protéines G représentent 25% des cibles moléculaires. Une grande part des médicaments sont donc développés contre ces protéines. L'autre quart est attribué aux cibles enzymatiques. On retrouve par la suite des déclinaisons moins importantes en nombre mais essentielles en terme de ciblage. En effet, 15% du ciblage porte sur des ligands des récepteurs membranaires, 10% sur ceux des récepteurs nucléaires, 15% concernent les ligands de canaux et pompes ioniques.

2.1 Récepteurs transmembranaires

2.1.1 Récepteurs couplés aux protéines G (GPCR)

Ils sont appelés aussi récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires (**R7TM**). Forment la plus grande famille de récepteurs membranaires de la surface cellulaire (environ

1500 récepteurs différents). Ils sont tous étroitement apparentés à la rhodopsine (pigment visuel des bâtonnets premier GPCR à avoir été identifié). Leur stimulation induit une interaction du récepteur avec une protéine G, ce qui induit ensuite une production de second messagers (AMPc, Ca⁺⁺...).

Les récepteurs de l'acétylcholine, ceux de la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine, la morphine, les prostaglandines, l'angiotensine II, ou les leucotriènes font partie, entre autres, des récepteurs couplés aux protéines G. des médiateurs de structures aussi diverses que le calcium, la thrombine, la GnRH, le glucagon, les hormones glycoprotéiques et même les phéromones et les photons possèdent des récepteurs de la même famille, celle des récepteurs à sept domaines transmembranaires (R7TM).

2.1.1.1 Structure générale des R7TM

Les récepteurs couplés à une protéine G sont composés d'une chaîne d'acides aminés qui traverse plusieurs fois la membrane sous forme d'une hélice (figure 7). Ils sont caractérisés par leurs sept domaines transmembranaires TM1 à TM7 en α -hélice connectés par trois boucles intracellulaires (i1 à i3) et trois boucles extracellulaires (e1 à e3). Une séquence N-terminale extracellulaire (eNT) se trouve en amont de TM1 et une séquence C-terminale intracellulaire (iCT) se trouve en aval de TM7. Les boucles e1 et e2 sont généralement connectées entre elles par un pont disulfure entre des cystéines de chacune d'elles. Un tel pont limite les mouvements des segments TM3 et TM4 l'un par rapport à l'autre. Cette structure générale est schématisée sur la figure 8.

2.1.1.2 Couplage aux protéines G

Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités (α , β , γ). Il existe différentes protéines G qui se différencient essentiellement par la structure de la sous-unité α . Après activation du récepteur par le médicament, la protéine G s'active à son tour. La sous-unité α libère du GDP à partir du GTP, elle se dissocie alors des deux sous-unités β et γ , puis active à son tour l'effecteur (canal, enzyme) (figure 9). La sous-unité α va alors hydrolyser lentement le GTP en GDP. Le complexe α -GDP ne possédant aucune affinité pour la protéine effectrice, la sous-unité α va de nouveau s'associer avec les sous-unités β et γ .

Les effecteurs des protéines G peuvent être des canaux ioniques directement activés par les protéines G, sans l'intermédiaire de seconds messagers, ou des enzymes qui vont permettre la synthèse de seconds messagers. Parmi ces derniers, il faut citer l'AMPc résultant de l'activation de l'adénylate cyclase par la protéine Gs (la protéine Gi inhibant l'adénylate cyclase) ainsi que l'IP3

(inositol triphosphate) et le DAG (diacylglycérol) résultant de l'activation de la phospholipase C par une protéine G.

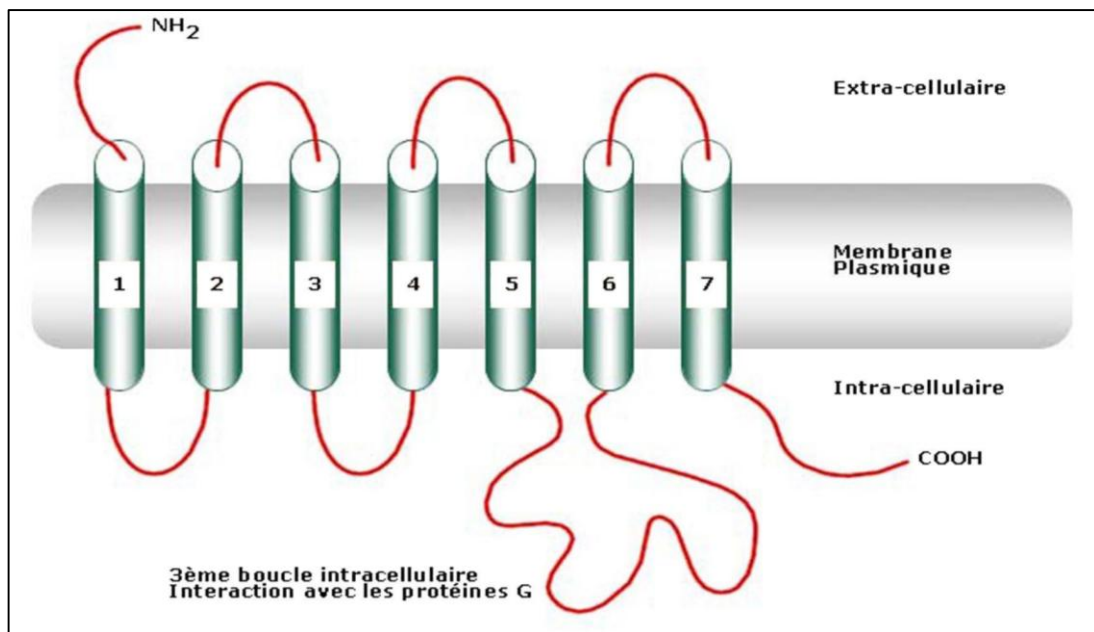


Figure 7 : Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires

2.1.2 Récepteurs - enzymes

Les récepteurs-enzymes associent sur une même protéine de la membrane plasmique une fonction réceptrice (liaison du médiateur) et une fonction enzymatique. La fixation du médiateur sur le récepteur module l'activité enzymatique.

2.1.2.1 Récepteurs à tyrosine-kinase

La stimulation de ces récepteurs provoque la phosphorylation des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même (autophosphorylation) ou à diverses protéines intracellulaires (figure 10). C'est le cas des récepteurs de l'insuline et des facteurs de croissance.

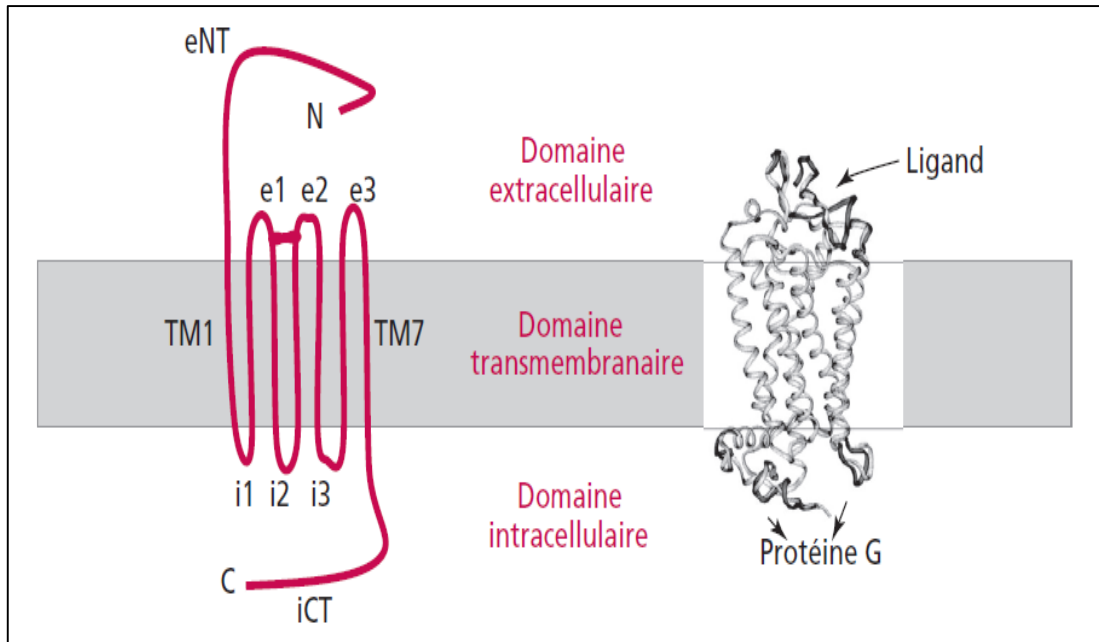


Figure 8 : Schéma général de la structure des récepteurs à sept domaines transmembranaires

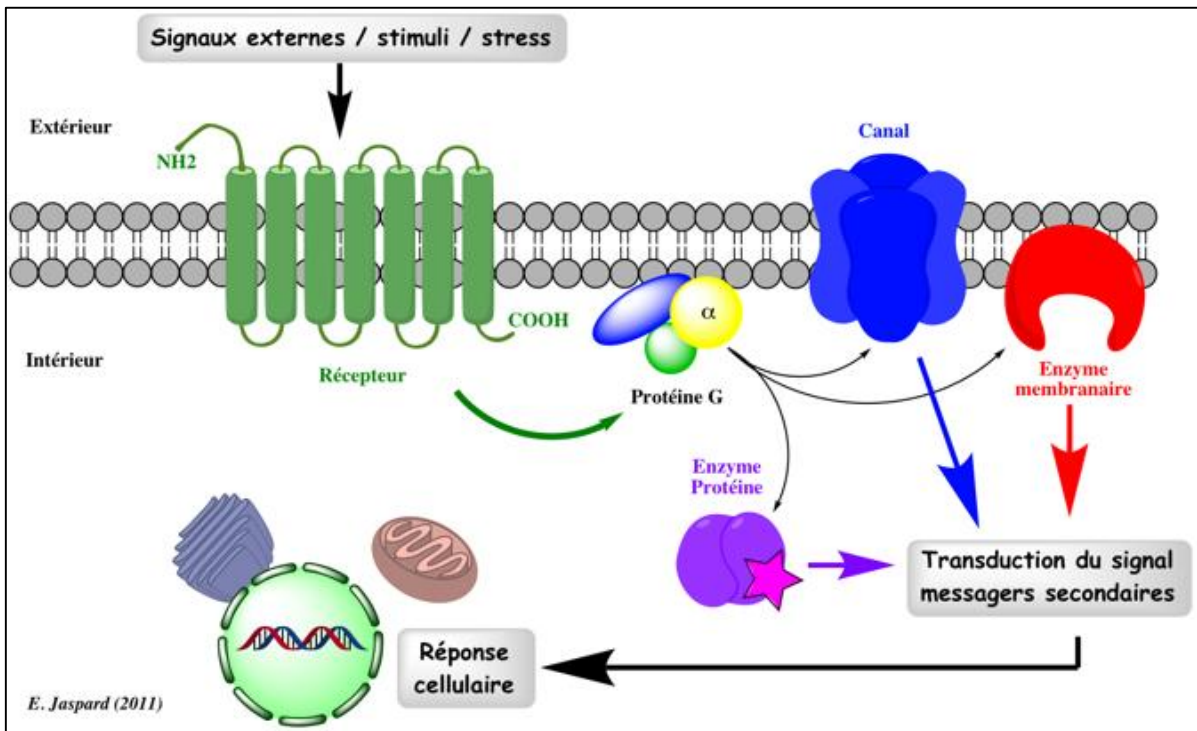


Figure 9 : couplage du récepteur a la protéine G.

2.1.2.2 Récepteurs à activité guanylate cyclase

Le récepteur est une protéine transmembranaire et le seul ligand connu à ce jour est le facteur natriurétique atrial (ANF), sécrété par l'atrium de l'oreillette. Le récepteur peut aussi être localisé dans le cytosol et son ligand est le monoxyde d'azote (NO). Dans les deux cas, La

stimulation des récepteurs stimule son activité guanylate cyclase catalysant la transformation du GTP en GMP cyclique.

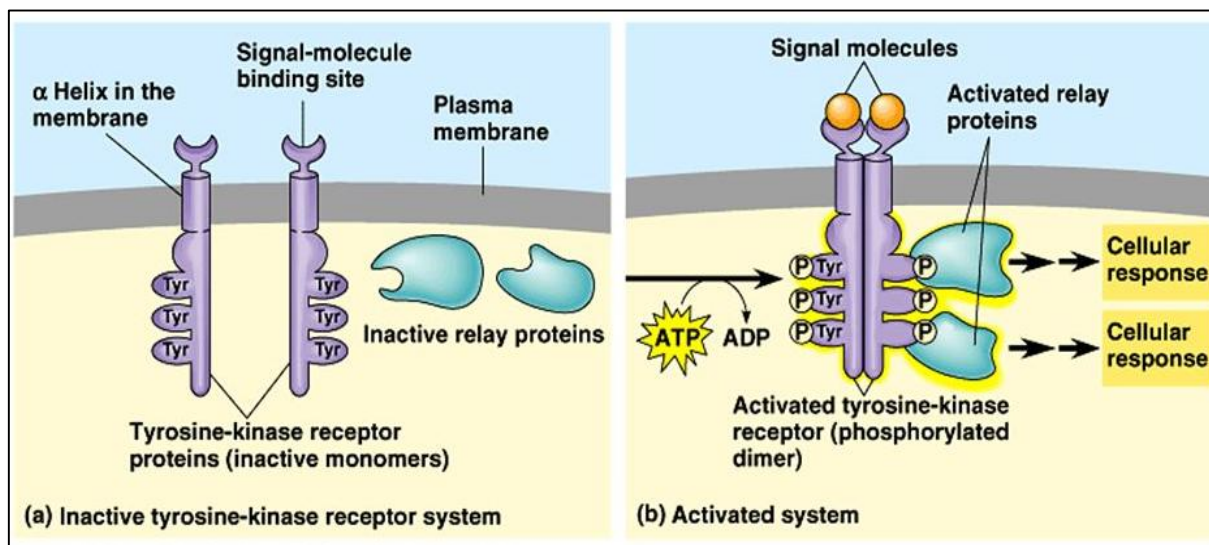


Figure10 : récepteur a tyrosine kinase

2.1.3 Récepteurs canaux

Sont appelés récepteurs ionotropes (ou ionotropiques) ou récepteurs-canaux. Le récepteur est constitué le plus souvent de 4 ou 5 sous-unités protéiques distinctes qui traversent la membrane plasmique et forment un canal ionique. En l'absence de neurotransmetteur, le canal est fermé. La fixation du neurotransmetteur aux sites spécifiques du domaine extracellulaire du canal entraîne un changement de conformation des sous-unités (une légère torsion) qui, en quelques microsecondes, provoque l'ouverture du canal. Ces récepteurs sont à l'origine d'une réponse rapide (1 à 2 ms) et brève (quelques dizaines de ms) et les médiateurs de la transmission synaptique chimique rapide sont des acides aminés et des amines tels que l'ACh de la jonction neuromusculaire, le GABA, le glutamate. Exemple : récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

2.2 Récepteurs de structure diverse

Il existe aussi des récepteurs qui échappent à cette classification (récepteurs intracellulaires) ; le récepteur du monoxyde d'azote, responsable de la relaxation des muscles lisses vasculaires, et également les récepteurs cytoplasmiques des hormones stéroïdes, les récepteurs des acides gras (PPARs), les récepteurs des rétinoïdes (RXR, RAR) et les récepteurs des deux hormones thyroïdiennes.

Mentionnons encore ici les récepteurs de la famille Notch. Il s'agit d'un type particulier de récepteurs qui agissent dans un mode uniquement juxtacrine car leurs ligands, tels que « jagged » et « delta », sont des protéines liées à la membrane. De plus, ils sont à la fois

récepteurs et facteur de transcription. Lorsque le ligand se lie à Notch, une série de clivages protéolytiques s'ensuit, si bien que le domaine cytoplasmique est détaché et transporté directement dans le noyau (figure 11); il s'y lie à l'ADN pour modifier l'expression de gènes. Ces récepteurs jouent un rôle crucial dans les processus de destination cellulaire au cours du développement. Ils fonctionnent également dans l'entretien des compartiments de cellules souches dans les tissus adultes. Enfin, on y trouve également les molécules d'adhérence de type sélectines, cadhérines et occludines.

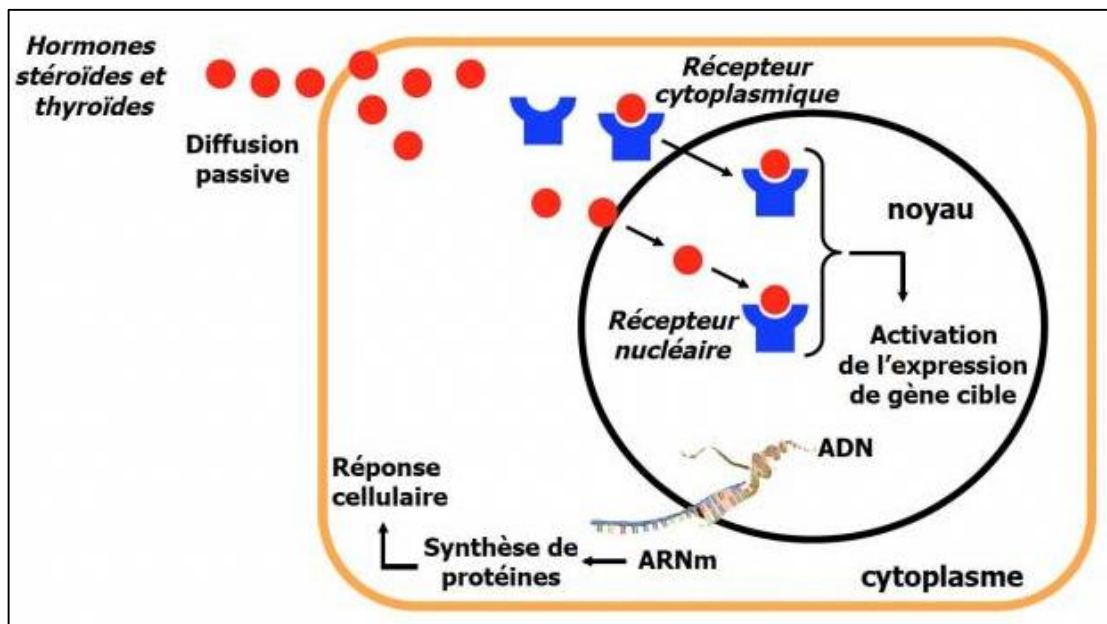


Figure 11 : récepteur intracellulaire

3. Fixation aux enzymes

De nombreux médicaments agissent directement sur des enzymes, sans passer par un système de récepteurs pour en moduler l'activité. Les médicaments peuvent :

- Activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques ou inhibiteurs enzymatiques). L'inhibition peut s'obtenir par un mécanisme compétitif (néostigmine et acétylcholinestérase) ou non compétitif. Enfin, l'activité inhibitrice peut se développer grâce à l'utilisation de faux substrats. 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 (figure 12).

- Promédicaments : il s'agit de molécules inactives par elles-mêmes et qui doivent être biotransformées afin que le médicament puisse être actif. C'est le cas par exemple du clopidogrel.

4. Fixation sur le génome

Les médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées). Ils peuvent moduler l'expression génétique (figure 13). Les médicaments concernés sont dans leur majorité des hormones stéroïdes, la testostérone, l'estradiol, la progestérone, les glucocorticoïdes, l'aldostérone, les hormones thyroïdiennes, les rétinoïdes et la vitamine D. Ces molécules hydrophobes sont capables de franchir les membranes et de se lier à des récepteurs intracellulaires qui sont nucléaires ou cytoplasmiques. Dans certains cas ils peuvent empêcher la prolifération cellulaire. Cette fixation peut être aussi responsable de l'effet mutagène ou cancérigène de certains d'entre eux.

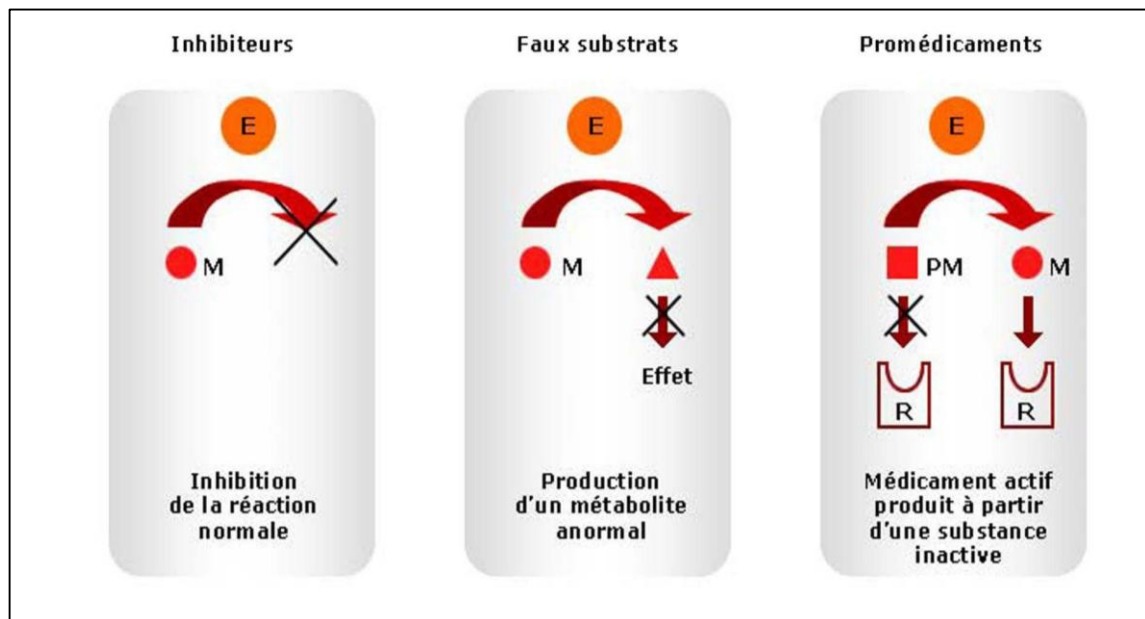


Figure 12 : Relations directes entre les médicaments et les enzymes

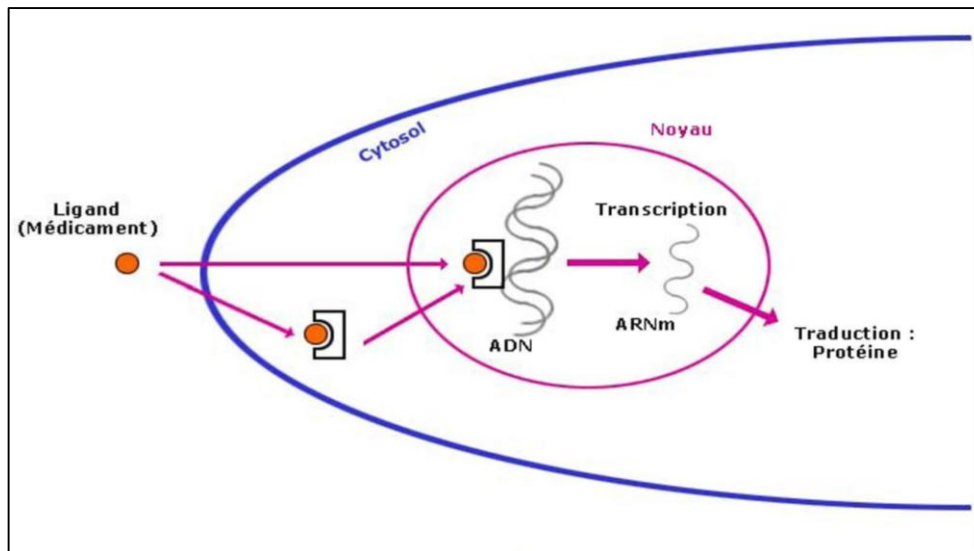


Figure 13 : Fixation du médicament sur le génome

5. Sans fixation dans l'organisme (cibles non localisées sur les cellules) :

Un certain nombre de médicaments ne se lient pas à des récepteurs, des enzymes ou des canaux ioniques et leur mécanisme d'action se résume le plus souvent en termes d'interactions physiques et/ou chimiques. 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. Exemple :

- Certains médicaments, utilisés pour traiter les troubles gastro-intestinaux, adsorbent des substances dans l'intestin. Ils peuvent modifier la consistance et le temps de transit du contenu intestinal ;
- Les surfactants modifient les propriétés physiques des systèmes visés (ex : surfactant pulmonaire utilisé dans la maladie des membranes hyalines) ;
- La cholestyramine est une résine basique échangeuse d'ions qui est non résorbée et qui fixe les acides biliaires ;
- Le mannitol peut être administré afin d'augmenter l'osmolarité des différents fluides corporels et provoquer ainsi des modifications de la distribution de l'eau. Il peut être utilisé en cas d'œdème cérébral ou pour traiter le glaucome à angle fermé.

6. Interaction médicamenteuse aux niveaux des récepteurs

L'interaction pharmacodynamique est la modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par un autre sans perturbation de sa cinétique. Elle résulte d'interférences entre

les médicaments « ou leurs métabolites » au niveau des récepteurs ou des systèmes de transduction du signal.

Le but de l'utilisation des médicaments est de régler certains événements biologiques pour diminuer ou éliminer les manifestations de la maladie. L'action des médicaments est souvent liée à un effet sur une fonction cellulaire. Les sites actifs peuvent être les récepteurs qui captent spécifiquement les signaux (agonistes ou antagonistes des récepteurs). La modification de l'activité d'un système de transport peut également contrôler une fonction cellulaire (ex. : glycosides cardiaques, diurétiques de l'anse, ou antagonistes calciques). Les molécules peuvent aussi agir directement à l'intérieur des cellules, sur le métabolisme général, par exemple en bloquant une enzyme (inhibiteurs des phosphodiesterases) ou en la stimulant (nitrates organiques).

6.1 Interaction avec les canaux membranaires ou les systèmes de transport ionique

6.1.1 Système de transport

Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes cellulaires nécessite généralement une protéine de transport. Les vecteurs qui ne nécessitent pas d'énergie pour leur fonctionnement sont des **transporteurs** (qui déplacent un ion ou une molécule dans une seule direction), des **symporteurs** (qui déplacent deux ou plusieurs ions ou molécules), ou des **antiporteurs** (qui échangent un ou plusieurs ions ou molécules contre un ou plusieurs ions ou molécules). Les vecteurs nécessitant de l'énergie pour leur fonctionnement sont appelés "pompes" et sont des enzymes spécifiques.

Ces molécules vectrices peuvent ainsi être activées ou inactivées par les médicaments. Il existe de nombreux exemples de tels vecteurs, comprenant ceux qui sont notamment responsables du transport du glucose et des acides aminés à l'intérieur des cellules, le transport des ions et des nombreuses molécules organiques par le tubule rénal, le transport des ions sodium et des ions calcium en dehors des cellules. Ces systèmes de transport sont la cible de médicaments qui les bloquent. Par exemple, les digitaliques inhibent la Na^+/K^+ ATPase du cardiomyocyte, modifiant ainsi l'équilibre ionique et l'activité des autres systèmes de transport de la cellule. Il en résulte une augmentation du contenu sodique du cytosol et secondairement un accroissement de la quantité de calcium disponible pour la contraction.

6.1.2 Système de recapture

Ainsi il existe un processus de recapture du neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique qui est localisé au niveau présynaptique. Ces transporteurs permettant la recapture des neuromédiateurs sont membres d'une famille importante ayant des motifs de structure

communs, notamment un domaine transmembranaire constitué de 12 hélices. Dans le cas des catécholamines, ce transporteur ou "captage-1" se caractérise par une affinité élevée pour la noradrénaline et sensiblement plus faible pour l'adrénaline. Des systèmes similaires ont été identifiés pour la dopamine, la sérotonine et toute une variété d'acides aminés.

Ces systèmes de recapture sont la cible de médicaments spécifiques comme la cocaïne, la fluoxétine (sérotonine), l'imipramine (noradrénaline) ou la venlafaxine (noradrénaline, sérotonine) (tableau). Ainsi, certains antidépresseurs centraux présentent-ils une forte affinité pour le récepteur et/ou les systèmes de transport de certains neurotransmetteurs. C'est ainsi qu'ils s'opposent à la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine, potentialisant ainsi l'action de ces neurotransmetteurs.

6.1.3 Canaux ioniques

Ces cibles sont représentées par un canal ionique (cationique ou anionique). La liaison du médicament sur un site de reconnaissance du canal modifie sa conformation et donc sa conductance.

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le passage sélectif de la membrane cellulaire par des ions (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- , ...) suivant les gradients électrochimiques. Ils jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation du potentiel d'action. Ils interviennent dans les couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion. La sélectivité des canaux ioniques repose sur l'adéquation de la taille et de la charge électrique des ions avec la structure et la séquence des acides aminés des canaux. On distingue 3 grandes familles de canaux ioniques directement activés par les médicaments.

6.1.4 Récepteur protéine-canal

Canaux ioniques dont l'ouverture est déclenchée par la liaison d'un ligand (figure 14). Les canaux ioniques ouverts par un ligand sont des récepteurs pour les neurotransmetteurs rapides comme l'acétylcholine, le GABA, le glutamate, la sérotonine, l'adénosine, etc... Ils sont nommés en fonction de leur ligand naturel.

Sur ces protéines, les médicaments peuvent être agonistes (reproduisant l'effet du ligand naturel) ou antagonistes (empêchant l'effet du ligand naturel). Les médicaments peuvent moduler l'activité des canaux en se fixant sur des sites allostériques différents des sites de liaison en changeant la conformation du récepteur-canal (par ex. le récepteur GABA A et benzodiazépines) (figure 15).

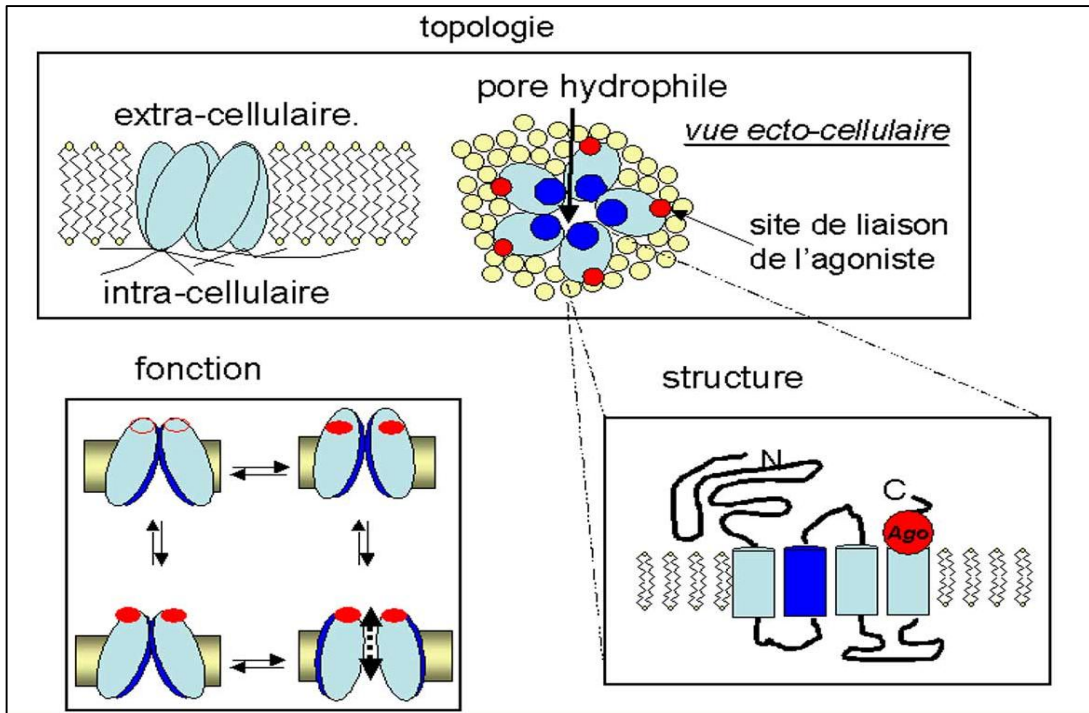


Figure 14 : Canaux ioniques dont l'ouverture est déclenchée par la liaison d'un ligand

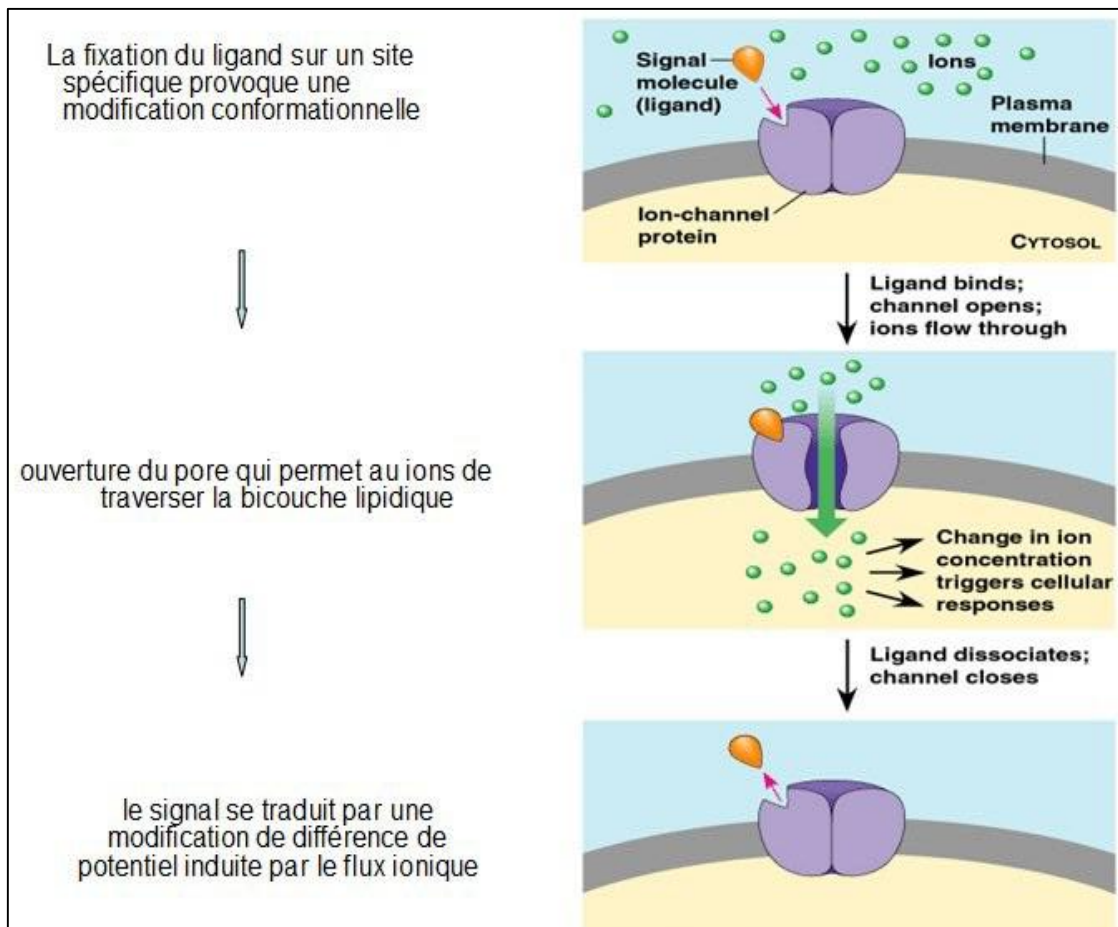


Figure 15: canaux ioniques changeant la conformation.

6.1.5 Canaux voltage dépendants (VOC)

Ce sont des canaux ioniques dont l'ouverture est activée par le potentiel de membrane. Ces canaux voltage dépendant sont caractérisés par la sélectivité des ions (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , ...), par leur conductance (élevée à faible, exprimée en pSi), par leur domaine d'activation (dépolariation importante à faible) et par leur cinétique d'inactivation (lente, rapide ou transitoire).

Les canaux calciques de type L (ou lents) sont la cible des «anticalciques» ou «antagonistes calciques» :Vérapamil, Diltiazem et Dihydropyridines. Ces médicaments bloquent l'entrée de Ca^{2+} du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire via les canaux Ca^{2+} VOC.

Les canaux sodiques sont la cible des anesthésiques locaux qui empêchent le passage du courant sodique et la dépolariation de la membrane cellulaire, bloquant ainsi la genèse ou la conduction de l'influx nerveux.

6.1.6 Canaux ioniques dont l'ouverture est déclenchée par une variation de la concentration intracellulaire.

Ce sont des canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) ou canaux potassiques Ca^{2+} - dépendants(K_{Ca}). L'ouverture des canaux potassiques provoque une hyperpolarisation membranaire (lorsqu'on est au potentiel de repos) ou une repolarisation membranaire (lorsqu'on est en phase de dépolariation).

L'ouverture de canaux K_{ATP} est provoquée par une augmentation de la concentration intracellulaire en ATP, ce qui induit une dépolariation membranaire. Les canaux K_{ATP} sont la cible des médicaments, avec des sulfonylurées hypoglycémiantes comme antagonistes (glibenclamide, tolbutamide), impliquant dans la sécrétion d'insuline des cellules β du pancréas et le nicorandil comme agoniste ou «ouvreur des canaux potassiques», impliquant dans la relaxation de muscle lisse vasculaire.

6.2 Etude de la relation dose effet des agonistes

6.2.1 Définition d'un agoniste

En pharmacologie, l'agoniste est une substance médicamenteuse qui a la propriété d'activer un récepteur. Ex : un agoniste dopaminergique est une substance capable d'activer les récepteurs activés normalement par la dopamine.

6.2.2 Activité intrinsèque d'un agoniste

Pour qu'une substance exerce un effet spécifique après interaction avec un site récepteur, il faut qu'elle puisse non seulement s'y fixer (affinité) mais également posséder la capacité d'agir sur ce récepteur et de déclencher le changement d'une fonction cellulaire. Cette propriété supplémentaire est baptisée activité intrinsèque de la substance. L'activité

intrinsèque α d'une substance est donc la capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur. L'activité intrinsèque permet de définir des agonistes entiers, partiels, et des antagonistes.

- Si $\alpha = 1$, l'agoniste est entier ou pur et peut produire l'effet maximal
- Si $0 < \alpha < 1$ l'agoniste est partiel et ne peut pas produire l'effet maximal. Cliniquement, les agonistes partiels peuvent activer des récepteurs pour obtenir une réponse augmentée du récepteur si une dose de ligand endogènes présent est insuffisante, et de même ils peuvent réduire une stimulation excessive des récepteurs où une quantité de ligands endogènes est présente en excès
- Si $\alpha = 0$, le complexe médicament-Récepteur est inactif, le médicament est un antagoniste complet (figure 17).
- Un agoniste inverse (non représenté) en se liant au récepteur influence la fonction cellulaire en sens inverse de l'agoniste normal. Dans la nomenclature classique, on doit attribuer aux agonistes inverses une activité intrinsèque négative. L'action d'un agoniste inverse peut être abolie par des antagonistes.

6.2.3 Courbe dose /concentration effet

L'action d'un principe actif dépend de la quantité appliquée, c'est-à-dire de la dose. Si l'on choisit une dose inférieure au seuil où se manifeste l'effet, le médicament n'aura aucune action.

La courbe dose- effet est une donnée de base en pharmacologie : L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, cet effet pharmacologique peut être mesuré sur des modèles in vivo (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés (modèles ex vivo, par exemple mesure de la réponse contractile sur des artères isolées).

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre différentes molécules.

La courbe dose-réponse forme une courbe asymptotique qui peut être transformée en une sigmoïde en utilisant des coordonnées semi-logarithmiques (figure 18). L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

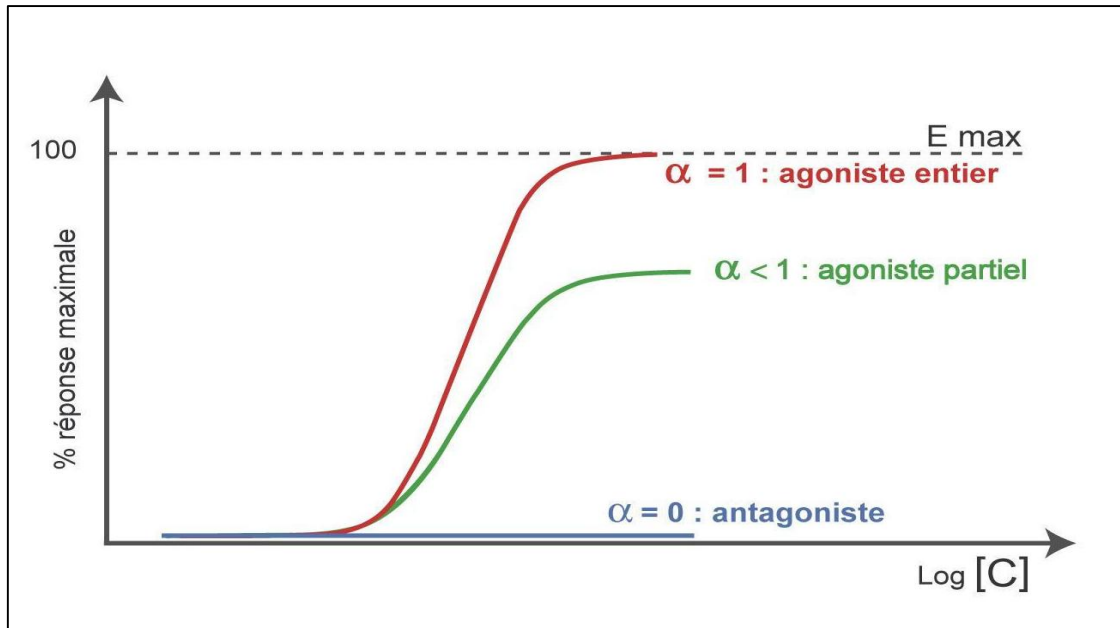


Figure 17 : Activité intrinsèque d'agoniste

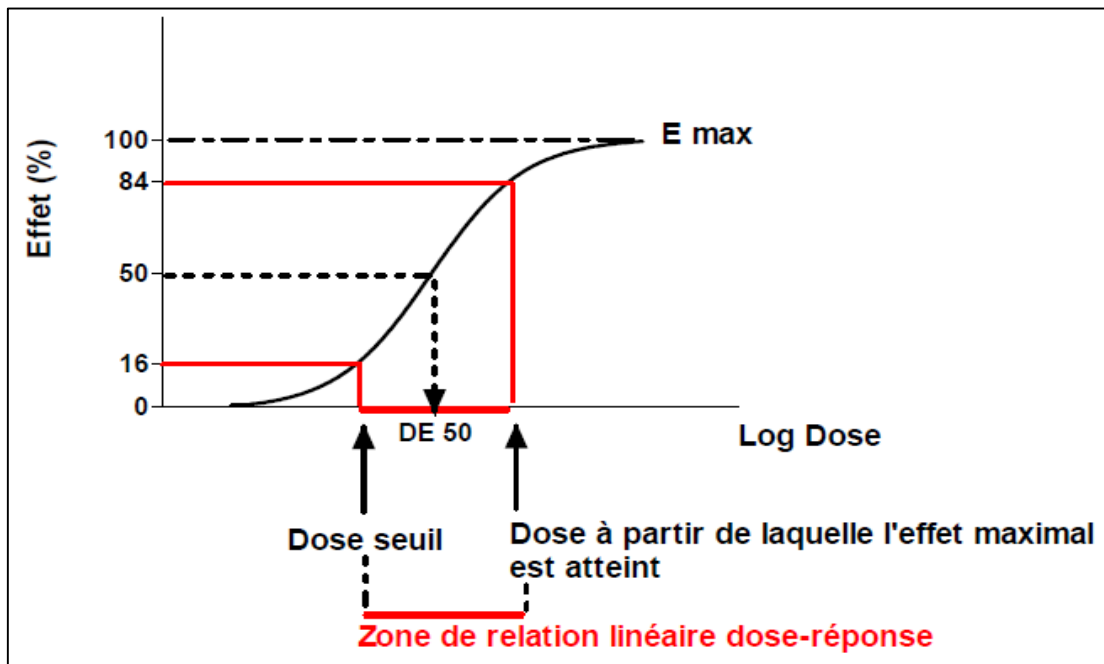


Figure 18 : courbe dose – effet

La courbe dose-réponse permet de déterminer des paramètres importants :

- La dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît
- La DE₅₀ (dose efficace 50) : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum.

C'est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La DE50 caractérise la puissance de l'agoniste.

- La dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.
- E_{max} (l'effet maximal) : c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste (efficacité).

A partir de la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique. La relation est linéaire, la pente de la droite est une caractéristique de l'activité de la molécule : plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet ce qui confère une plus ou moins bonne maniabilité du médicament.

Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal : le plateau de l'effet est atteint : l'augmentation de la dose n'entraîne pas d'augmentation de l'effet pharmacologique. Au-delà de la dose qui donne l'effet maximal, toute augmentation de dose est inutile car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté, cette augmentation de dose expose à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables (figure 19).

En pharmacologie clinique, la courbe dose-effet peut également servir à établir la relation entre posologie et effet thérapeutique ou entre posologie et effets indésirables.

6.2.4 Comparaison des agonistes

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité.

En pharmacologie la puissance d'une drogue est un indicateur de son activité, définie comme la concentration nécessaire pour provoquer une réponse d'une certaine intensité. Un médicament très puissant (par exemple. morphine, alprazolam, chlorpromazine) induit une réponse élevée même à faible concentration, alors que les médicaments moins puissants (ibuprofène, l'acide acétylsalicylique) donnent des réponses mineures à des concentrations faibles. Efficacité des médicaments est l'effet maximum relatif de chaque substance.

Pour un même récepteur, l'agoniste le plus efficace est celui qui a l'effet max le plus ample. L'efficacité est exprimée en pourcentage de l'effet max.

Si deux agonistes ont la même activité intrinsèque celui qui a la plus forte affinité pour le récepteur a une représentation graphique concentration-effet déplacée vers la gauche et sa CE_{50} est plus faible mais la hauteur des plateaux (l'effet maximum) est identique (A versus B) (figure 20) . Si l'activité intrinsèque est plus faible, mais les affinités identiques, le E_{max} est plus bas mais les CE_{50} sont identiques (C versus A).

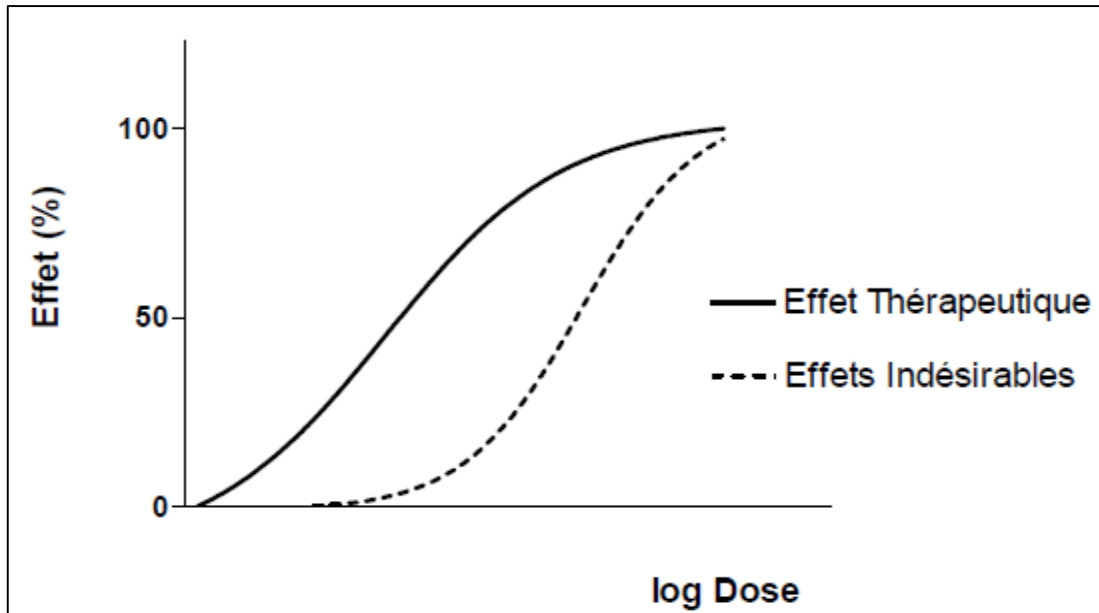


Figure 19 : Courbe dose-effet

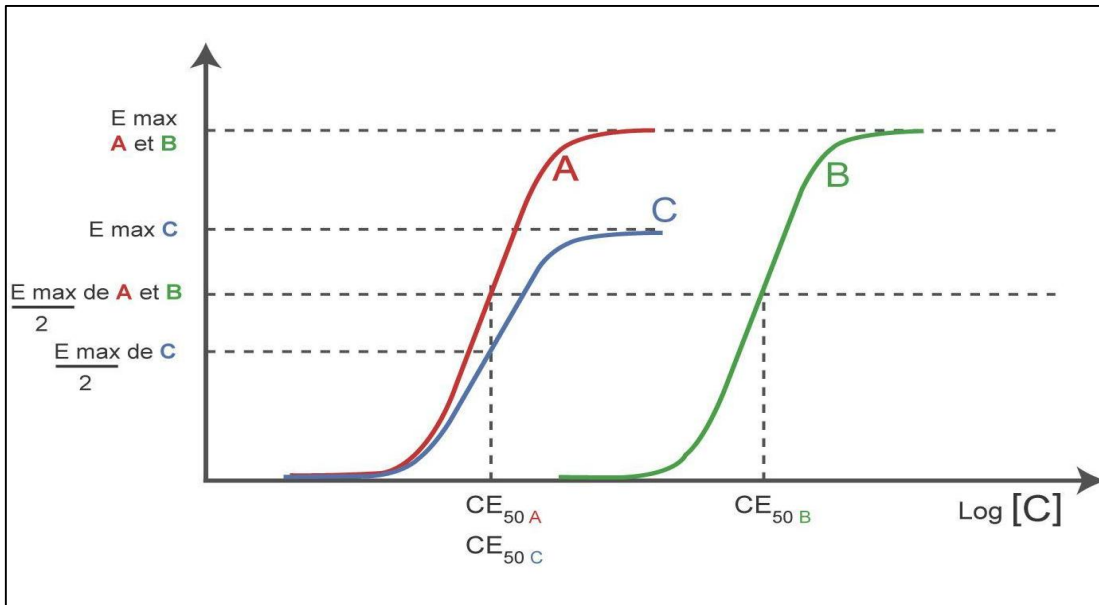


Figure 20 : Comparaison de l'activité des agonistes

6.3 Etudes des antagonistes

6.3.1 Définition d'un antagoniste

Un médicament ou une drogue antagoniste est une molécule qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs d'une molécule naturelle de l'organisme (le ligand endogène) en bloquant la capacité de ce(s) récepteur(s) d'interagir avec cette molécule naturelle et en diminuant ainsi l'effet physiologique de cette dernière.

Deux types d'antagonistes sont décrits : les antagonistes compétitifs, l'antagoniste se lie sur le même site que le médiateur endogène et les antagonistes non compétitifs, l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur.

Les antagonistes peuvent être classés en antagonistes réversibles et irréversibles. Les antagonistes réversibles se dissocient aisément de leur récepteur ; les antagonistes irréversibles forment une liaison chimique stable, permanente ou presque, avec leur récepteur (p. ex., par alkylation). Les antagonistes pseudo-irréversibles se dissocient lentement de leurs récepteurs.

6.3.2 Antagonistes compétitifs réversibles

Les antagonistes compétitifs réversibles possèdent généralement une affinité pour le récepteur, mais leur fixation à ce récepteur n'entraîne aucune modification des fonctions cellulaires. Les antagonistes compétitifs n'ont donc aucune activité intrinsèque. En présence simultanée d'un agoniste et d'un antagoniste compétitif, on aboutit à une compétition des deux molécules pour le récepteur.

L'affinité et les concentrations respectives des deux compétiteurs décident si l'un ou l'autre se lie et si l'effet sera ou non déclenché. En augmentant la concentration de l'agoniste, on peut surmonter un blocage existant (antagonisme compétitif). En d'autres termes, la courbe dose-effet d'un agoniste est déplacée vers des concentrations plus élevées (vers la droite) en présence d'un antagoniste. L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée : l'antagonisme est dit surmontable ou réversible (figure 21).

Dans ce type d'antagonisme, l'agoniste et l'antagoniste forment des liens de brève durée avec le récepteur et un état stationnaire est obtenu entre agoniste, antagoniste et récepteur. Un tel antagonisme peut être renversé en augmentant la concentration de l'agoniste. Par exemple, quand la naloxone (un antagoniste aux récepteurs opiacés, structurellement semblable à la morphine), est administrée peu de temps avant ou après la morphine, les effets de la morphine sont bloqués. Cependant, l'antagonisme compétitif de la naloxone peut être surmonté en administrant plus de morphine.

Les analogues structuraux des molécules agonistes possèdent souvent des propriétés agonistes et antagonistes; ces substances sont appelées agonistes partiels (faible-efficacité) ou agonistes-antagonistes. Par exemple, la pentazocine active les récepteurs opiacés mais bloque leur activation par d'autres opiacés. Ainsi, la pentazocine induit les effets d'un opiacé mais réduit les effets d'un autre opiacé s'il est administré alors que la pentazocine est encore liée.

La puissance d'un antagoniste compétitif réversible est quantifiée par le pA_2 défini comme le logarithme négatif de la concentration de l'antagoniste qui nécessite le doublement de la concentration de l'agoniste pour maintenir le même effet. Plus le pA_2 est élevé plus l'antagoniste est puissant.

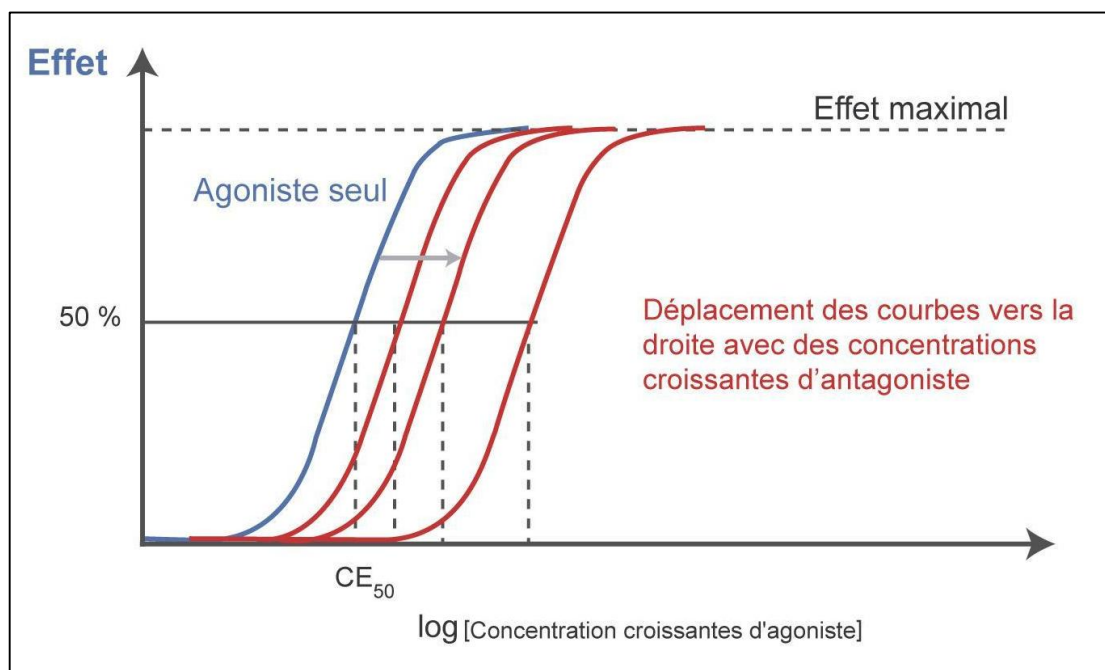


Figure 21 : Antagoniste compétitif

6.3.3 Antagonistes non compétitifs irréversibles

Contrairement aux antagonistes compétitifs, l'antagoniste allostérique se lie en dehors du site récepteur. Cette liaison provoque une modification de la structure du récepteur, dont l'affinité pour l'agoniste diminue. La modification allostérique peut également augmenter l'affinité de l'agoniste pour le récepteur.

Dans ce type d'antagonisme l'antagoniste se lie au récepteur ou sur un autre site avec une très forte affinité ou par liaison covalente, il peut aussi agir par d'autres mécanismes biochimiques. Une augmentation de la concentration d'agoniste ne permet pas de « surmonter » l'antagonisme, la quantité de récepteur disponible pour l'agoniste est moindre. Il y a diminution de l'affinité et baisse de l'activité maximale de l'agoniste (figure 22).

6.3.4 Antagonistes physiologiques ou fonctionnels

Lorsque deux agonistes peuvent agir par des mécanismes distincts mais en sens opposés sur le même paramètre on aboutit à un antagonisme fonctionnel. Si l'on prend comme exemple le diamètre des bronches, l'adrénaline provoque une dilatation et l'histamine une constriction. Un autre exemple est celui de l'adrénaline et de l'insuline qui se comportent en antagonistes

fonctionnels pour la régulation du glucose sanguin. Dans le cas d'antagonistes fonctionnels, les mécanismes mis en jeu sont totalement différents et les effets maximaux ne sont pas de même amplitude mais seulement de direction opposée, il est donc difficile de déterminer l'état d'équilibre comme on peut le faire pour un antagonisme compétitif.

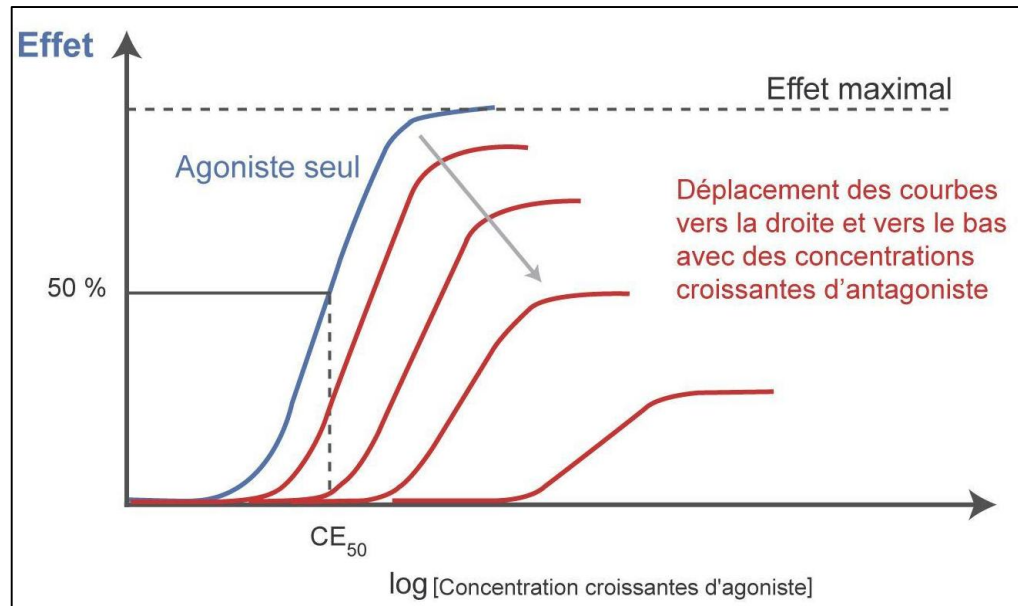


Figure 22 : antagoniste non compétitif

6.4 Sensibilités réceptorielles individuelles

Les diminutions du nombre de récepteurs ('down regulation') et les augmentations ('up regulation') ou des modifications de l'efficacité du couplage des récepteurs aux mécanismes effecteurs (ex. désensibilisation par phosphorylation des récepteurs) participent à la variabilité pharmacodynamique. Ces modifications peuvent être d'origine génétique ou non.

6.5 Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

Le blocage ou la stimulation de la synthèse ou de la dégradation d'une substance endogène sont fréquemment en jeu dans les mécanismes d'action des médicaments. Exemples :

- Inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I (= inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
- Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase (hydroxy methyl glytaryl Co-enzyme A reductase) qui assure la synthèse de l'acide mévalonique précurseur du cholestérol (= mécanisme d'action principal des statines).
- Inhibition des vitamines K réductases aboutissant au blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K (base du mécanisme d'action des anti-coagulants oraux).

6.6 Interaction avec les cibles des substances endogènes

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de : récepteurs, enzyme, protéine de la structure cellulaire ou sur le génome.

6.7 Interaction avec bactéries/virus parasites/champignons

Certains médicaments agissent sur des organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons), constituent des cibles non humaines pour les médicaments. Dans leur majorité, les médicaments employés agissent sur des cibles (Inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie) qui sont propres à ces organismes mais dont les principes de fonctionnement s'apparentent à ceux des médicaments agissant sur les cellules humaines. Exemple : inhibition de synthèse de la paroi bactérienne par les Beta lactamine.

7. Allergie médicamenteuse

7.1 Définition

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse. C'est une modification qualitative de leurs effets consécutive à des administrations multiples.

7.2 Allergie provoquée par l'hypersensibilité aux médicaments

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques ressemblant cliniquement à de l'allergie induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient réellement de mécanismes allergiques, c'est-à-dire immunologiques, ou non.

L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10 % des cas. C'est une réaction à médiation immunitaire à un médicament. Les symptômes sont de sévérité variable et peuvent se manifester par une éruption cutanée, une anaphylaxie ou une maladie sérique. Le diagnostic est clinique; les tests cutanés sont parfois utiles.

7.2.1 Hypersensibilité allergique (Allergie)

La réaction implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'est immunisé et a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident. L'allergie est problématique, car les accidents peuvent être sévères et menacer la vie. Heureusement, l'allergie est rare, et seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

La réaction allergique est due soit aux anticorps, soit aux lymphocytes T, selon la classification modifiée de Gell & Coombs (figure 23). Les immunoglobulines (Ig) de type E sont responsables de réactions d’hypersensibilité allergique immédiates (type I), les anticorps IgG de réactions de type II et III et les lymphocytes T de réactions d’hypersensibilité allergique retardée (type IV). En pratique, seules les réactions de type I et IV sont bien connues et détaillées dans ce dossier. Les hypersensibilités de type II et III aux médicaments sont très mal connues et semblent beaucoup plus rares. Elles s’expriment par exemple par des cytopénies dites immuno-allergiques (type II) ou des pseudo-maladies sériques (type III). Ainsi, l’allergie aux médicaments ne se limite pas aux réactions dues aux IgE.

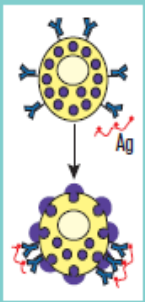
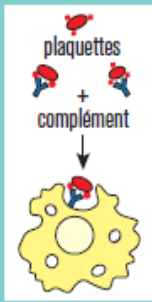
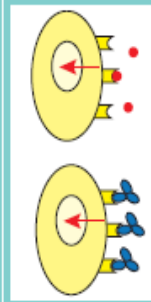
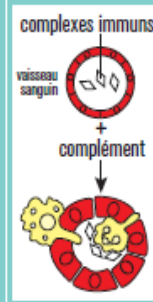
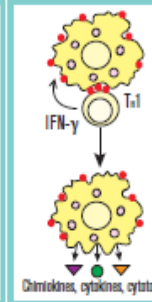
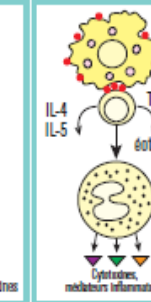
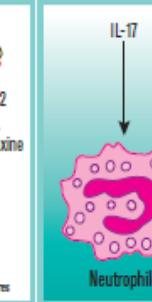
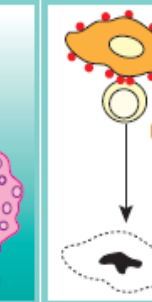
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Figure 23 : Classification de Gell & Coombs (1963) : classification des maladies allergiques et auto-immunes. Elle s’organise en 4 types en fonction du type d’effecteur de l’immunité en cause dans les maladies. Trois types (I à III) concernent les anticorps ; le type IV concerne les lymphocytes T.

Type I : l'antigène réagit avec des anticorps réaginis (IgE) fixés sur les mastocytes. Ceux-ci libèrent le contenu de leurs granulations, surtout l'histamine responsable de la symptomatologie observée.

Type II : l'antigène résulte de la fixation de l'haptène (médicament, métabolite) sur un élément cellulaire. Les anticorps circulants, forment un complexe avec cet antigène. L'intervention du complément provoque la lyse cellulaire

- **Type III :** l'antigène et l'anticorps (IgG) forment des immunocomplexes qui se fixent sur les parois vasculaires. Il se forme une réaction inflammatoire aboutissant à une cicatrice définitive. Il s'agit donc d'une vascularite

- **Type IV :** il s'agit des réactions d'immunité cellulaire (réactions retardées). Elles sont provoquées par les lymphocytes thymodépendants sensibilisés au médicament. Ils forment des infiltrats capables de se développer au contact de l'antigène. Lorsque celui-ci est porté par des cellules, celles-ci peuvent être détruites.

Ac : anticorps ; Ag : antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; IFN γ : interféron gamma ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; NK : natural killer.

7.2.2 Syndromes cliniques des allergies médicamenteuses

7.2.2.1 Choc anaphylactique

Réaction générale brutale par libération massive d'histamine (type I). C'est la forme majeure. Il résulte le plus souvent d'une administration par voie parentérale, mais la quantité de produit injectée peut être minime (1/100 ml parfois). Dans les formes majeures, l'issue fatale peut survenir en quelques minutes. La symptomatologie des différentes formes cliniques selon la gravité.

7.2.2.2 Maladie sérique

La maladie sérique apparaît généralement 7 à 10 jours après l'exposition et entraîne une fièvre, des arthralgies et une éruption exanthématique. Le mécanisme est une réaction d'hypersensibilité de type III due à des complexes médicament-anticorps et à l'activation du complément. Certains patients présentent des arthrites, un œdème ou des symptômes gastro-intestinaux. Les symptômes diminuent en 1 à 2 semaines. Les bêta-lactamines et les sulfamides antibiotiques, le fer-dextran et la carbamazépine sont le plus souvent en cause.

7.2.2.3 Anémie hémolytique immunitaire d'origine médicamenteuse

Ce trouble peut se développer lorsqu'une interaction anticorps-médicament-globules rouges se produit ou lorsqu'un médicament modifie la membrane des globules rouges d'une manière

qui induit la production d'auto-anticorps. Ces réactions sont des réactions d'hypersensibilité de type II.

7.2.2.4 Œdème de Quincke (œdème angioneurotique)

Infiltration œdémateuse sous cutanée, en règle localisée. Typiquement, elle intéresse la face. Les formes viscérales sont rares, mais peuvent être graves, en particulier l'œdème de la glotte, qui peut entraîner la mort par asphyxie.

7.2.2.5 DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

L'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ; c'est une affection, également appelée syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une réaction d'hypersensibilité de type IV qui peut débuter jusqu'à 12 semaines après le début du traitement médicamenteux et peut survenir après une augmentation de la dose. Les symptômes peuvent persister ou récidiver pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux. Les patients ont une éosinophilie importante et souvent une hépatite, un exanthème, un gonflement du visage, un œdème généralisé, et une lymphadénopathie. La carbamazépine, la phénytoïne, l'allopurinol, et la lamotrigine sont fréquemment impliquées (figure 24).



Figure 24 : Exanthème maculo-papuleux dans le cadre d'un syndrome DRESS

7.2.2.6 Lupus iatrogène

Reproduit la symptomatologie du lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupoviscérite maligne. Les formes biologiques silencieuses (présence de cellules de HARGRAVES dans le sang, anticorps antinoyaux) sont les plus fréquentes, mais la symptomatologie clinique avec atteintes viscérales peut être complète. En principe, le lupus iatrogène est réversible avec l'arrêt du traitement (mais celui-ci peut avoir été révélateur d'un lupus latent) (Type III).

7.2.2.7 Effets pulmonaires

Certains médicaments induisent des symptômes respiratoires, une détérioration de la fonction pulmonaire et d'autres modifications pulmonaires (appelée maladie pulmonaire d'origine médicamenteuse, le plus souvent maladie pulmonaire interstitielle). Ces effets sont supposés être principalement des réactions d'hypersensibilité de type III et de type IV. Les médicaments qui peuvent avoir ces effets comprennent la bléomycine, l'amiodarone, la nitrofurantoïne, l'amphotéricine B, les sulfamides et la sulfasalazine.

7.2.2.8 Effets rénaux

la Néphrite tubulo-interstitielle est la plus fréquente réaction allergique rénale; la méthicilline, les antimicrobiens, la cimétidine sont souvent impliquées. Des réactions d'hypersensibilité de types I, III et/ou IV peuvent être impliquées.

7.2.2.9 Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont les plus banales de l'allergie médicamenteuse. Leur apparition doit faire soupçonner la sensibilisation et faire craindre la survenue d'un accident plus grave.

- Erythème simple : rash de type varié, morbilliforme, scarlatiniforme ou mixte plus évocateur (type III)
- Erythème noueux : efflorescences de « noueux », surélévations dermohypodermiques dures et érythémateuses (type IV). Les médicaments sont la première cause d'érythème noueux
- Erythème marginé de MARFAN : plaque érythémateuse à progression concentrique. La partie active est périphérique et forme une zone érythémateuse découpée en « carte de géographie ». La partie centrale est plus pâle et desquame souvent. Cet aspect est très évocateur d'une étiologie médicamenteuse
- Prurit : l'urticaire vrai, en petites plaques ou géant, est souvent labile
- Erythème pigmentaire fixe : plaques urticariennes apparaissant à chaque administration avec la même localisation et s'estompant entre. A la longue, elle laisse

une pigmentation. Ce syndrome est caractéristique d'une origine médicamenteuse (type IV)

- Eczéma de contact : résulte de l'application directe sur la peau (ou une muqueuse) d'un médicament. Il n'a d'original que ses circonstances de survenue et sa localisation au point d'application. Dans certains cas (infirmiers, ouvriers de l'industrie pharmaceutique), il peut constituer une maladie professionnelle (type IV)
- Toxidermies bulleuses d'aspects divers : bulles apparaissant sur un fond d'érythème (érythème polymorphe), ou éruption bulleuse intéressant les cavités naturelles (ectodermose érosive pluri-orificielle)
- Syndrome de LYELL : il s'agit d'une épidermolyse généralisée. C'est une des formes les plus dramatiques de l'allergie médicamenteuse. La couche superficielle se clive spontanément et se décolle à la moindre pression (signe de NIKOLSKY) en grands lambeaux laissant le derme à nu (figure 25). Les signes généraux sont ceux qui s'observent chez les grands brûlés (choc, infection, etc.). Le pronostic est désastreux. Le malade doit être placé dans un centre de brûlés. Les médicaments sont actuellement la seule cause connue du syndrome de LYELL.



Figure 25 : Syndrome de Lyell

7.2.3 Mécanismes des hypersensibilités allergiques

La sensibilisation n'existe jamais à la première administration qui ne provoque donc pas d'effets indésirables. C'est la répétition des administrations qui crée la sensibilisation. Elle peut rester silencieuse pendant un certain temps. La prise du médicament qui provoque l'accident clinique, porte le nom d'administration déclenchante ou déchaînant.

Les administrations discontinues sont plus sensibilisantes qu'un traitement prolongé. Les applications locales sur la peau ou les muqueuses sont plus sensibilisantes que les voies orale ou parentérale. En principe, l'hypersensibilité une fois acquise est permanente et définitive, quoique pouvant parfois s'affaiblir à la longue. Les médicaments ne sont que rarement des antigènes complets. Seuls peuvent se conduire ainsi ceux dont le poids moléculaire est élevé (hormones protidiques, vaccins, enzymes, etc.).

En général, les médicaments sont de poids moléculaire faible. La sensibilisation peut alors se produire de deux manières :

- le médicament joue un rôle d'haptène : il se fixe sur une protéine et c'est le complexe protéine-médicament qui est antigénique et contre lequel l'organisme réagit. Les accidents ne sont donc possibles que dans la mesure où le médicament est présent dans l'organisme
- le médicament modifie la structure d'une protéine de l'organisme et démasque des sites antigéniques. C'est contre ceux-ci que se fait la réaction immunitaire (auto-anticorps). Les accidents peuvent ici persister après la disparition du médicament. Ces protéines peuvent aussi bien être plasmatiques (il s'agit alors de globuline plus souvent que d'albumine) que cellulaires (éléments figurés du sang, etc.) ou tissulaires (peau, etc.).

7.2.4 Type d'hypersensibilité aux médicaments

7.2.4.1 Hypersensibilité immédiate

Elle survient très rapidement quelques minutes à moins d'une heure après la prise de médicaments et peut se manifester par des rougeurs (érythème), des démangeaisons (prurit), de l'urticaire (piqûres d'ortie), des œdèmes des mains, des pieds ou du visage (angioedème), des nausées et vomissements, de la diarrhée, un malaise, voire une perte de connaissance ou un choc (chute de la pression artérielle). L'hypersensibilité immédiate médicamenteuse est due à l'activation des mastocytes et basophiles, cellules présentes dans la peau, les muqueuses bronchiques et digestives et dans le sang. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (prick tests et intradermoréactions) qui sont positifs en 20 minutes au maximum chez les patients allergiques et des tests biologiques (dosage d'IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles).

7.2.4.2 Hypersensibilité retardée

Elle survient quelques heures à plusieurs semaines après la prise de médicaments et peut se manifester par des plaques épaisses, des rougeurs diffuses (érythème), des bulles, des

décollements cutanés dans les nécrolyses épidermiques. L'hypersensibilité retardée est due à l'activation des lymphocytes T qui ont infiltré la peau et les organes cibles. Elle peut être allergique ou non allergique. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (tests épicutanés [patch-tests] et intradermoréactions) qui sont positifs en 48 heures et des tests biologiques (tests de prolifération lymphocytaire, tests Elispot).

1. Bases chimiques de la toxicité

1.1 Notions de réactivité chimiques

La réactivité chimique d'une substance est l'aptitude de cette substance, à participer à une réaction. L'étude de la réactivité des molécules est indispensable dans les domaines pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire, car elle permet l'identification des composés formés au cours de dégradation volontaire, la prévision de la durée de vie et la fixation de la date de péremption.

1.2 Cibles biochimiques

L'organe cible est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition. Un même produit chimique pénétrant dans l'organisme peut atteindre des organes cibles différents selon la voie, la dose, le sexe et l'espèce. Une interaction entre produits chimiques, ou entre produits chimiques et d'autres facteurs, peut également affecter différents organes cibles.

1.3 Les bases biologiques de l'adaptation aux toxiques

Le terme adaptation désigner l'appropriation d'un organe ou d'un organisme à l'accomplissement d'une fonction vitale dans des conditions données notamment l'état structuro-fonctionnel de cette adaptation. L'adaptation recouvre un ensemble de constatations structuro-fonctionnelles propres aux êtres vivants et rendant compte de leur survie dans un environnement donné. Il s'agit en quelque sorte de conditions d'existence statiques. L'adaptation représente les transformations physiologiquement bénéfiques que subit un organisme individuel soumis à de nouvelles conditions de vie et qui lui permettent de répondre de façon plus efficace à ces conditions nouvelles.

L'adaptation biologique a été conceptualisée par des théoriciens de la physiologie d'abord sous le terme d'homéostasie puis sous le terme d'allostasie. L'homéostasie a été le modèle dominant de régulation physiologique et proposait que les paramètres physiologiques du corps aient un point de consigne idéal sous le contrôle de mécanismes biologiques locaux permettant un retour à l'équilibre après une perturbation sans la nécessité d'un médiateur central. Cependant, cette notion classique d'un équilibre physiologique pouvant s'adapter aux contraintes environnementales par une mécanique biologique locale ne correspondait pas aux preuves empiriques suggérant que la réponse au stress, elle-même, n'est pas statique et qu'elle évolue tout au long de la vie d'un individu, en fonction de son histoire et de ses expériences. Ainsi, la notion d'allostasie a été proposée afin de tenir compte d'un médiateur central, le cerveau, qui permet d'ajuster de nombreux systèmes physiologiques aux

demandes environnementales. Dans cette perspective, la charge allostatique vient désigner ce qui dans l'environnement (externe au sujet ou interne au sujet) va nécessiter une adaptation du médiateur central et diriger l'équilibre vers un autre équilibre (c'est-à-dire l'allostase). D'un point de vue strictement biologique, et répondant à la première acception de l'adaptation dégagée par Ricqlès, l'adaptation se retrouve déjà au niveau moléculaire et cellulaire. Ainsi, la consommation chronique d'alcool va-t-elle créer une modification de l'homéostasie, donc de la physiologie vers un état d'allostase dans lequel le corps (et le psychisme) s'adapte à la présence du toxique à tous niveaux, que ce soit moléculaire ou cellulaire. Les mécanismes de tolérance puis de dépendance viennent montrer un nouvel état d'équilibre (allostatique) entre l'individu et son milieu, qui inclut le toxique.

2. Notion de stress

Une agression de l'organisme par un agent physique, psychique, émotionnel entraînant un déséquilibre qui doit être compensé par un travail. Le stress peut se traduire par un sentiment d'impuissance et d'incapacité de l'individu à surmonter la situation redoutée. Selon Le psychiatre Alexandre Hubert ; L'état d'alerte du sujet déclenche une cascade hormonale avec la libération d'adrénaline et de cortisol qui mobilise l'énergie du sujet. Des manifestations physiques sont alors éprouvées : mains moites, tremblements, augmentation du rythme cardiaque.

3. Sources et voies d'exposition aux toxiques

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (effet local) ou pénétrer dans l'organisme (effet systémique). Certains produits agissent pendant leur contact avec la surface exposée, soit la peau ou les yeux, par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves. D'autres doivent pénétrer dans l'organisme pour provoquer des effets nuisibles. Les principales façons de les absorber sont l'inhalation (voie respiratoire), l'absorption par la peau (voie cutanée) et l'ingestion (voie digestive).

En ce qui concerne les voies d'exposition à la toxicité médicamenteuse sont les mêmes que les voies d'administration d'un médicament développées dans le chapitre généralité sur les médicaments.

4. Concepts de danger et de risque

Un danger représente une toxicité potentielle pouvant survenir dans un cadre ou une situation déterminée. Un risque est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Il est souvent exprimé en pourcentage de cas dans une population donnée pour une durée

déterminée. Une évaluation du risque peut être faite à partir de cas réels ou par projection de cas futurs, basée sur des extrapolations.

L'évaluation du risque d'un produit chimique est l'opération qui cherche à caractériser d'une part la toxicité du produit (danger), d'autre part les possibilités de contact avec ce produit (exposition), pour en déduire les impacts potentiels (risque) sur la santé de l'homme et de l'environnement.

4.1 Evaluation du risque

4.1.1 L'identification des dangers

Elle consiste à identifier les effets adverses que peut causer sur la santé humaine un danger chimique, biologique ou physique présent dans un aliment ou un groupe d'aliments. Cette identification est faite sans tenir compte de la dose nécessaire pour produire ces effets adverses ni des mécanismes spécifiques impliqués dans la production de ses effets. Les dangers peuvent être identifiés au moyen d'enquêtes épidémiologiques, d'études toxicologiques ou d'autres moyens.

4.1.2 Caractérisation du danger

C'est l'étape qui suit l'identification du danger, elle permet d'évaluer qualitativement et quantitativement la nature des effets adverses sur la santé humaine associés aux dangers identifiés via la caractérisation de la relation dose- effet (ou réponse).

La caractérisation du danger correspond généralement à:

- Connaître en premier lieu la relation dose/effets (NOEL et LOAEL) ;
- Savoir si le produit a tester a, ou non, un seuil d'effet ;
- Avoir une bonne connaissance des produits a tester ;
- Comparer la dose interne par rapport a la dose administrée ;
- Déterminer les espèces et les souches les plus sensibles ;
- Connaître les différents modes d'action des toxiques;

4.2 Identification des dangers des médicaments

Elles consistent en l'évaluation de l'ensemble des études expérimentales déjà fournies, avec l'objectif de définir quels types d'effets indésirables (risque) l'utilisateur serait éventuellement amené à subir. Il s'agit donc d'études toxicologiques pour les produits pharmaceutiques. Des essais de dose unique mais aussi de doses répétées seront évalués. À chaque type d'essai, une dose sans effet indésirable (DSEI) observé sera déterminée. Les médicaments anticancéreux (par exemple) ont des propriétés pharmacologiques dont découlent des dangers toxicologiques. Les agents anticancéreux agissent en tuant les

cellules, mais sans faire la distinction entre cellules tumorales et cellules saines. Du fait qu'ils agissent par interaction avec l'ADN, les ARN et la synthèse des protéines, il n'est pas surprenant que ces substances ont des effets cancérigènes, mutagènes et/ou tératogènes. De plus, certains d'entre eux sont des irritants puissants qui, en cas de contact direct avec la peau, peuvent être à l'origine de nécrose tissulaire locale. D'autres effets locaux peuvent être observés (irritation cutanée ou oculaire, par exemple).

5. Notions de seuil

5.1 Effets toxiques à seuil

Ce sont des effets dont la gravité est fonction de la dose. C'est le cas des effets aigus non cancérigènes, non génotoxiques et non mutagènes. Pour ces effets, il existe une dose limite en dessous de laquelle on peut raisonnablement admettre que le danger n'apparaîtra pas. Il est donc possible de définir une valeur toxicologique de référence, ou valeur seuil (NOAEL). Ces valeurs toxicologiques de référence dépendent donc des molécules, mais aussi des voies d'exposition (orale, respiratoire, etc.)

5.2 Effets toxiques sans seuil

Ce sont essentiellement les effets cancérigènes génotoxiques. Il s'agit d'effets toxiques pour lesquels il n'est pas possible de définir un seuil de toxicité. Ce qui signifie qu'en théorie, il existe toujours un risque qu'une entrée d'une telle molécule dans l'organisme soit à l'origine d'un effet. Pour ces substances, en cancérologie humaine, il a été défini un Excès de Risque Unitaire de cancer (ERU), qui correspond à la probabilité supplémentaire qu'a un individu exposé (par rapport à un non exposé) de développer un cancer s'il est exposé toute sa vie à 1 unité de dose du composé cancérigène. C'est donc l'inverse d'une concentration. L'ERU dépend donc de la substance, de l'effet et de la voie d'exposition (respiratoire, orale...). Les ERU ne sont pas connus pour toutes les substances et doivent être établis pour la substance et la voie d'exposition considérées. Les niveaux d'exposition rencontrés en pratique sont généralement à faible dose, or les études expérimentales sont réalisées à fortes doses avec lesquelles on obtient une fréquence d'effets plus importante. Il existe donc des modèles d'extrapolation haute dose/faible dose pour estimer le risque d'apparition d'un effet sans seuil. Selon le modèle retenu, on peut donc aboutir à des ERU différents.

6. La dose

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif. Mais le fait d'inhaler,

de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement l'apparition d'un tel effet.

La dose est souvent exprimée en tant que quantité (mg/kg de poids corporel) de xénobiotique ayant pénétré l'organisme. Elle peut être exprimée de différentes manières (plus ou moins informatives)

6.1 Dose d'exposition

Concentration dans l'air d'un polluant inhalé durant une certaine période (huit heures en général en hygiène du travail)

6.2 Dose retenue ou absorbée

Également appelée en hygiène du travail charge corporelle qui est la quantité présente dans l'organisme à un moment donné pendant ou après une exposition.

6.3 Dose tissulaire

La dose tissulaire est la quantité de substance dans un tissu spécifique et la dose cible est la quantité de substance (généralement un métabolite) liée à la molécule critique. La dose cible est la quantité de produit chimique (en mg) fixée par mg de macromolécule spécifique dans un tissu. Pour utiliser ce concept, il faut disposer d'informations sur le mécanisme d'action au niveau moléculaire. La dose cible est associée plus précisément à l'effet toxique. La dose d'exposition ou la charge corporelle, plus facilement disponibles, sont liées de manière moins précise à l'effet toxique.

La notion de dose comporte souvent un paramètre temporel, même s'il n'est pas toujours exprimé. La dose théorique selon la loi de Haber est $D = ct$, où D est la dose, c la concentration du xénobiotique dans l'air et t la durée d'exposition à un produit chimique. Au niveau de l'organe cible ou au niveau moléculaire, on peut dire qu'il s'agit de la quantité fixée par mg de tissu ou de molécule pour un temps donné. La prise en compte du temps est généralement plus importante pour comprendre les expositions répétées et les effets chroniques que pour les expositions uniques et les effets aigus.

6.4 Effets additifs

Les effets additifs sont le résultat d'une exposition combinée à plusieurs produits chimiques, où les toxicités particulières sont simplement additionnées les unes aux autres ($1+1 = 2$). Lorsque les produits chimiques agissent selon le même mécanisme, on peut présumer qu'ils auront un effet additif, mais il n'en va pas toujours de même dans la réalité. Ainsi, il peut arriver que l'interaction entre des produits chimiques aboutisse à une inhibition (*antagonisme*), l'effet observé étant plus faible que celui attendu par addition des effets des produits chimiques individuels ($1+1 < 2$). Inversement, la combinaison de produits

chimiques peut produire un effet plus prononcé que celui attendu par simple addition (réponse augmentée chez les individus ou augmentation de la fréquence des réponses parmi une population) (*synergie*) ($1+1>2$).

6.5 Temps de latence

Le temps de latence est le temps qui s'écoule entre une première exposition et l'apparition d'un effet ou d'une réponse décelables. Ce terme est souvent employé pour les effets cancérogènes, où les tumeurs apparaissent longtemps après le début de l'exposition et quelquefois bien après son arrêt.

6.6 Dose seuil

Une dose seuil est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient. Il existe des seuils pour certains effets, notamment les effets toxiques aigus, mais non pour d'autres, par exemple pour les effets cancérogènes (initiateurs formant des adduits à l'ADN). Une simple absence de réponse dans une population donnée ne saurait cependant être interprétée comme la preuve de l'existence d'un seuil. Elle peut être due à un simple phénomène statistique : un effet toxique ne se produisant qu'à faible fréquence pourra ne pas être décelé dans une petite population.

6.7 Dose létale 50

La DL_{50} est la dose qui entraîne le décès de la moitié du lot d'animaux de laboratoire soumis au toxique étudié. Elle est souvent employée dans la littérature classique comme une mesure de la toxicité aiguë des produits chimiques. Plus la DL_{50} est élevée, plus la toxicité aiguë est faible. Un produit chimique très toxique (avec une faible DL_{50}) est dit *violent*. Il n'existe pas nécessairement de corrélation entre la toxicité aiguë et la toxicité chronique. La DE_{50} (dose efficace) est la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.

7. Valeur NOEL

La valeur *NOAEL* (No Observed Adverse Effect Level) correspond à la dose à laquelle aucun effet (nocif) n'est observé, ou encore la plus forte dose n'entraînant aucun effet toxique. Pour établir une valeur NOEL, il faut disposer de nombreuses doses dans une population importante mais aussi d'autres informations pour s'assurer que l'absence de réponse n'est pas simplement le résultat d'un phénomène statistique. La valeur *LOEL* (Low Observed Effect Level) correspond à la dose efficace la plus faible sur une courbe dose-réponse, ou à la plus faible dose provoquant un effet.

7.1 Facteur de sécurité

Un facteur de sécurité est un chiffre formel et arbitraire par lequel on divise les valeurs NOEL ou LOEL obtenues expérimentalement pour définir une dose admissible chez l'humain. Ce facteur, souvent employé en toxicologie alimentaire mais aussi en toxicologie professionnelle, peut servir à extrapoler des données issues de petites populations à des populations plus importantes. Les facteurs de sécurité varient de 10^0 à 10^3 . On considère qu'un facteur de sécurité de deux suffit à protéger d'un effet peu sévère (par exemple, une irritation), alors que pour tous les effets très sévères (par exemple, un cancer), on applique un facteur pouvant aller jusqu'à 1 000. L'expression *facteur de sécurité* pourrait fort bien être remplacée par celle de *facteur de protection* ou, encore, *facteur d'incertitude*, notion qui reflète en effet mieux l'incertitude scientifique quant à savoir si des données dose-réponse concernant un produit chimique particulier, un effet toxique ou une condition d'exposition peuvent être extrapolées de l'animal à l'espèce humaine.

7.2 Relation dose-effet

La relation dose-effet est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu. L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif : ils représentent des effets «tout ou rien».

7.3 Relation dose-réponse

La relation dose-réponse désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée.

Il est essentiel pour la toxicologie d'établir les relations dose-effet et dose-réponse. En médecine (épidémiologie), le critère de relation causale souvent employé entre un agent et une pathologie repose sur la proportionnalité entre la dose et les effets ou réponses observés. Plusieurs courbes dose-réponse peuvent être tracées pour un même produit chimique — une par type d'effet. La courbe dose-réponse pour la plupart des effets toxiques (quand ils sont étudiés dans une population importante) a une forme sigmoïde. On observe généralement une zone de doses faibles où aucune réponse ne peut être détectée ; avec l'augmentation de la dose, la réponse suit une courbe ascendante pour atteindre généralement un plateau à 100% de réponses. La courbe dose-réponse reflète les variations interindividuelles dans une population. La pente de la courbe varie d'un produit chimique à l'autre et selon le type d'effet. Dans le cas de certains produits chimiques présentant des effets spécifiques

(cancérogènes, initiateurs, mutagènes), la courbe dose-réponse peut être linéaire pour une gamme de doses donnée dès la dose zéro. Cela signifie qu'il n'existe aucun seuil pour ces substances et que des doses mêmes faibles font encourir un risque. Au-delà de cette gamme de dose, le risque peut passer à un taux plus important que le taux linéaire.

Les variations d'exposition en cours de journée ou la durée totale d'exposition au cours d'une vie peuvent être aussi importantes pour le résultat observé que la dose moyenne ou même la dose intégrée. Des pics élevés d'exposition peuvent être plus dangereux qu'une exposition plus régulière. C'est le cas avec certains solvants organiques. Par ailleurs, pour certains cancérogènes, il a été démontré expérimentalement qu'à dose totale identique, le fractionnement en plusieurs expositions a une incidence accrue sur l'apparition de tumeurs.

8. Efficacité

L'efficacité est la capacité à produire un effet. L'efficacité fait référence à l'effet positif produit par un traitement dans des essais cliniques ou des études en laboratoire.

Elle ne peut être évaluée avec précision que dans des conditions idéales (c'est-à-dire, lorsque les patients sont sélectionnés par des critères appropriés et se conforment strictement à la posologie). Ainsi, l'efficacité est mesurée sous le contrôle d'experts dans un groupe de patients les plus susceptibles d'avoir une réponse à un médicament, p. ex., dans un essai clinique contrôlé.

9. Toxicité

La toxicité est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme. La toxicité est la mesure de la capacité d'une substance chimique, radionucléide, molécule organique, etc. à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé ou la survie chez toute forme de vie, qu'il s'agisse de la vitalité de l'entité ou d'une de ses parties.

10. Principaux modes d'action du toxique

10.1 Réactifs électrophiles

Un électrophile est un réactif chimique attiré vers des zones riches en électrons qui participe à une réaction chimique en acceptant une paire d'électrons pour se lier à un nucléophile. Puisque les électrophiles acceptent les électrons, ce sont des acides de Lewis (voir les théories des réactions acide-base). La plupart des électrophiles sont chargés positivement, ont un atome qui porte une charge positive partielle ou n'ont pas un octet d'électrons. En termes d'effets, tout effet attracteur d'électrons le déstabilise tandis que tout effet donneur d'électrons le stabilise.

Les électrophiles attaquent la zone de densité électronique la plus élevée du nucléophile. Les électrophiles fréquemment rencontrés dans les processus de synthèse organique sont généralement des cations (exemples : H^+ et NO^+), des molécules polarisées neutres (ex : chlorure d'hydrogène, haloalcanes, acides halogènes et groupes carbonyle), des molécules polarisables neutres (ex : Cl_2 et Br_2), agents oxydants (ex : peroxyacides organiques), espèces chimiques qui ne satisfont pas à la règle de l'octet (ex : carbocations et radicaux libres), et certains acides de Lewis. Des électrophiles en chimie organique sont des alcènes. L'addition électrophile est l'une des trois principales réactions des alcènes. Elles sont :

1. Hydrogénation par addition catalytique d'hydrogène à une double liaison.
2. Addition électrophile réagissant avec des halogènes et de l'acide sulfurique.
3. hydratation pour former des alcools.

10.2 Liaisons covalentes

Une liaison covalente est une liaison chimique dans laquelle deux atomes se partagent deux électrons d'une de leurs couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produisent l'attraction mutuelle entre atomes.

11. Stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières.

Un état de stress oxydant existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente :

- Excès des espèces réactives de O_2 , N_2 ou Cl_2
- Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes)
- Mécanismes de réparation insuffisants

11.1 Espèces réactives d'oxygène et radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Un radical libre est une espèce chimique, molécule, morceau de molécule ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante (« libre») en contenant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié sur une orbitale). Cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé.

12. Perturbations calcique et métaboliques

Si le calcium (Ca) et le phosphate (P) jouent un rôle majeur dans la minéralisation osseuse, ils ont également de multiples fonctions dans l'organisme. Le calcium est impliqué dans la conduction nerveuse, la contraction musculaire, la coagulation, la différenciation cellulaire et le signal intracellulaire. Le phosphate est impliqué dans les échanges énergétiques (adénosine triphosphate [ATP], etc.), certaines activités enzymatiques (phosphatases, phosphorylases), l'équilibre acide-base, la synthèse des acides nucléiques et le signal intracellulaire (acide adénosine monophosphorique cyclique [AMPC] et guanosine monophosphorique cyclique [GMPC]).

Dans le plasma, le calcium est présent sous différentes formes : 40 % à 45 % est lié à des protéines, principalement l'albumine, 5 % à 10 % est lié à des anions, et environ 50 % est sous la forme de calcium ionisé. Le produit phosphocalcique (calcémie multipliée par la phosphatémie) doit rester constant pour assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop élevé, des calcifications extrasquelettiques peuvent apparaître. S'il est trop bas, la minéralisation osseuse peut être altérée.

Seule la calcémie ionisée est régulée et sa concentration plasmatique est maintenue dans des limites très étroites. En conditions pathologiques, le maintien de la calcémie ionisée peut nécessiter une altération de la balance calcique (c'est-à-dire la différence entre la quantité de calcium qui entre dans le liquide extracellulaire et la quantité qui en sort).

La balance calcique est assurée par trois organes : l'intestin, l'os, et le rein. Après un repas, la calcémie augmente transitoirement. En revanche, à jeun, le maintien de la calcémie dépend seulement de l'équilibre entre la quantité de calcium relarguée par l'os et la quantité de calcium excrétée dans l'urine. Il existe donc :

- ✓ Un système régulé, représenté par la calcémie ionisée, et dont la stabilité dépend de l'équilibre entre les débits d'entrée et de sortie du calcium dans le LEC ;
- ✓ Un système de stockage représenté par le squelette, où l'organisme va puiser du calcium quand la calcémie ionisée diminue ;
- ✓ Un système régulateur, représenté par : les hormones calciotropes, PTH et calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3), qui corrige les variations de la calcémie ionisée détectées par une protéine à sept fragments transmembranaires et le récepteur sensible au calcium (CaSR), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes et d'autres tissus dont le rein.

La PTH, qui est la principale hormone hypercalcémiant, est aussi hypophosphatémiant. Elle agit par différents mécanismes en se liant, via les acides aminés de sa portion N-terminale, à un récepteur à sept fragments transmembranaires (PTHr1) :

- ✓ Elle stimule la libération de calcium de l'os vers le plasma. Ce processus est très rapide, mais de faible capacité. Il intéresse le calcium « rapidement échangeable » présent sur les couches superficielles de l'os, et est probablement médié par les ostéocytes. Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité. Dans l'os, PTHr1 est localisé sur les ostéoblastes et non sur les ostéoclastes. La PTH est catabolique pour l'os, en particulier pour l'os cortical, lorsqu'elle est présente continuellement en excès (hyperparathyroïdies). En revanche, elle stimule fortement la formation osseuse lorsqu'elle est injectée une fois par jour et cette propriété est utilisée maintenant en clinique pour le traitement de certaines ostéoporoses sévères ;
- ✓ Elle augmente la réabsorption rénale du calcium principalement au niveau du tubule contourné distal. Ce processus, qui réduit l'excrétion fractionnelle du calcium, concerne 5% à 15 % de la quantité de calcium filtrée par le glomérule ;
- ✓ Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates (ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie) en inhibant l'expression, au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal, du cotransporteur sodium/ phosphate NPT2a ;
- ✓ Enfin, toujours au niveau des cellules du tubule proximal, elle stimule la synthèse et l'activité de la 1- α -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25-hydroxyvitamine D (25OHD) en 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol.

13. Interactions avec récepteurs

13.1 Type substitutif

Le médicament de substitution est une substance qui induit une action identique à celle du ligand endogène pour pallier à une carence de l'organisme ;

13.2 Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

Le blocage ou la stimulation de la synthèse ou de la dégradation d'une substance endogène sont fréquemment en jeu dans les mécanismes d'action des médicaments. Exemples :

- Inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I (= inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
- Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase (hydroxy methyl glytaryl Co-enzyme A reductase) qui assure la synthèse de l'acide mévalonique précurseur du cholestérol (= mécanisme d'action principal des statines).

- Inhibition des vitamines K réductases aboutissant au blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K (base du mécanisme d'action des anti-coagulants oraux).

13.3 Interaction avec les cibles des substances endogènes

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de : récepteurs, enzyme, protéine de la structure cellulaire ou sur le génome.

13.4 Fixation aux récepteurs

Ce sont des macromolécules dont la fonction est de lier un ligand (ici le médicament) et de convertir cette interaction en un effet, c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Pour cela, ces récepteurs peuvent être couplés avec des enzymes ou des canaux ioniques. Un des principaux types est représenté par les récepteurs couplés à une protéine G.

14. Inflammation et immunité

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général et des phénomènes locaux ou l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation.

14.1 Caractéristiques de la réaction inflammatoire aiguë

La réaction inflammatoire est caractérisée par 4 signes cliniques invariables : rougeur ; gonflement ; chaleur ; douleur.

C'est l'afflux de plasma sanguin vers le site de l'infection ou de la lésion qui est associé à ces symptômes. Diverses situations s'avèrent dangereuses pour l'organisme qui a réagi :

contamination par un agent infectieux ; présence de cellules cancéreuses ;lésion d'un tissu (coupure, brûlure).

Seuls les leucocytes vont jouer un rôle dans cette situation. Des granulocytes et des monocytes migrent rapidement vers le site tissulaire de l'inflammation. Là, les monocytes se différencient en macrophages qui sont aptes comme les granulocytes à réaliser la phagocytose. Cette réaction rapide et organisée, opérationnelle dès la naissance en cas de contact avec un agent infectieux, est génétiquement héritée et ne demande aucun apprentissage.

14.2 Déclenchement de la réaction inflammatoire innée

En permanence, des cellules sentinelles, comme les cellules dendritiques, circulent dans les tissus susceptibles de laisser entrer des agents infectieux. Des motifs moléculaires présents à la surface de ces intrus (bactéries et virus) tout comme à la surface de cellules cancéreuses constituent autant de signaux de danger que les cellules sentinelles vont détecter grâce à des récepteurs de l'immunité innée qu'elles possèdent à la surface de leur membrane cytoplasmique. Elles s'immobilisent alors et émettent des médiateurs chimiques. Les mécanismes de reconnaissance sont non-spécifiques car les récepteurs de l'immunité innée sont présents chez de nombreuses espèces très diverses (plantes, insectes...). L'immunité innée repose sur des mécanismes de reconnaissance conservés au cours de l'évolution.

15.Principaux points de toxicité médicamenteuse

15.1 Toxicité aiguë

Une façon pratique de caractériser la toxicité d'une substance consiste à déterminer sa dose létale 50 (DL50). Cette dose permet d'identifier les symptômes de l'intoxication et de comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique. Elle sert souvent de point de départ des études de toxicité, car elle fournit un minimum de connaissances. La DL50 correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises. On administre généralement le produit à des rats ou à des souris répartis en plusieurs groupes, et ce, à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 % (figure 13). Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des animaux. L'indice DL50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne

concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions.

Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée

15.2 Irritation

C'est une réaction inflammatoire locale non immunologique, strictement localisée au contact, non vésiculeuses, guérissent spontanément.

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits. Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- ✓ La peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation);
- ✓ les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite);
- ✓ les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer);
- ✓ les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

15.3 Allergie chronique

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène. L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps. Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives.

Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle sensibilisation. Le terme sensibilisant qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction. L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance. Les allergènes peuvent emprunter plusieurs voies : la voie aérienne, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection

15.4 Génotoxicité

L'évaluation de la toxicité génétique est l'étude de la faculté qu'ont certains agents d'induire, au niveau du matériel génétique (ADN), des lésions ou des mutations de l'un des trois types

suivants: génique, chromosomique ou génomique. Chez l'être humain, les gènes sont composés d'ADN, ensemble constitué d'unités appelées bases nucléotidiques, et sont organisés en structures physiques appelées chromosomes. La génotoxicité peut entraîner des effets significatifs et irréversibles sur la santé humaine. Les lésions génotoxiques constituent une étape critique dans l'induction d'un cancer et sont également responsables de malformations congénitales et de mort fœtale. Les trois types de mutations mentionnées ci-dessus peuvent se produire au niveau des cellules germinales ou somatiques.

Les tests utilisés dans le domaine des mutations géniques permettent de déceler trois types d'effet: la substitution, l'addition ou la délétion de nucléotides à l'intérieur d'un gène. Ceux utilisés pour détecter des mutations chromosomiques mettent en évidence les cassures ou les réarrangements chromosomiques impliquant un ou plusieurs chromosomes. Les tests portant sur les mutations génomiques décèlent les modifications du nombre de chromosomes ou aneuploïdie. L'évaluation de la toxicité génétique a considérablement évolué avec la mise au point en 1927, par Hermann Müller, du premier test de détection d'agents génotoxiques (mutagènes). Depuis, plus de 200 tests ont été mis au point pour déceler les mutations sur l'ADN, mais on en utilise aujourd'hui moins d'une dizaine de façon courante. Le présent article dresse un inventaire de ces tests, du type de mesures qu'ils permettent d'effectuer et explique leur rôle dans l'évaluation de la toxicité.

15.5 Cancérototoxicité

La cancérogénicité (effet cancérogène) Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne.

On appelle tumeur bénigne la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes. On appelle tumeur maligne celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérogène. Une tumeur maligne qui se répand (dissémination) forme ce que l'on appelle des métastases.

La métastase est une cellule cancéreuse qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus avoisinants, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérigène. Généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre.

15.6 Reprotoxicité

La toxicologie de la reproduction s'intéresse aux troubles de la reproduction, aux effets non héréditaires sur l'embryon et le fœtus, ainsi qu'à ceux pouvant affecter l'enfant de la naissance à la puberté. La gamme des effets observés peut être sommairement regroupée comme suit :

- ✓ les effets sur la fertilité ;
- ✓ les effets sur le développement (prénatal et postnatal);
- ✓ les effets durant la lactation.

Les effets toxiques peuvent affecter la fertilité, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovulaire (oogenèse) ou de la capacité de fécondation sont parmi les effets néfastes possibles qui peuvent se manifester.

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes. Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus visibles. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes in utero, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus. Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'embryotoxique ou fœtotoxique et d'effet postnatal en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale). Par exemple, l'exposition au monoxyde de carbone, présent dans les gaz d'échappement des moteurs à combustion interne et dans les gaz d'émission s'il y a combustion incomplète des matières combustibles, peut produire des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ainsi que de la toxicité postnatale

I. Système nerveux végétatif et périphérique

1. Introduction

Les systèmes nerveux somatique et autonome (ou végétatif) constituent les deux composantes du système nerveux périphérique qui transmet les informations entre les organes et le système nerveux central. Le système nerveux autonome (ou végétatif) est responsable des fonctions automatiques de l'organisme (digestion, rythme cardiaque, transpiration...). Il comprend deux systèmes : le système nerveux sympathique et parasympathique (figure 26). Ces deux systèmes contrôlent l'activité des organes internes par des actions opposées. Leurs fibres communiquent avec les cellules des muscles lisses (présents dans la paroi de nombreux organes), du muscle cardiaque, des glandes et des cellules du système immunitaire.

Le système sympathique répond au stress en préparant à l'action alors que le système parasympathique amène un ralentissement général des fonctions de l'organisme. L'activité de ce dernier est favorisée par la relaxation.

2. Système sympathique

2.1 Les sympathomimétiques

C'est un ensemble de substances capables de reproduire (mimer) les effets engendrés par la stimulation (excitation) du système sympathique. Ces effets peuvent être obtenus de deux manières différentes. Le premier cas consiste en la stimulation directe des récepteurs adrénergiques (α ou β), on parle alors de substances sympathomimétiques directes. Dans le deuxième cas, les substances n'agissent pas directement au niveau des récepteurs adrénergiques mais sur les mécanismes neuronaux responsables de la synthèse et la libération des catécholamines et on parle de sympathomimétiques indirects. Cette action indirecte peut se faire en :

- augmentant la synthèse du médiateur
- augmentant sa libération
- diminuant son inactivation

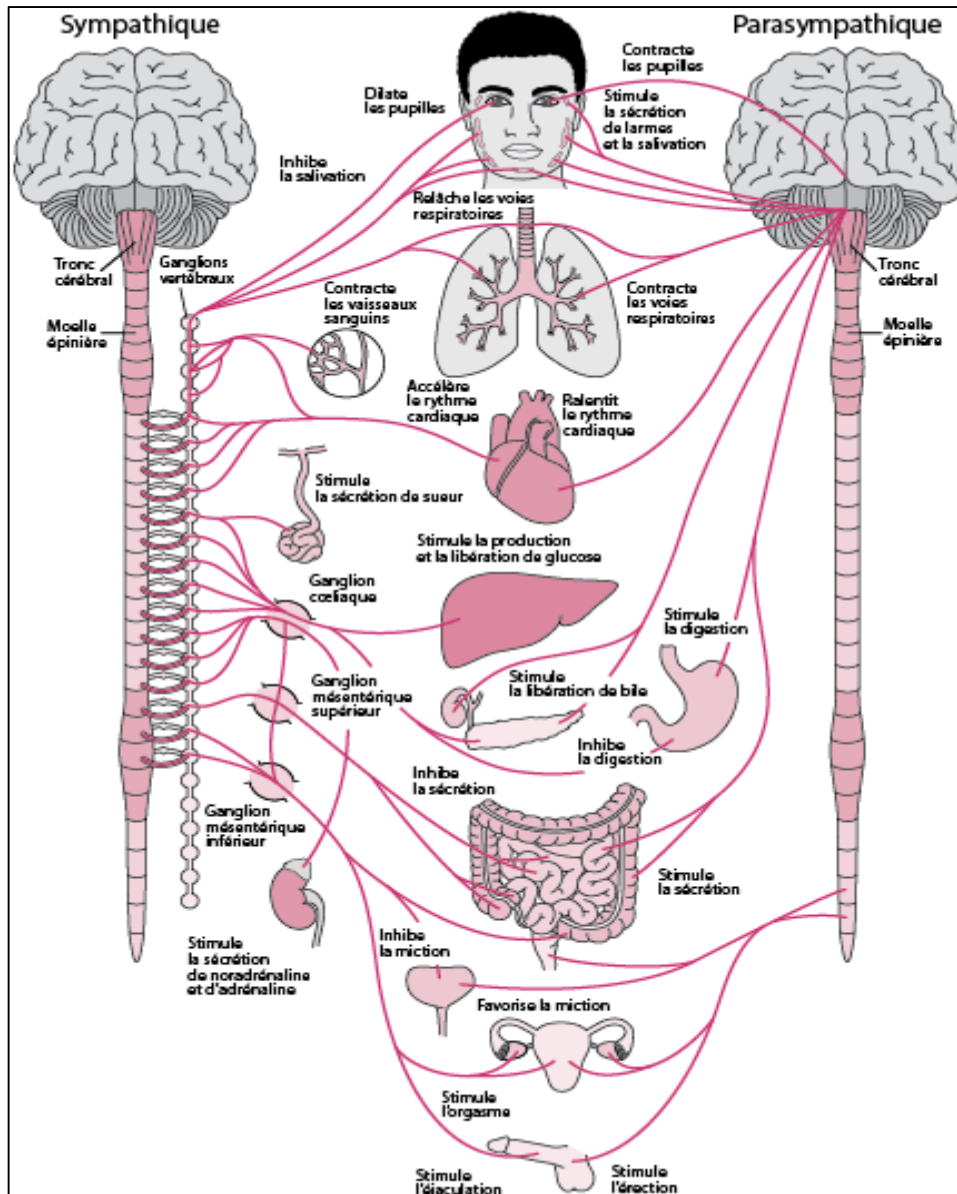


Figure 26 : les systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

2.1.1 Les sympathomimétiques directs

2.1.1.1 Adrénaline

L'adrénaline est une catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. C'est une amine sympathomimétique à action directe, ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques et dont les effets sur les organes cibles sont complexes. C'est le médicament de choix pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort. L'adrénaline a une action vasoconstrictrice par stimulation alpha-adrénergique importante. Elle permet de lutter contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables d'une perte liquidienne intravasculaire et d'une hypotension, symptômes

pharmacotoxiques prépondérants du choc anaphylactique. Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta-adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angio-œdème associés au choc.

L'adrénaline est utilisée dans la prise en charge de :

- arrêts cardiovasculaires,
- chocs,
- chocs anaphylactiques.

En association à l'articaine ou à la mépivacaïne, elle est utilisée dans la prise en charge d'anesthésies en odontostomatologie.

En association à la bupivacaïne, elle est utilisée dans la prise en charge de :

- anesthésies locorégionales,
- analgésies péridurales.

En association à la lidocaïne, elle est utilisée dans la prise en charge de :

- anesthésies en odontostomatologie,
- anesthésies locorégionales,
- infiltrations intra ou péri-articulaires,
- infiltrations sympathiques.

2.1.1.2 Noradrénaline

Ce médicament est une catécholamine naturelle. La noradrénaline a des effets directs sur les récepteurs. Elle augmente le retour veineux via une veinoconstriction. Elle augmente durablement la pression artérielle et redistribue le débit cardiaque vers le cœur et le cerveau. La noradrénaline est l'agent vasoconstricteur utilisé en première ligne chez les patients en choc septique. Cette catécholamine vasoconstrictrice ne doit jamais être utilisée lorsque les résistances vasculaires systémiques sont élevées. Elle restaure en revanche les circulations régionales dans les états septiques avec vasodilatation. Du fait d'intenses propriétés vasoconstrictrices, l'association avec un inotrope puissant (dobutamine) peut être très utile, la noradrénaline étant titrée en fonction des résistances vasculaires et l'agent inotrope en fonction du débit cardiaque.

La noradrénaline est utilisée dans la prise en charge de :

- collapsus,
- hémorragies digestives.

En association à la lidocaïne, ou à la mépivacaïne, la noradrénaline est utilisée dans la prise en charge d'anesthésies en odontostomatologie.

2.1.1.3 Dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur de faible poids moléculaire qui appartient à la famille des catécholamines. C'est un neurotransmetteur neuromodulateur comme la sérotonine et l'acétylcholine. Suivant les doses utilisées, on peut observer trois types d'effets de la dopamine :

A faibles doses ($< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), son action est dopaminergique :

- action inotrope positive;
- accroissement des débits sanguins rénal, mésentérique et coronaire ;
- rétablissement ou augmentation de la diurèse et de l'excrétion sodée ;

A doses moyennes (entre 5 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), un effet β -stimulant s'ajoute aux effets dopaminergiques :

- action inotrope positive (sans effet important sur la fréquence ni le rythme cardiaque) avec augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances périphériques totales ;
- réduction des résistances périphériques totales (vasodilatation artériolaire) ;

A doses fortes ($> 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la dopamine possède un effet α -stimulant :

- élévation des résistances périphériques ;
- augmentation de la pression artérielle (PA), diminution de la différentielle et diminution de la diurèse.

A dose faible ou moyenne, la dopamine entraîne une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la force contractile du myocarde, sans tachycardie. A forte dose, la tachycardie, l'élévation de la PA, l'effet inotrope positif déterminent une augmentation de la consommation myocardique d'oxygène non compensée par une élévation du débit coronaire.

La dopamine est utilisée dans la prise en charge de bas débits cardiaques.

2.1.1.4 Isoprénaline

Amine sympathomimétique sans effet alpha-adrénergique, ayant un très puissant effet bêta-1 adrénergique à l'origine d'un effet inotrope positif majeur. C'est un traitement possible de l'intoxication par bêta-bloquants par action compétitive au niveau des récepteurs bêta. Action immédiate par voie intraveineuse, élimination urinaire. L'isoprénaline est un β stimulant. Au niveau cardiaque, l'effet β_1 provoque :

- une augmentation de la fréquence cardiaque ;

- une amélioration de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire par action directe sur le tissu nodal ;
- une augmentation de la force contractile du myocarde ;
- une diminution du seuil d'excitabilité myocardique ;
- une augmentation du débit systolique, du débit cardiaque et de la consommation myocardique d'oxygène.

En périphérie, l'effet β_2 provoque :

- une vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire entraînant une baisse de la post-charge ;
- une bronchodilatation.

L'isoprénaline est utilisé dans la prise en charge de :

- arrêts cardiaques,
- bas débits cardiaques,
- maladies du sinus auriculaire,
- maladies de Stroke-Adams,
- torsades de pointes.

2.1.1.5 Dobutamine

La dobutamine est un agent inotrope dont l'activité primaire résulte d'une stimulation des récepteurs adrénergiques cardiaques. Les effets sur la fréquence cardiaque, la conduction intra-cardiaque et la pression artérielle sont modérés et inférieurs à ceux observés après une dose équipotente d'isoprénaline. La faible incidence d'élévation de la pression artérielle est liée à la compensation de l'augmentation du débit cardiaque par la baisse concomitante des résistances vasculaires périphériques.

A la différence de celle de la dopamine, l'action de la dobutamine n'est pas liée à la libération endogène de noradrénaline et ne dépend donc pas des réserves cardiaques de ce médiateur. Chez l'homme, la dobutamine augmente le volume d'éjection et le débit cardiaque tandis qu'il diminue les pressions de remplissage ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. La courbe de la fonction ventriculaire est déviée vers le haut et à gauche, ce qui reflète une augmentation de la contractilité myocardique. Chez l'animal, la dobutamine diminue la vasoconstriction hypoxique pulmonaire, entraînant une perfusion accrue dans les zones faiblement ventilées.

La dobutamine n'agit pas sur les récepteurs dopaminergiques. De ce fait, elle ne dilate pas sélectivement les vaisseaux rénaux ou splanchniques. Elle peut cependant améliorer le débit

sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, le débit urinaire et l'excrétion sodique, en augmentant le débit cardiaque et en provoquant une vasodilatation non sélective. Une facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire a été observée pendant l'administration de la dobutamine lors d'études électro-physiologiques chez l'homme et lors de fibrillation ou de flutter auriculaire chez des malades.

Au cours des études expérimentales et cliniques, l'administration de la dobutamine n'a pas ou peu augmenté la consommation d'oxygène par le myocarde sauf dans les cas où la fréquence cardiaque, ou la pression artérielle, ou les deux à la fois, avaient augmenté.

La dobutamine est utilisée dans la prise en charge de :

- ✓ bas débit cardiaques,
- ✓ explorations fonctionnelles cardiovasculaires.

2.1.1.6 Phényléphrine

C'est un agent adrénérgique synthétique non catécholaminérgique. L'effet est direct sur les récepteurs. La phényléphrine a un effet antiarythmique sur les troubles rythmiques auriculaires par action quinidine-like. Elle s'administre par voie intraveineuse mais les voies intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. Il n'y a pas d'effet inotrope positif. La phényléphrine augmente le travail cardiaque par augmentation de la postcharge. Elle diminue possiblement la perfusion du rein et du système splanchnique. Une tachyphylaxie modérée est fréquente.

La phényléphrine est utilisée pour traiter les hypotensions avec baisse des résistances vasculaires systémiques. Ceci est observé lors du choc septique, d'anesthésies locorégionale ou générale, de surdosage en agents vasodilatateurs. C'est le produit de choix chez les coronariens et les sujets présentant une sténose aortique. Par voie injectable, la phényléphrine est un puissant vasoconstricteur agissant par stimulation quasi exclusive des récepteurs alpha 1 adrénérgiques. Cette vasoconstriction artérielle s'accompagne également d'une vasoconstriction veineuse. Elle entraîne une augmentation de la pression artérielle, et une bradycardie réflexe. La puissante vasoconstriction artérielle provoque une augmentation des résistances à l'éjection ventriculaire (augmentation de la post-charge), entraînant une diminution du débit cardiaque, peu marquée chez le sujet sain, mais pouvant être responsable d'une aggravation en cas d'insuffisance cardiaque pré-existante.

Par voie ophtalmique, aux concentrations supérieures à 5 %, la phényléphrine est un mydriatique puissant, résistant à l'ouverture de la chambre antérieure, mais de durée d'action limitée et sans effet cycloplégique notable.

Par voie nasale ou orale, la phényléphrine est un sympathomimétique, décongestionnant.

Par voie injectable, la phényléphrine est utilisée dans la prise en charge de :

- hypotensions au cours de l'anesthésie,
- lipothymies.

Par voie ophtalmique, seule ou en association au gluconate de chlorhexidine, ou au tropicamide, la phényléphrine est utilisée dans la prise en charge de mydriases (à visée diagnostique, thérapeutique ou pré-opératoire).

Par voie orale, en association au biclotymol et à la chlorphénamine, la phényléphrine est utilisée dans la prise en charge de rhinopharyngites aiguës.

Par voie nasale, en association au benzalkonium, la phényléphrine est utilisée dans la prise en charge d'états congestifs nasaux aigus.

2.1.2 Les Sympathomimétiques Indirects

Les sympathomimétiques indirectes sont des substances qui activent le système sympathique (catécholaminergique) en agissant sur différents mécanismes neuronaux. Trois mécanismes sont particulièrement mis en action dans ce cas.

- ✓ **Augmentation de la synthèse** : Celle se fait principalement par l'apport du précurseur, ce qui entraîne une activation de la machinerie enzymatique neuronale en vue de la synthèse du neurotransmetteur. C'est le cas de la L-Dopa dont l'usage est actuellement réservé à la maladie de Parkinson (voir chapitre les antiparkinsoniens).
- ✓ **Augmentation de la libération** Plusieurs mécanismes peuvent conduire à la libération du neurotransmetteur et conduire à une action sympathomimétique indirecte.

Le cas le plus simple est celui de la libération pharmacologique du médiateur à partir du stock neuronal. On peut recourir à des molécules comme l'amphétamine, l'éphédrine ou la tyramine. Toutefois, l'action de ces substances n'a d'importance que si les stocks catécholaminergiques sont importants, d'où le rôle très peu probable dans des pathologies dont l'étiologie est basée sur une baisse importante du contenu neuronal en monoamines. Une autre possibilité réside dans l'inhibition du rétrocontrôle négatif, normalement induit par les catécholamines sur leur propre neurone. En effet, un des mécanismes permettant au neurone de réduire sa propre synthèse et la libération de son médiateur est la stimulation des neurones présynaptiques α_2 par le médiateur une fois libéré. Dans ce contexte, le blocage de ces mêmes récepteurs α_2 par des substances comme la yohimbine ou la phentolamine a pour résultat de s'opposer à la stimulation des récepteurs α_2 -pré-synaptiques et d'entraîner une augmentation de la synthèse et la libération des catécholamines.

- ✓ Diminution de l'inactivation La diminution de l'inactivation catécholaminergique a pour objectif d'augmenter l'activité du médiateur au niveau des récepteurs post-synaptiques et donc de l'activité biologique de tout le système. Elle peut être obtenue de différentes manières et en particulier par :
 - L'inhibition du recaptage, avec des molécules type imipramine.
 - L'inhibition de la dégradation enzymatique qui consiste à protéger le médiateur catécholaminergique du catabolisme par les enzymes situées dans la terminaison synaptique (la monoamine oxydase ou MAO) ou dans la cellule post-synaptique (Cathéchol-O-MethylTransférase, COMT). Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs de la MAO (IMAO) sont les plus utilisés.

2.2 Sympatholytiques ou adrénolytique

Ce sont des substances capables de diminuer ou de supprimer les effets des catécholamines.

Comme dans le cas des sympathomimétiques, on distingue :

- ✓ Les sympatholytiques directs qui agissent par occupation des récepteurs post-synaptiques adrénergiques. Ils s'opposent donc à l'action des catécholamines sur leurs récepteurs et réduisent ou abolissent leurs effets biologiques.
- ✓ Les sympatholytiques indirects exercent leurs effets par l'action sur les mécanismes internes du fonctionnement neuronal et donc la diminution de la quantité de CA au niveau des récepteurs.

Les sympatholytiques inhibent le fonctionnement du système nerveux végétatif dans sa partie sympathique (stimulatrice de l'organisme). Les principaux produits de ce type sont les alphabloquants, qui se fixent sur les récepteurs alpha des cellules du système sympathique, et les bêtabloquants, qui se fixent sur les récepteurs bêta des cellules. Ils empêchent ainsi les cellules d'être activées par la voie naturelle.

2.2.1 Alphabloquant

Les alpha-bloquants sont des antagonistes compétitifs des effets alpha-1 adrénergiques des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine). Ce sont des antihypertenseurs, antiadrénergiques périphériques qui :

- ✓ Bloquent les récepteurs alpha-1 adrénergiques périphériques post-synaptiques au niveau des artérioles et des veines
- ✓ Bloquent les récepteurs alpha-1 adrénergiques centrales avec réduction du tonus sympathique et de la pression artérielle

- L'urapidil est aussi un agoniste des récepteurs 5HT_{1A} sérotoninergiques pré-synaptiques, bloquant la libération et l'action vasoconstrictrice de sérotonine

Chez l'hypertendu, ces effets se traduisent rapidement par une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus, en position debout, au repos et à l'effort sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque, phénomène souvent observé avec les autres vasodilatateurs. La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances périphériques totales (par exemple au niveau rénal où le débit augmente) sans modification du débit cardiaque.

2.2.2 Bétabloquants

Les béta-bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques, d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. Leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dépendent de la molécule considérée, et constituent des critères de sélection. Ainsi, le choix d'un β -bloquant dépendra de l'importance de sa cardiosélectivité, de l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque, de leur liposolubilité (conditionnement leur franchissement ou non de la barrière hémato-encéphalique) ou encore de ses effets stabilisants de membrane due à l'inhibition de courants ioniques (et donc d'une action anti-arythmique). L'importance du métabolisme hépatique et/ou de l'élimination rénale est variable d'une molécule à l'autre et constitue aussi un critère de choix d'un β -bloquant pour un patient donné.

Les β -bloquants sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement des coronaropathies (angor stable, syndromes coronaires aigus). Ces 2 indications reposent sur leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. Ils sont associés à une diminution du débit et du travail cardiaques, ce qui diminue les besoins myocardiques en oxygène, bénéfiques dans la maladie coronarienne, et sont également associés à une diminution de la pression artérielle.

Certains β -bloquants (carvédilol, bisoprolol, métoprolol LP, nébivolol) ont une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique chronique stable. Leur efficacité dans cette indication semble liée à une action sur le remodelage myocardique délétère induit, en particulier, par une activation neurohormonale excessive.

3. Système parasympathique

Le système nerveux parasympathique est responsable des fonctions involontaires de l'organisme, destiné à tempérer les fonctions neurologiques inconscientes du corps. L'action du système nerveux parasympathique s'oppose à celle du système sympathique en

s'occupant de ralentir les fonctions de l'organisme dans un objectif d'économiser de l'énergie. Il utilise l'acétylcholine et est responsable d'abaisser le rythme cardiaque et la tension artérielle par vasodilatation ou entraîne une bronchoconstriction. En revanche, il facilite la digestion en augmentant les sécrétions salivaires, gastriques et intestinales, et stimule l'appétit sexuel. Les fibres nerveuses du système parasympathique prennent leur origine dans les parties crâniennes (nerfs III, VII, IX et X) et sacrées de la moelle épinière.

3.1 Récepteurs parasympathiques

Comme dans les autres systèmes de neurotransmission, la synthèse de l'Ach se fait le long de la fibre cholinergique à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A et d'une enzyme, la choline acétyltransférase. L'Ach synthétisée est ensuite stockée dans des vésicules au niveau de la terminaison synaptique. On distingue deux pools d'Ach, l'un est directement libérable en présence d'un potentiel d'action et l'autre, de réserve. Une fois libérée, l'Ach peut se fixer sur de nombreux récepteurs cholinergiques, répartis sur les effecteurs du système.

3.1.1 Récepteur muscarinique

Plusieurs propriétés pharmacologiques permettent de caractériser l'activité muscarinique ; les effets tensionnels, l'effet cardioinhibiteur, l'action sur le tonus des muscles lisses isolés, l'accroissement du flux salivaire et le myosis

Le récepteur muscarinique est un récepteur métabotrope qui lie l'acétylcholine libérée dans le milieu extracellulaire. Les récepteurs muscariniques présentent 5 sous-types : M1, M2, M3, M4 et M5.

Cette liaison entraîne soit une inhibition de l'adénylate cyclase, ce qui diminue la concentration intracellulaire en AMP cyclique, soit une activation de la phospholipase C (PLC), provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). Ces deux seconds messagers activent ou inhibent plusieurs voies métaboliques, qui peuvent activer des canaux ioniques et influencer le potentiel de membrane. Dans les poumons, ce mécanisme sous le contrôle du système parasympathique provoque une bronchoconstriction qui peut être à l'origine de crise d'asthme. Il tient son nom de son agoniste, la muscarine. Les récepteurs muscariniques ouvrent aussi les canaux potassiques.

3.1.2 Récepteur nicotinique

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est un récepteur ionotrope perméable aux ions sodium ainsi qu'aux ions potassium (canal cationique non spécifique), sensible à l'acétylcholine. Il tient son nom de l'un de ses agonistes, la nicotine, par opposition aux

récepteurs muscariniques (récepteurs métabotropes). Il fait partie de la super-famille des récepteurs-canaux nicotinoïdes.

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est également préférentiellement situé sur la plaque motrice, dans le cadre de la transmission des influx nerveux moteurs. L'acétylcholine peut également se fixer sur des récepteurs muscariniques, notamment au niveau du cœur. Elle y joue un rôle d'inhibiteur afin de ralentir le rythme cardiaque par modifications au niveau du nœud sinusal. En effet, sa fixation active une protéine GK qui activera à son tour une protéine canal potassique. L'augmentation de la concentration des ions potassium entraîne une hyperpolarisation permettant l'inhibition et le ralentissement de la fréquence cardiaque.

3.2 Les Parasympathomimétiques

Les Parasympathomimétiques sont des substances (médicaments) dont les propriétés imitent la stimulation du système nerveux parasympathique. Ils causent, au niveau des récepteurs nicotiniques et muscariniques du système nerveux, des effets identiques à ceux produits par l'acétylcholine. Leurs utilisations thérapeutiques dépendent de leur mécanisme muscarinique et nicotinique.

3.2.1 Récepteurs et localisations :

➤ Muscariniques : (Récepteur lié à la Protéine G)

- 1- SNC
- 2- Myocarde et muscles lisses

➤ Nicotiniques : (Canal ionique)

- 1- Ganglions autonomes
- 2- M.E
- 3- Plaque motrice

3.2.2 Les Parasympathomimétiques directs

Il s'agit des substances ayant une action directe sur les récepteurs cholinergiques (muscariniques, nicotiniques). Il faut rappeler que l'Ach est très peu utilisée à cause de sa dégradation rapide par l'acétylcholine estérase

3.2.2.1 Dérivés de la Choline

Ce sont des esters ou éthers de la choline :

- ##### ➤ La méthacholine
- est semblable à une substance produite naturellement dans l'organisme qui cause le rétrécissement des voies respiratoires chez les personnes atteintes d'asthme. La méthacholine agit comme un agoniste non sélectif des récepteurs

muscariniques pour stimuler le système nerveux parasympathique. Elle est le plus couramment utilisée pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique, en utilisant le test de provocation bronchique. Grâce à ce test, le médicament provoque la bronchoconstriction, et les personnes atteintes de l'hyperréactivité des voies respiratoires préexistantes, comme les asthmatiques, réagissent à des doses plus faibles de médicaments.

- **Le carbacholine** est un agent parasympathomimétique, qui induit un myosis par une action cholinergique sur les terminaisons du neurone moteur du sphincter irien. Les agents cholinergiques puissants produisent une constriction de l'iris et du corps ciliaire conduisant à une diminution de la pression intra-oculaire.
- **Le béthanéchol** est un agoniste cholinergique, breveté en 1943, pour le traitement de la rétention urinaire. Le béthanéchol est un carbamate de choline parasympathomimétique qui stimule sélectivement les récepteurs muscariniques sans aucun effet sur les récepteurs nicotiniques.

3.2.2.2 Les alcaloïdes (La pilocarpine)

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles de jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius* Lemaire ou *Pilocarpus microphyllus*), de la famille des rutacées. Est une substance à action parasympathomimétique directe. Elle est considérée comme étant sélective des récepteurs muscariniques, notamment des récepteurs M3.

En usage ophtalmique, elle est utilisée contre le glaucome. La pilocarpine abaisse la pression intra-oculaire par augmentation de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse et par diminution du débit sécrétoire ciliaire. Elle agit sur l'accommodation et sur la profondeur de la chambre antérieure de l'œil (réduction par relâchement de la zonule et déplacement en avant du cristallin).

La pilocarpine est utilisée pour combattre l'hyposialie (manque de salivation). On peut l'utiliser comme traitement oral de la xérostomie iatrogène, à la suite de radiothérapie dans la région du cou, dans la mesure où il reste du parenchyme fonctionnel (sinon, il faut se contenter de substituts salivaires). La pilocarpine est également utilisée pour pallier le manque de salive dans le Syndrome de Gougerot-Sjögren. Son utilisation se retrouve également dans le cadre du traitement des lithiases salivaires mineures afin d'entraîner l'expulsion du calcul.

3.2.3 Les parasymphomimétiques indirects

3.2.3.1 Les anticholinestérasiques

L'acétylcholine étant détruite par les cholinestérasés, l'inhibition de ces dernières conduit à une élévation de la concentration d'acétylcholine. Si cette élévation reste modérée, elle peut avoir des effets bénéfiques. Par contre, une trop grande accumulation d'acétylcholine est toxique.

Les inhibiteurs des cholinestérasés sont appelés anticholinestérasiques et sont classés, en fonction de leur intensité et de leur durée d'action et par là-même de leur toxicité, en inhibiteurs réversibles et irréversibles.

Chez l'homme, l'inhibition des cholinestérasés a pour conséquence l'apparition d'effets muscariniques et nicotiniqúes. Les effets seront à prédominance centrale ou périphérique selon que l'inhibiteur pénètre ou non dans le système nerveux central.

➤ Inhibiteurs réversibles

Les inhibiteurs réversibles, qui inhibent l'enzyme d'une manière transitoire, tant que leur concentration est suffisante, sont utilisés en thérapeutique et, pour la plupart d'entre eux, connus depuis longtemps.

1- Physostigmine ou Esérine

- ✓ La physostigmine ou ésérine est un alcaloïde isolé de la fève de calabar, qui donne essentiellement des effets muscariniques et traverse la barrière hémato-encéphalique.
- ✓ Elle augmente le péristaltisme gastrique et intestinal et favorise la bronchoconstriction et la contraction des uretères.
- ✓ Elle augmente les sécrétions bronchiques et digestives (gastrique, intestinale, salivaire), ainsi que la sécrétion lacrymale.
- ✓ Son action cardiovasculaire est complexe mais, en général, elle a une action muscarinique : bradycardie et diminution de la force des contractions cardiaques.
- ✓ L'ésérine provoque un myosis, un spasme de l'accommodation, une chute de la pression intra-oculaire, une hyperhémie de la conjonctive et une lacrymation.
- ✓ D'une manière générale, l'ésérine favorise la transmission neuromusculaire, ce qui se traduit par l'apparition de fasciculations. Car, outre son action indirecte par inhibition des cholinestérasés, elle stimule directement les récepteurs nicotiniqúes.

2- Néostigmine

La néostigmine, mieux tolérée que l'ésérine, agit moins sur l'œil, l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, mais se montre plus active sur le tube digestif et la vessie.

La néostigmine s'utilise dans le traitement de l'atonie postopératoire (intestin, vessie), et de la myasthénie, à dose élevée, associée ou non à l'atropine neuromusculaires. Elle n'a pas d'action sur l'utérus.

3- Médicaments contre la maladie d'Alzheimer : (donezépil, rivastigmine et galanthamine)

➤ Inhibiteurs irréversibles

Ces inhibiteurs des cholinestérases, en se fixant aux enzymes par liaison covalente, les inhibent irréversiblement. Ce sont des organophosphorés qui, en raison de leur toxicité, ne sont qu'exceptionnellement utilisés en thérapeutique. Un des moins toxiques parmi plus de 50 000 dérivés qui ont été préparés, le diisopropyle fluorophosphate ou D.F.P., a été essayé dans le traitement de la myasthénie, de l'iléus paralytique et, sous forme de collyre, du glaucome. Il a été à l'origine d'intoxications et n'est plus commercialisé.

L'écothiopate, organophosphoré soufré, a été utilisé en thérapeutique sous forme de collyre, dans le traitement du glaucome. Il a une très longue durée d'action et son utilisation devait être très espacée (d'une fois par jour à deux fois par semaine).

Le malathion est le produit actif de certaines préparations destinées au traitement des pédiculoses du cuir chevelu (poux). Lorsqu'il est appliqué strictement sur les cheveux, le cuir chevelu étant intact, on n'observe pas d'effets généraux.

3.3 Les parasympatholytiques

Les parasympatholytiques s'opposent à l'action de l'Ach au niveau des effecteurs (récepteurs muscariniques). L'atropine et les atropiniques en sont des exemples.

Les parasympatholytiques sont des substances douées d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs muscariniques, qu'ils bloquent. Ce sont des antagonistes de compétition de l'Ach. Ils peuvent être divisés en deux : Les antimuscariniques : Ceux qui bloquent

- Les récepteurs nicotiniques N1 sont appelés ganglioplégiques
- Les récepteurs nicotiniques N2 sont appelés Curares

3.3.1 Parasymphatholytiques naturels (Alcaloïdes)

Ce sont des alcaloïdes des plantes de la famille des Solanacées : belladone, jusquiame noire, datura stramoine, morelle noire. Les principaux alcaloïdes sont l'atropine (Atropa belladonna), l'hyosciamine (Hyosciamus niger) et la scopolamine (D. inoxia)

3.3.1.1 L'atropine

L'atropine est un inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques muscariniques. Son action se traduit par une diminution du tonus parasympathique. L'atropine se fixe de façon compétitive aux récepteurs muscariniques de l'Ach. Elle a une action centrale et périphérique. Son action dure près de 4H sauf si en application locale sur les yeux (jours).

L'atropine est indiquée en :

- Cardiologie, dans les troubles du rythme, bradycardie sinusale excessive, blocs auriculo-ventriculaires.
- Pneumologie, comme bronchodilatateur et asséchant (asthme)
- Ophtalmologie (collyres), comme mydriatique pour l'examen du fond d'œil, dans les iritis, iridocyclites, choroïdites, kératites
- Antidote dans les intoxications par les organophosphorés.

3.3.2 Parasymphatholytiques de synthèse (Atropiniques)

Leur structure chimique est très variée et souvent très éloignée de celle des alcaloïdes. On leur donne souvent le nom d'« atropiniques ». Elles sont indiquées dans le traitement de :

- Colique nephretique
- Disménorrhées
- Côlon irritable
- colique hépatique
- Asthme
- Maladie de parkinson

3.3.3 Ganglioplégiques

Ce sont des antagonistes de l'Acétylcholine au niveau des récepteurs N1.

- Au niveau vasculaire si le sympathique est dominant il y a vasodilatation de retour suivie de rétention
- Au niveau du cœur : tachycardie
- Au niveau de l'œil : Mydriase par suite de la baisse de la tension oculaire
- Diminution de la sécrétion au niveau gastrique
- Rétention urinaire

Les Ganglioplégiques sont indiqués dans les :

- Trouble circulatoire périphérique
- Spasme vasculaire
- HTA
- Ulcère
- Colique
- Preanesthésie

3.3.4 Curares

Substances capables de bloquer la transmission de l'influx nerveux au niveau des récepteurs de la plaque motrice du muscle strié. Elles provoquent ainsi une paralysie musculaire sans modifier la conduction nerveuse. Elles n'empêchent pas la contraction musculaire par stimulation directe.

Deux familles de curares

- non dépolarisants (pachycurares ou vrais curares)
- dépolarisants (leptocurares ou pseudocurares)

Leur mode d'action diffère sur la conséquence de leur fixation sur les récepteurs nicotiques.

3.3.4.1 Pachycurares

Ce sont des curares non dépolarisants, curarimimétiques ou curares vrais ou curares acétylcholino-compétitifs. Les curares non dépolarisants ne provoquent aucune contraction musculaire. Y Sont en compétition avec l'acétylcholine. La fixation à une seule des deux protéines suffit à empêcher l'ouverture du canal associé. Il faut obtenir au minimum 75% d'unités motrices bloquées pour empêcher le mouvement. Y Bloquent des récepteurs présynaptiques gênant ainsi la synthèse d'acétylcholine.

Actions pharmacologiques

- La fixation sur N2 entraîne
- Chute du tonus musculaire avec hypotension ou hypotonie
- Paralysie musculaire à forte dose
- Inhibition de la transmission musculaire avec comme résultat une relaxation musculaire

3.3.4.2 Leptocurares ou pseudo curares

Ce sont les acétylcholinomimétiques ont une affinité et une efficacité pour les récepteurs nicotiques musculaires de l'Ach au niveau des protéines α provoquant l'ouverture de leur canal ionique, entraînant ainsi une dépolarisation et des fasciculations musculaires. Une stimulation des récepteurs et la dépolarisation de la membrane postsynaptique. Leur durée

d'action est longue et la membrane reste dépolarisée donc inexcitable (bloc par dépolarisation)

Les curares dépolarisants :

- Stimulent les récepteurs préjonctionnels
- Stimulent directement les récepteurs nicotiques: en provoquant le potentiel d'action et la contraction musculaire de tous les muscles striés, ils provoquent la fasciculation peu après leur injection
- Restent fixés à ces récepteurs durant plusieurs minutes
- Allongent par conséquent la période réfractaire

II. Système cardiovasculaire et rénale

1. Introduction

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (chiffres 2015). Plus des trois quarts des décès liés aux maladies cardiovasculaires interviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Il est possible de prévenir la plupart des maladies cardiovasculaires en s'attaquant aux facteurs de risque comportementaux – tabagisme, mauvaise alimentation et obésité, sédentarité et utilisation nocive de l'alcool – à l'aide de stratégies à l'échelle de la population. Les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires (du fait de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque comme l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie ou une maladie déjà installée) nécessitent une détection précoce et une prise en charge comprenant soutien psychologique et médicaments, selon les besoins.

2. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent :

- Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- Les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau)
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes)
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque
- Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance)
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons).

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots.

3. Principaux médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les pathologies cardiovasculaires et rénales

3.1 Les Bêtabloquants

Un bêta-bloquant est un médicament utilisé en cardiologie qui bloque l'action des neurotransmetteurs du système adrénergique comme par exemple l'adrénaline. Cette classe médicamenteuse est notamment utilisée pour la régulation des rythmes cardiaques anormaux.

Les bêtabloquants permettent de réduire la fréquence cardiaque et la pression artérielle ce qui participe à réduire la charge de travail du cœur. Ils sont utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies cardiovasculaires : infarctus du myocarde, angine de poitrine, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et arythmie

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs, spécifiques et réversibles des récepteurs bêtaadrénergiques. Ils sont considérés comme des inhibiteurs des effets de la noradrénaline. Ils bloquent, soit de manière sélective les récepteurs β_1 , soit non sélectivement les récepteurs β_1 et β_2 , la plupart étant inactifs sur les récepteurs β_3 .

3.1.1 Mécanismes d'action

3.1.1.1 Effets cardiaques

Le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques induit :

- Une diminution de la contractilité : effet inotrope négatif.
- Une diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet chronotrope négatif.

Il en résulte une diminution du débit cardiaque, et par conséquent une diminution de la pression artérielle.

- Un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire par blocage des récepteurs β -adrénergiques du nœud auriculo-ventriculaire : effet dromotrope négatif.
- Une diminution de l'excitabilité cardiaque : effet bathmotrope négatif.

3.1.1.2 Effets vasculaires

L'inhibition de la stimulation β_2 -adrénergique du muscle lisse vasculaire augmente le tonus vasculaire, car il n'est plus contrôlé que par le tonus α_1 -adrénergique. Cet effet est également soutenu par une hyperstimulation sympathique en réponse à la diminution du débit cardiaque. C'est pourquoi les résistances vasculaires augmentent en début de traitement par β -bloquants, ce qui peut entraîner une vasoconstriction ressentie par les patients qui peuvent se plaindre de "mains froides" et de fatigue musculaire. Cet effet est généralement transitoire, l'administration chronique de β -bloquants entraîne une diminution des résistances, ce qui est probablement associé à une diminution des concentrations d'angiotensine circulante.

L'utilisation de β -bloquants possédant une activité sympathomimétique intrinsèque, par maintien d'une stimulation β_2 -adrénergique, permet de réduire cette augmentation des résistances périphériques. Par ailleurs, plus un agent β -bloquant est cardiosélectif, plus ses effets vasculaires diminuent.

3.1.1.3 Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

L'administration de β -bloquants provoque une diminution de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires rénales, par conséquent une diminution de l'activité rénine plasmatique et une réduction des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatiques. Ces effets participent à l'action antihypertensive des β -bloquants.

3.1.1.4 Pharmacocinétique

Après l'administration orale et l'absorption digestive a lieu une métabolisation hépatique qui varie selon les bêtabloquants de 0 à 100 %. La liaison aux protéines plasmatiques est également très variable, allant de 30 % pour le propranolol à 100 % pour le sotalol.

La demi-vie biologique est également très variable, la durée de l'effet bêtabloquant étant toujours supérieure à la demi-vie biologique. On peut distinguer :

- Les bêtabloquants lipophiles hautement métabolisés à demi-vie courte (ex. : propranolol ou métoprolol). Ils franchissent la barrière cérebroméningée (d'où parfois des insomnies et des cauchemars). Pour les bêtabloquants fortement métabolisés, l'effet de premier passage hépatique est important et réduit fortement la biodisponibilité. Leur élimination est surtout biliaire ;
- les bêtabloquants hydrophiles peu métabolisés à demi-vie longue, avec une biodisponibilité élevée (ex. : nadolol ou aténolol). Leur élimination est surtout rénale ;

- les autres bêtabloquants sont intermédiaires, entre lipo et hydrosolubles. La grande majorité des bêtabloquants sont métabolisés par le cytochrome CYP2D6. L'activité du CYP2D6 détermine la biodisponibilité, la demi-vie et la vitesse d'élimination.

3.1.1.5 Pharmacodynamie

- Traitement de l'hypertension artérielle : l'efficacité des β -bloquants repose sur leurs effets cardiaques (inotrope et chronotrope négatifs) et rénaux (diminution de la rénine plasmatique).
- Traitement prophylactique des crises angineuses (traitement de référence de l'angor d'effort stable) et traitement chronique préventif des accidents après infarctus du myocarde. Leur efficacité repose sur les effets inotropes et chronotropes négatifs qui entraînent une diminution du travail cardiaque et donc des besoins myocardiques en oxygène.
- Traitements de l'insuffisance cardiaque systolique chronique : bien qu'on n'en connaisse pas exactement les mécanismes d'action, ces effets semblent liés à une diminution du débit cardiaque et une diminution du remodelage myocardique par inhibition des effets mitogéniques des catécholamines.

3.2 Les diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments relativement anciens mais encore très utilisés aujourd'hui, dans des affections cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou certains œdèmes. Il existe plusieurs classes de diurétiques présentant des propriétés différentes et indiqués plus spécifiquement dans certaines pathologies, mais ils ont tous en commun de bloquer des transporteurs rénaux impliqués dans la réabsorption du sodium. Généralement, le recours à un diurétique se fait en association avec d'autres médicaments, au sein de stratégies thérapeutiques bien définies.

3.2.1 Classification des diurétiques

Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action (figure 27).

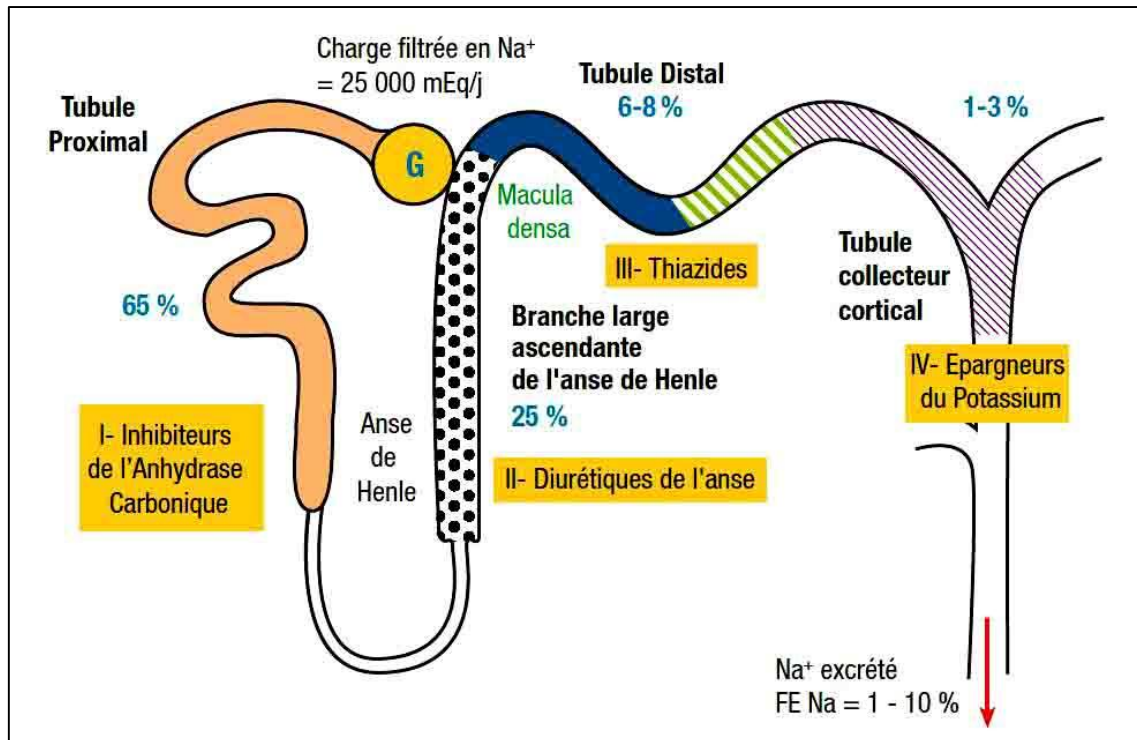


Figure 27 : Sites d'action des diurétiques

3.2.1.1 Diurétiques de l'anse

Furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurelix®) ; ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle. L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henle est médiée par un co-transporteur Na-K-2Cl situé sur la membrane apicale de la cellule. L'énergie pour ce transfert est fournie par le gradient électrochimique favorable de sodium (faible concentration intracellulaire, électronégativité de la cellule).

Les diurétiques de l'anse inhibent directement la réabsorption de Na, K, Cl par compétition avec le site Cl du co-transporteur. Ils permettent ainsi une excrétion de 20 à 25 % de la quantité de Na filtré (= fraction d'excrétion du Na).

Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du calcium (l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du calcium).

3.2.1.2 Les diurétiques thiazidiques

Ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés : hydrochlorothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), indapamide (Fludex®). Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution. Les diurétiques thiazidiques inhibent directement la réabsorption de NaCl par compétition avec

le site Cl^- du co-transporteur au niveau du Tube Contourné Distal. Ils stimulent indirectement la réabsorption de calcium (augmentation de la réabsorption tubulaire proximale parallèle à celle du Na^+)

3.2.1.3 Les diurétiques distaux (épargneurs de potassium)

Ils interviennent au niveau de la cellule principale dans le tube collecteur cortical. L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un canal épithélial sodique (ENaC) sur la membrane apicale. L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na. Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe NaK-ATPase dépendante sur la membrane basolatérale. L'aldostérone augmente le nombre de canaux sodés et de pompes Na K-ATPase dépendantes.

Parmi les diurétiques épargnant le K, on distingue :

- l'amiloride qui bloque directement le canal épithélial sodique ;
- les antialdostérones (spironolactone et éplérénone) qui s'oppose à l'action de l'aldostérone en entrant en compétition avec le récepteur intra-cytosolique aux minéralocorticoïdes.

L'effet natriurétique de ces substances est faible, entraînant une excrétion de 1 à 3 % du sodium filtré. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K.

3.2.1.4 Les diurétiques proximaux

Ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA

3.3 Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium ou bloqueurs des canaux calciques (BCC) sont des molécules de natures chimiques diverses mais essentiellement d'origine pyridinique. Ils sont indiqués dans le traitement de troubles cardiaques divers tels que l'angine de poitrine, les arythmies, l'hypertension artérielle. Les inhibiteurs calciques peuvent être divisé en deux groupes : d'une part es dihydropyridines (DHP), dont l'effet est principalement vasculaire à dose thérapeutique, et d'autre par le vérapamil et le diltiazem qui ont des effets vasculaires et cardiaques. Ces médicaments sont couramment qualifiés « d'inhibiteurs calciques » (parfois de « calcium-bloqueurs » ou d' « antagonistes calciques »), mais le terme « d'inhibiteurs des courants calciques membranaires » est le plus exact. Notons

enfin qu'il existe des différences importantes entre les différentes molécules, à la fois sur leurs indications, leurs effets indésirables et leur profil d'interactions médicamenteuses.

3.3.1 Mode d'action des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs de flux calcique bloquent les canaux calciques de la classe L avec comme cible principale les canaux Ca. En limitant l'entrée de calcium dans les cellules, les inhibiteurs calciques ont plusieurs effets.

3.3.1.1 Effets vasculaires

Vasodilatation générale, à prédominance coronaire ou cérébrale pour certains inhibiteurs. Les inhibiteurs calciques diminuent le tonus artériel. La vasodilatation périphérique est particulièrement marquée avec les DHP, et concerne principalement les artères de résistance. La diminution des résistances vasculaires périphériques entraîne une diminution de la pression artérielle. Cette diminution de la post-charge facilite l'éjection ventriculaire gauche et diminue indirectement la consommation myocardique en O₂. Tous les inhibiteurs calciques diminuent les résistances vasculaires et augmentent le débit sanguin coronaire, augmentant ainsi les apports myocardiques en O₂.

3.3.1.2 Effets cardiaques

- au niveau du tissu nodal : Effet chronotrope négatif suite à un ralentissement de la dépolarisation diastolique lente (réduction de l'automatisme) et à une augmentation de la durée du potentiel d'action;
- au niveau du myocarde : possibilité d'un effet inotrope négatif.

Chaque inhibiteur calcique a, en fonction de son affinité pour certains canaux calciques et pour certains tissus, un effet prédominant auquel correspond une indication thérapeutique préférentielle.

3.3.2 Indications

- Hypertensions artérielle
- Angor et insuffisance coronarienne
- En post-infarctus, en l'absence d'insuffisance cardiaque et si contre-indication aux bêtabloquants (vérapamil uniquement).
- Arythmie
- Syndrome de Raynaud

3.4 Médicaments ciblant le système rénine angiotensine

Le système rénine angiotensine agit en synergie avec le système sympathique dans le contrôle de la pression artérielle. De par son action sur le tonus vasculaire, sur la rétention de sodium

et d'eau, ainsi que par son effet stimulant sur la sécrétion d'aldostérone, le système rénine angiotensine est un des principaux systèmes hypertenseurs de l'organisme.

Les médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine agissent à 3 niveaux. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et augmentent les concentrations de bradykinine. Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA II) sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Récemment ont été développés des inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle, certains étant indiqués dans l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde récent et la néphropathie protéinurique du diabète. Ils diffèrent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, mais comportent tous des effets indésirables communs pouvant être graves, d'où un emploi prudent dans certaines situations à risque.

3.4.1 Mécanismes d'action

3.4.1.1 IEC

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, responsable de l'hydrolyse du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (principal peptide actif) et de la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs.

➤ Au niveau cardiovasculaire

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques. La chute de tension est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé (par un régime hyposodé ou un traitement diurétique).

➤ Au niveau rénal

Les IEC en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule peuvent diminuer la filtration glomérulaire. Cela explique que dans certains cas une insuffisance rénale puisse apparaître après institution d'un traitement par les IEC. Cet effet de réduction de la filtration glomérulaire a été mis à profit pour protéger la fonction rénale et réduire la protéinurie chez certains sujets diabétiques notamment. L'inhibition de la dégradation de la bradykinine par les IEC potentialise leurs effets vasodilatateurs et améliore la fonction endothéliale des artères et artérioles si elle est altérée (comme c'est le cas avec le tabac, les hyperlipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète). Elle est également responsable d'une toux (6% des cas) et d'angio-œdèmes.

➤ **Sartans**

Les sartans sont des antagonistes soit compétitifs soit non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Le blocage AT1 entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par la levée du mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va sur-stimuler les récepteurs AT2, vasodilatateurs dans les conditions physiologiques et protecteurs notamment au niveau cérébrovasculaire.

➤ **Skirens**

Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine, l'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, bloquant ainsi la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et réduisant par conséquent la production d'angiotensine II.

3.4.1.2 Indications

- ✓ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- ✓ Hypertension artérielle.
- ✓ Insuffisance cardiaque congestive
- ✓ Infarctus du myocarde
- ✓ Néphropathie du diabète de type I et de type II

3.5 Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :

- Une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- Une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- Une action antispastique au niveau coronaire ;
- Une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la postcharge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré et postcharge) et à une

augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la postcharge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

3.5.1 Mécanismes d'action

Les dérivés nitrés sont des prodrogues sources de monoxyde d'azote (NO). L'action des dérivés nitrés est donc liée à leur capacité de formation du radical libre NO. Le mécanisme exact de la dénitruration des dérivés nitrés pour libérer du NO reste incertain. Une fois produit, le NO active la guanylate cyclase soluble, augmentant les concentrations intracellulaires de GMPc (figure 28). Dans les cellules musculaires lisses, ceci induit la déphosphorylation des chaînes légères de la myosine et diminue la concentration intracellulaire de calcium, entraînant une relaxation musculaire lisse dans de nombreux tissus. Cette action n'est donc pas spécifique au système vasculaire.

Les propriétés biochimiques des dérivés nitrés sont similaires à celle du monoxyde d'azote endogène.

Les dérivés nitrés sont des prodrogues sources de NO mais n'activent pas les NO-synthases. C'est le cas de la molsidomine qui est une prodrogue donneuse de NO et du nicorandil qui est un ester nitrate du nicotinamide. A titre d'exemple, le nicorandil possède un double mécanisme d'action :

- Il augmente les concentrations de GMP cyclique intracellulaire par la présence d'un radical nitré dans sa structure ;
- Il active l'ouverture des canaux potassiques. Cette activation des canaux potassiques provoque une hyperpolarisation des membranes cellulaires vasculaires entraînant un relâchement des muscles de la paroi artérielle et donc une vasodilatation artérielle. Cette vasodilatation est à l'origine d'une réduction de la post-charge ventriculaire.

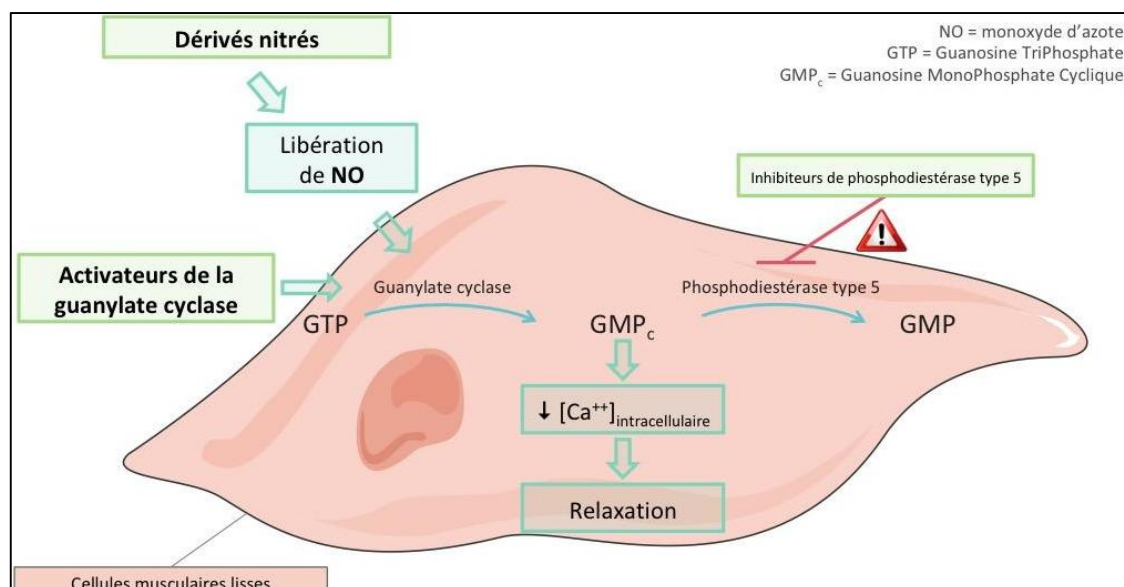


Figure 28 : Mécanisme d'action des dérivés nitrés

3.5.2 Indications

Les dérivés nitrés sont indiqués à titre symptomatique dans différentes situations cliniques :

- ✓ L'angor stable. Les dérivés nitrés sont un traitement symptomatique de la crise d'angine de poitrine.
- ✓ Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST.
- ✓ Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.
- ✓ L'insuffisance cardiaque.

3.6 Les digitaliques

Les digitaliques sont donc des substances d'origine végétale, issues de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*) ou de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*). Ces glycosides cardiaques possèdent un noyau stéroïde commun substitué par un ou plusieurs résidus glycosides en C3, d'où leur autre dénomination (glycosides cardiaques ou glycosides digitaliques). L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque a limité l'intérêt de cette classe thérapeutique qui reste cependant utilisée dans le contrôle du rythme cardiaque de la fibrillation auriculaire. La digoxine est le seul digitalique actuellement utilisé.

3.6.1 Mécanismes d'action

3.6.1.1 Effet inotrope positif

Les digitaliques sont de puissants et très sélectifs inhibiteurs du transport transmembranaire actif assuré par la Na^+/K^+ ATPase (Figure 29). Cet effet est lié à une liaison réversible, en compétition avec les ions K^+ , à la sous unité α de la Na^+/K^+ ATPase. En présence de digitalique, il existe donc une élévation de la concentration sodique cytosolique. Ceci réduit

le gradient sodique transmembranaire ; l'antiporteur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ va alors fonctionner en mode inverse en faisant sortir le sodium vers le milieu extracellulaire et entrer le calcium dans le cytosol. Par conséquent, une quantité plus importante de calcium est recaptée dans le réticulum sarcoplasmique et libérée lors du phénomène de « calcium-induced calcium release » lors de la dépolarisation cellulaire suivante, ce qui augmente la contractilité myocardique (effet inotrope positif).

3.6.1.2 Action électrophysiologique

A des concentrations thérapeutiques, la digoxine diminue l'automatisme (action chronotrope négative) et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire (action dromotrope négative). Ces phénomènes sont liés à une augmentation du tonus vagal et une diminution du tonus sympathique. A des concentrations plus élevées, la digoxine augmente l'excitabilité ventriculaire (action bathmotrope positive).

3.6.1.3 Effet de régulation du tonus sympathique

Il existe un effet direct des digitaliques sur la réponse baroréflexe carotidienne aux variations de pression (sensibilité diminuée dans l'insuffisance cardiaque, restaurée, peut être par inhibition de la Na^+/K^+ ATPase des baro-récepteurs) induisant une diminution du tonus sympathique. Cet effet de réduction de l'activation neurohormonale représente sans doute une part importante de l'action des digitaliques.

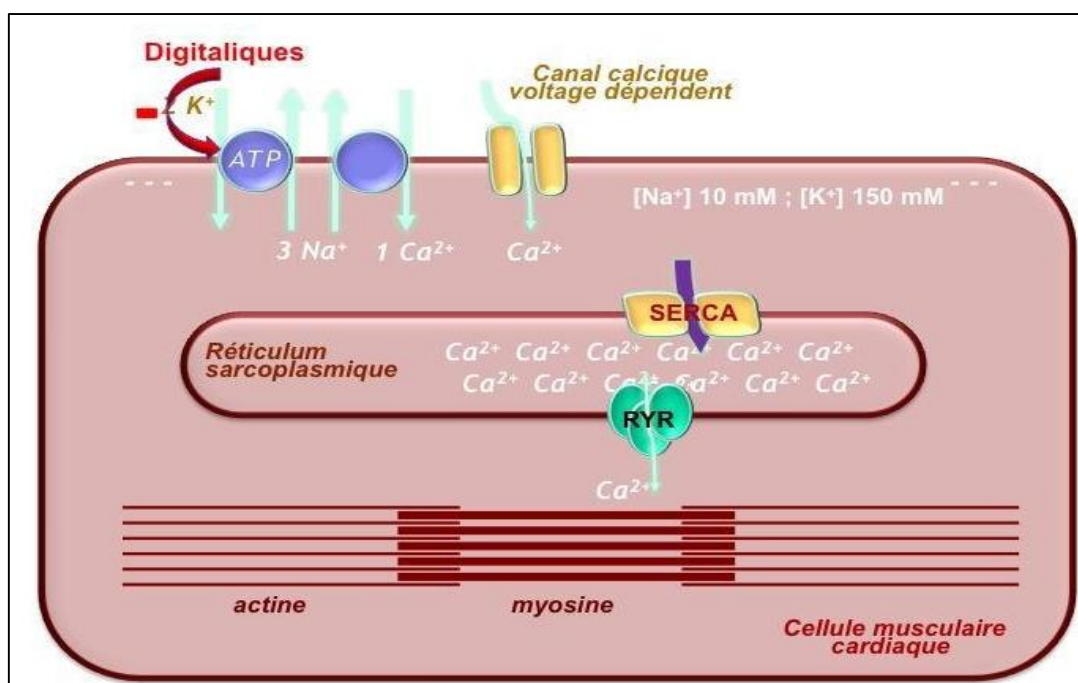


Figure 29 : Mécanismes d'action des digitaliques

3.6.2 Indications

- ✓ Troubles du rythme supraventriculaire (flutter et fibrillation auriculaire).
- ✓ Insuffisance cardiaque congestive en cas de persistance des symptômes (stades III, IV).

3.7 Les Antiarythmiques

Les agents antiarythmiques sont une classe de médicaments utilisés pour supprimer les rythmes accélérés du cœur (arythmies cardiaques), tels que la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire. Les trois principales caractéristiques des antiarythmiques sont :

- ✓ Index thérapeutique étroit de la majorité des produits existant (effets indésirables potentiellement graves et, pour certains, mortels).
- ✓ Hétérogénéité des produits et des effets cellulaires et cliniques.
- ✓ Grande variabilité des effets thérapeutiques et toxiques selon la nature de l'arythmie traitée et les pathologies cardiaques sous-jacentes.

3.7.1 Classification des antiarythmiques

L'utilisation thérapeutique des antiarythmiques est facilitée par la connaissance de leurs propriétés électrophysiologiques cellulaires. Celles-ci sont classées en 4 grandes classes (classification de Vaughan-Williams) :

- **Classe I** : les bloqueurs du canal sodique rapide (INa) eux-mêmes constitués en 3 sous-classes (a, b, c) selon l'intensité et la durée du blocage sodique ($b < a < c$).
- **Classe II** : les β -bloquants adrénergiques.
- **Classe III** : les médicaments qui allongent la durée de la repolarisation ventriculaire (en bloquant les canaux potassiques).
- **Classe IV** : les inhibiteurs du courant calcique lent (ICa_L).

3.8 Les Bloqueur du courant If

L'ivabradine, un inhibiteur du courant If généré par le nœud sinusal, réduit la fréquence cardiaque grâce à un mécanisme innovant et diminue la fréquence des impulsions induites par le nœud sinusal, la partie située dans l'oreillette droite du cœur qui contrôle la fréquence cardiaque

L'ivabradine est un anti-ischémique qui diminue spécifiquement la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) sans inotropisme négatif (réduction de la force de contraction cardiaque). Ceci a pour conséquences de diminuer le travail du cœur et sa consommation en oxygène, mais également d'augmenter les apports en oxygène en augmentant la durée de la

diastole nécessaire à la perfusion des coronaires, et donc de permettre une meilleure adaptation à l'effort.

3.8.1 Indications

- **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : l'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.
- **Traitement de la maladie coronaire**, de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal : chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (10 à 20 % des angoreux) ; en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.

III. Système nerveux central

Les médicaments actifs sur le système nerveux central (SNC) sont des substances qui agissent sur le fonctionnement du cerveau et de la moelle épinière. Ils peuvent être utilisés pour traiter une grande variété de troubles neurologiques et psychiatriques.

1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs ce sont des médicaments qui agissent sur les neurotransmetteurs dans le cerveau, tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ils sont utilisés pour traiter la dépression, ainsi que d'autres troubles de l'humeur tels que l'anxiété, le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le trouble de stress post-traumatique (TSPT) et le trouble bipolaire. Ils agissent en modifiant les niveaux de certains neurotransmetteurs dans le cerveau, tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, qui sont impliqués dans la régulation de l'humeur et des émotions.

Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs, notamment

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
- les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- les antidépresseurs tricycliques (ATC) et d'autres médicaments.

Les antidépresseurs ne fonctionnent pas pour tout le monde, et ils peuvent prendre plusieurs semaines avant de commencer à produire des effets positifs. Il est également important de noter que les antidépresseurs peuvent avoir des effets secondaires, tels que des nausées, des maux de tête, des troubles du sommeil et des problèmes sexuels.

2. Les antipsychotiques

Les antipsychotiques sont une classe de médicaments qui agissent sur les neurotransmetteurs dans le cerveau, utilisés pour traiter les troubles psychotiques, tels que la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression psychotique. Ils agissent en bloquant ou en réduisant l'activité de la dopamine, un neurotransmetteur qui joue un rôle dans la régulation de l'humeur, de la motivation et de la perception.

Il existe deux types d'antipsychotiques: les antipsychotiques typiques et les antipsychotiques atypiques (aussi appelés antipsychotiques de deuxième génération). Les antipsychotiques typiques, tels que la chlorpromazine et l'halopéridol, ont été les premiers développés et sont encore utilisés aujourd'hui, mais leur utilisation a diminué en faveur des antipsychotiques atypiques, qui ont moins d'effets secondaires.

Les effets secondaires courants des antipsychotiques incluent la sédation, la prise de poids, la constipation, la sécheresse de la bouche, la somnolence, la fatigue et les tremblements. Certains antipsychotiques peuvent également entraîner des effets secondaires plus graves, tels que des mouvements involontaires et des problèmes de santé mentale, comme la dépression et l'anxiété.

3. Les anxiolytiques

Les anxiolytiques sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles anxieux. Ils agissent en réduisant les niveaux d'anxiété, de tension et d'agitation. Les anxiolytiques les plus couramment utilisés sont les benzodiazépines, qui comprennent des médicaments tels que le diazépam (Valium), l'alprazolam (Xanax) et le lorazépam (Ativan).

Les benzodiazépines fonctionnent en augmentant l'activité d'un neurotransmetteur appelé acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cerveau. Le GABA est un neurotransmetteur qui aide à réguler l'activité neuronale, en réduisant la suractivation du système nerveux. En augmentant l'activité du GABA, les benzodiazépines aident à réduire l'anxiété et la tension. Les benzodiazépines peuvent être très efficaces pour soulager l'anxiété à court terme, mais elles peuvent également être addictives et peuvent entraîner des effets secondaires tels que la somnolence, la fatigue et la confusion. En raison de leur potentiel d'abus et de dépendance, les benzodiazépines sont généralement prescrites pour des périodes courtes et en dernier recours.

D'autres classes de médicaments, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), peuvent également être utilisées pour traiter les troubles anxieux, en particulier le trouble d'anxiété généralisée et le trouble panique. Ces médicaments peuvent prendre plus de temps à agir que les benzodiazépines, mais ils ont moins de potentiel d'abus et de dépendance.

4. Les hypnotiques

Les hypnotiques sont des médicaments qui sont utilisés pour traiter les troubles du sommeil tels que l'insomnie. Ils agissent en modifiant l'activité cérébrale pour favoriser l'endormissement et maintenir le sommeil.

Il existe différents types d'hypnotiques, mais les plus courants sont les benzodiazépines et les non-benzodiazépines.

- Les benzodiazépines sont des médicaments qui agissent sur le système nerveux central en augmentant l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur qui a un effet inhibiteur sur l'activité cérébrale.

- Les non-benzodiazépines, quant à elles, agissent de manière similaire, mais elles ont une structure chimique différente.

Les hypnotiques peuvent être prescrits à court terme pour traiter des troubles du sommeil temporaires, mais ils peuvent également être utilisés à plus long terme chez les patients souffrant de troubles chroniques du sommeil. Cependant, les hypnotiques peuvent avoir des effets secondaires indésirables tels que la somnolence diurne, la confusion, la dépendance, la tolérance et la réduction de la qualité du sommeil paradoxal.

5. Les analgésiques opioïdes

Les analgésiques opioïdes sont des médicaments qui sont utilisés pour soulager la douleur. Ils sont appelés opioïdes car ils agissent sur les mêmes récepteurs dans le cerveau que les opiacés tels que la morphine et l'héroïne.

Les analgésiques opioïdes comprennent des médicaments tels que la morphine, l'oxycodone, le fentanyl et le tramadol, entre autres. Ils sont souvent utilisés pour soulager la douleur aiguë, telle que celle causée par une chirurgie ou une blessure, ainsi que pour la douleur chronique, telle que celle associée à la douleur cancéreuse ou à la douleur liée à une maladie chronique.

Cependant, les analgésiques opioïdes peuvent également être associés à des effets secondaires indésirables, tels que la somnolence, la constipation, la dépression respiratoire, la nausée, la confusion et la dépendance.

6. Les stimulants

Les stimulants sont des substances qui augmentent temporairement l'activité du système nerveux central, provoquant une augmentation de la vigilance, de l'attention, de l'énergie et de l'humeur.

Les stimulants peuvent être prescrits pour traiter certains troubles, tels que le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la narcolepsie, mais ils sont également utilisés illicitement pour améliorer les performances cognitives et physiques ou pour produire une sensation d'euphorie.

Les exemples courants de stimulants comprennent la caféine, la nicotine, l'amphétamine, la méthamphétamine, la cocaïne et les médicaments comme le méthylphénidate (Ritalin) et l'atomoxétine (Strattera).

Les effets secondaires des stimulants peuvent inclure des troubles du sommeil, des tremblements, des problèmes de comportement, des maux de tête, des troubles cardiaques et une dépendance. Il est important de noter que l'utilisation abusive ou excessive de stimulants

peut avoir des effets graves sur la santé mentale et physique, et peut même conduire à la mort.

7. Les stabilisateurs de l'humeur

Les stabilisateurs de l'humeur sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur, tels que le trouble bipolaire et la dépression. Ils aident à réduire les fluctuations de l'humeur et à prévenir les épisodes de manie ou de dépression.

Les stabilisateurs de l'humeur les plus couramment utilisés sont :

- Le lithium : le lithium est le stabilisateur de l'humeur le plus ancien et le plus efficace. Il aide à réduire les symptômes de la manie et de la dépression.
- Les antiépileptiques : certains médicaments antiépileptiques, tels que la carbamazépine, la lamotrigine et la valproate, sont également utilisés comme stabilisateurs de l'humeur.
- Les antipsychotiques : certains antipsychotiques, tels que l'olanzapine et la rispéridone, peuvent également être utilisés comme stabilisateurs de l'humeur.

Les stabilisateurs de l'humeur peuvent avoir des effets secondaires, tels que des nausées, de la diarrhée, de la fatigue et une prise de poids.

Il est important de souligner que les médicaments actifs sur le SNC peuvent avoir des effets secondaires importants et doivent être utilisés sous surveillance médicale étroite. Il est également recommandé de suivre les instructions de prescription du médecin et de ne pas prendre de médicaments sans ordonnance.

IV. Système gastro-intestinal

La pharmacologie du système gastro-intestinal concerne l'étude des médicaments qui agissent sur les organes digestifs, tels que l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, le foie et le pancréas. Les médicaments utilisés dans cette pharmacologie sont destinés à traiter une variété de troubles digestifs, tels que l'indigestion, la diarrhée, la constipation, les ulcères gastriques, la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO), la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) et d'autres troubles. Les médicaments couramment utilisés dans la pharmacologie du système gastro-intestinal incluent :

1. Anti-acides

Les anti-acides sont des médicaments qui sont utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et les reflux acides. Ils agissent en neutralisant l'acide gastrique dans l'estomac, ce qui peut soulager les symptômes de l'acidité gastrique.

Les anti-acides sont généralement disponibles en vente libre et sont souvent utilisés comme traitement de première intention pour les symptômes de reflux acides occasionnels. Ils peuvent également être prescrits par un médecin pour les cas plus graves de reflux acide ou d'ulcères gastriques.

Les principaux ingrédients actifs des anti-acides sont le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le magnésium et l'aluminium. Chacun de ces ingrédients peut avoir des effets secondaires, tels que la constipation, la diarrhée, la nausée et les maux d'estomac, selon la dose et la durée de leur utilisation.

Il est important de noter que l'utilisation prolongée d'anti-acides peut entraîner une diminution de la production d'acide gastrique, ce qui peut entraîner une augmentation de la croissance bactérienne dans l'estomac et une diminution de l'absorption des nutriments. Il est donc recommandé de ne pas utiliser d'anti-acides pendant plus de deux semaines sans consulter un médecin.

2. les antiulcéreux

Les antiulcéreux sont des médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastro-duodénaux, c'est-à-dire des lésions de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum.

Il existe plusieurs types d'antiulcéreux, notamment :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Ce sont des médicaments qui réduisent la production d'acide gastrique en inhibant la pompe à protons, une enzyme qui est responsable de la sécrétion d'acide gastrique. Les IPP comprennent des médicaments tels que l'oméprazole, l'esoméprazole, le pantoprazole et le lansoprazole.

- Les antagonistes des récepteurs H2 : Ce sont des médicaments qui bloquent les récepteurs d'histamine dans l'estomac, ce qui réduit la production d'acide gastrique. Les antagonistes des récepteurs H2 comprennent des médicaments tels que la ranitidine, la cimétidine et la famotidine.
- Les antiacides : Ce sont des médicaments qui neutralisent l'acide gastrique. Ils peuvent être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments antiulcéreux pour soulager les symptômes douloureux associés aux ulcères gastriques et duodénaux.
- Les cytoprotecteurs : Ce sont des médicaments qui protègent la muqueuse de l'estomac et du duodénum contre les dommages causés par l'acide gastrique. Les cytoprotecteurs comprennent des médicaments tels que le sucralfate et le misoprostol.

Il est important de noter que les antiulcéreux ne guérissent pas les ulcères, mais ils aident à réduire la production d'acide gastrique et à soulager les symptômes douloureux. Le traitement des ulcères gastro-duodénaux doit être supervisé par un professionnel de la santé.

3. les antiémétiques

Les antiémétiques sont des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements. Ils agissent en bloquant les signaux nerveux qui déclenchent les nausées et les vomissements, ou en modifiant l'activité de certains neurotransmetteurs dans le cerveau.

Il existe plusieurs types d'antiémétiques, notamment :

- Les antagonistes des récepteurs de la dopamine, tels que la métoclopramide, qui bloquent l'action de la dopamine dans le cerveau.
- Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, tels que l'ondansétron, qui bloquent l'action de la sérotonine dans le cerveau.
- Les antagonistes des récepteurs H₁ de l'histamine, tels que la prométhazine, qui bloquent l'action de l'histamine dans le cerveau.
- Les antagonistes des récepteurs NK₁, tels que l'aprépitant, qui bloquent l'action de la neurokinine 1 dans le cerveau.
- Les antagonistes des récepteurs muscariniques, tels que la scopolamine, qui bloquent l'action de l'acétylcholine dans le cerveau.

Ces médicaments sont utilisés dans diverses situations, notamment pour prévenir les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires, ou pour traiter les nausées et les vomissements associés à des maladies telles que la gastro-entérite.

4. les laxatifs

Les laxatifs sont des médicaments ou des substances qui aident à stimuler ou à faciliter les mouvements de l'intestin pour soulager la constipation ou lutter contre la rétention des selles. Ils peuvent agir de différentes manières, notamment en augmentant le volume des selles, en ramollissant les selles ou en stimulant les muscles de l'intestin.

Cependant, il est important de noter que l'utilisation excessive ou prolongée de laxatifs peut causer des problèmes de santé tels que des troubles électrolytiques, des dommages au côlon et une dépendance aux laxatifs.

5. les antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques sont des médicaments utilisés pour traiter la diarrhée. La diarrhée est caractérisée par des selles fréquentes et liquides, accompagnées de douleurs abdominales et de crampes. Les antidiarrhéiques sont disponibles sous forme de comprimés, de capsules, de suspensions orales, de gélules et de suppositoires. Les types courants d'antidiarrhéiques comprennent:

- Les médicaments qui ralentissent le transit intestinal, tels que le loperamide, qui réduit les mouvements du tube digestif et diminue la fréquence des selles.
- Les médicaments qui agissent directement sur la muqueuse intestinale, tels que la racecadotril, qui réduit la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans les intestins.
- Les médicaments qui absorbent l'eau dans les intestins, tels que la poudre de caroube, qui forme un gel qui absorbe l'eau et les électrolytes, ce qui réduit la fréquence des selles.

Les antidiarrhéiques ne sont pas recommandés en cas de diarrhée infectieuse ou de diarrhée due à une infection bactérienne ou parasitaire. Dans ces cas, il est important de traiter la cause sous-jacente de la diarrhée et de prévenir la déshydratation en buvant suffisamment de liquides. Les antidiarrhéiques peuvent également avoir des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, et il est important de les utiliser sous la supervision d'un professionnel de la santé.

6. les prokinétiques

Les prokinétiques sont des médicaments qui augmentent la motilité intestinale et accélèrent le transit gastro-intestinal. Ils agissent en stimulant les contractions musculaires de l'intestin, en augmentant la pression du sphincter gastrique inférieur et en améliorant la vidange gastrique. Les prokinétiques sont utilisés pour traiter les troubles de la motilité gastro-intestinale, tels que la constipation, le syndrome du côlon irritable, la gastroparésie et les nausées et vomissements d'origine digestive.

Cependant, certains prokinétiques ont été associés à des effets secondaires graves, tels que des problèmes cardiaques, des réactions allergiques et des troubles neurologiques. En raison de ces risques, leur utilisation est souvent réservée aux cas où les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles

7. les enzymes pancréatiques

Les enzymes pancréatiques sont des enzymes produites par le pancréas et qui sont libérées dans l'intestin grêle pour aider à la digestion des aliments. Le pancréas produit plusieurs types d'enzymes pancréatiques, chacune ayant un rôle spécifique dans la digestion des macronutriments (protéines, graisses et glucides) :

- Les protéases : ce sont des enzymes qui décomposent les protéines en peptides plus petits pour faciliter leur absorption. Les principales protéases pancréatiques sont la trypsine, la chymotrypsine et l'élastase.
- Les lipases : ce sont des enzymes qui décomposent les graisses en acides gras et en glycérol. Les principales lipases pancréatiques sont la lipase pancréatique et la phospholipase A2.
- Les amylases : ce sont des enzymes qui décomposent les glucides en sucres simples pour faciliter leur absorption. Les principales amylases pancréatiques sont l'amylase pancréatique et l'alpha-amylase.

En plus de ces enzymes, le pancréas produit également d'autres substances importantes pour la digestion, telles que le bicarbonate de sodium, qui neutralise l'acidité de l'estomac et facilite ainsi l'action des enzymes pancréatiques dans l'intestin grêle.

8. Anti-spasmodiques

Les anti-spasmodiques sont des médicaments qui agissent en réduisant les spasmes musculaires dans le corps. Les spasmes musculaires sont des contractions musculaires involontaires qui peuvent provoquer des douleurs et de l'inconfort. Les anti-spasmodiques peuvent être utilisés pour traiter une variété de conditions, notamment les douleurs menstruelles, les douleurs abdominales, les douleurs intestinales, les spasmes de la vessie et les douleurs musculaires.

Il existe différents types d'anti-spasmodiques, tels que :

- les anticholinergiques,
- les antagonistes des récepteurs calciques,
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase et
- les agonistes des récepteurs opioïdes.

Les anti-spasmodiques peuvent avoir des effets secondaires tels que des maux de tête, des nausées, de la somnolence et des étourdissements.

9. Probiotiques.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants bénéfiques pour la santé, généralement des bactéries et des levures, qui peuvent être consommés sous forme de suppléments alimentaires ou d'aliments fermentés tels que le yaourt, le kéfir, le kimchi ou le miso. Les probiotiques sont censés aider à maintenir un microbiote intestinal sain en augmentant la diversité et la quantité de bactéries bénéfiques dans l'intestin.

Les effets bénéfiques des probiotiques sur la santé sont nombreux et variés. Ils peuvent aider à réguler la digestion, à renforcer le système immunitaire, à réduire l'inflammation, à prévenir les infections, à améliorer la santé mentale, et même à prévenir certains types de cancer. Cependant, il est important de noter que les effets des probiotiques peuvent varier d'une personne à l'autre, en fonction de facteurs tels que l'âge, la santé générale et la composition de la flore intestinale individuelle.

Les probiotiques sont considérés comme sûrs pour la plupart des gens, mais ils peuvent causer des effets secondaires chez certaines personnes, tels que des ballonnements, des gaz et des maux d'estomac.

V. Antianémique

Les antianémiques sont des médicaments utilisés pour traiter l'anémie, une condition dans laquelle le nombre de globules rouges dans le sang est inférieur à la normale. Les antianémiques peuvent aider à augmenter la production de globules rouges, à stimuler la formation de l'hémoglobine ou à remplacer les globules rouges perdus en raison d'une perte de sang ou d'autres causes.

Les types d'antianémiques comprennent:

1. Les suppléments de fer

Les suppléments de fer sont des compléments alimentaires contenant du fer, un minéral essentiel à la formation des globules rouges et au transport de l'oxygène dans le corps. Les suppléments de fer peuvent être utilisés pour traiter ou prévenir une carence en fer, qui peut causer une anémie.

Les suppléments de fer peuvent être disponibles sous forme de comprimés, de capsules, de liquides ou de gouttes. Il existe également des aliments enrichis en fer, tels que les céréales pour petit déjeuner et les pâtes. Il est important de ne pas prendre des suppléments de fer sans consulter un professionnel de la santé, car une surdose de fer peut être toxique et causer des dommages aux organes tels que le foie et les reins.

2. Les suppléments de vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine importante pour de nombreuses fonctions de l'organisme, notamment la formation de globules rouges, le fonctionnement du système nerveux et le métabolisme des acides aminés et des acides gras. Les sources alimentaires les plus riches en vitamine B12 sont les produits animaux tels que la viande, le poisson, les œufs et les produits laitiers.

Cependant, certaines personnes peuvent avoir des difficultés à obtenir suffisamment de vitamine B12 dans leur alimentation, notamment les végétariens et les végétaliens qui ne consomment pas de produits animaux, les personnes atteintes de maladies gastro-intestinales qui peuvent avoir une absorption réduite de la vitamine B12, ainsi que les personnes âgées. Il existe différents types de suppléments de vitamine B12, notamment les comprimés, les capsules, les gouttes et les injections. Les suppléments sous forme de comprimés et de capsules sont les plus couramment utilisés et sont disponibles sans ordonnance dans la plupart des pharmacies. Les gouttes peuvent être plus pratiques pour les personnes qui ont des difficultés à avaler des comprimés, tandis que les injections peuvent être recommandées pour les personnes ayant une absorption réduite de la vitamine B12.

3. Les érythropoïétines

Les érythropoïétines (EPO) sont des médicaments qui stimulent la production de globules rouges dans le corps. Les EPO sont utilisées pour traiter l'anémie causée par une insuffisance rénale chronique, le cancer, le VIH ou la chimiothérapie. Les EPO sont également utilisées par certains athlètes pour améliorer leur performance sportive, car elles augmentent la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les muscles, ce qui peut améliorer l'endurance. Cependant, l'utilisation abusive d'EPO peut entraîner des effets secondaires graves, tels que des caillots sanguins, des accidents vasculaires cérébraux, des crises cardiaques et des complications rénales.

4. Les transfusions sanguines

Les transfusions sanguines sont des procédures médicales qui consistent à transfuser du sang ou des produits sanguins d'un donneur à un receveur pour remplacer ou compléter le sang du receveur. Les transfusions sanguines peuvent être nécessaires pour diverses raisons, notamment pour traiter des maladies qui affectent la production de globules rouges, telles que l'anémie, ou pour remplacer le sang perdu lors d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme.

Les transfusions sanguines peuvent être effectuées en utilisant du sang total ou des produits sanguins spécifiques, tels que des concentrés de globules rouges, de plasma ou de plaquettes. Avant une transfusion sanguine, le receveur est généralement soumis à des tests pour déterminer son groupe sanguin et son facteur Rhésus, afin de s'assurer que le sang ou les produits sanguins qui lui sont transfusés sont compatibles.

Bien que les transfusions sanguines soient généralement considérées comme sûres, elles peuvent entraîner des complications potentiellement graves, telles que des réactions allergiques, une transmission d'infections, une surcharge en fer ou une réaction immunitaire appelée maladie hémolytique du nouveau-né chez les femmes enceintes. Les professionnels de la santé prennent des précautions pour minimiser les risques de complications, telles que la vérification de l'identité du patient avant la transfusion et la surveillance étroite de ses signes vitaux pendant et après la procédure.

VI. les anticancéreux

Les anticancéreux, également appelés les antinéoplasiques, sont des médicaments utilisés pour traiter le cancer. Ils agissent en perturbant la croissance et la division des cellules cancéreuses, ce qui entraîne leur mort. Les antinéoplasiques peuvent être administrés par voie orale, par injection intraveineuse ou par d'autres voies d'administration, selon le médicament spécifique et le type de cancer traité. Il existe plusieurs types d'anticancéreux, tels que :

1. Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des médicaments anticancéreux qui agissent en ajoutant des groupes alkyle (composés de carbone et d'hydrogène) à l'ADN des cellules cancéreuses, ce qui perturbe leur capacité à se diviser et à se reproduire.

Les agents alkylants peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux. Ils sont utilisés pour traiter différents types de cancer, tels que le cancer du sein, le cancer des ovaires, le cancer du poumon et le lymphome.

Cependant, les agents alkylants peuvent également endommager l'ADN des cellules normales, ce qui peut causer des effets secondaires tels que la perte de cheveux, la fatigue, la nausée et la diarrhée. Ils peuvent également augmenter le risque de développer d'autres cancers à long terme.

Les agents alkylants sont administrés par voie intraveineuse, orale ou topique, en fonction du type de cancer et de l'étendue de la maladie. Le traitement peut être administré en cycles, avec des périodes de repos entre les cycles pour permettre au corps de récupérer.

2. les antimétabolites

Les antimétabolites sont des médicaments qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques, notamment l'ADN et l'ARN, dans les cellules. Ils sont utilisés dans le traitement de divers types de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires.

Les principaux types d'antimétabolites sont :

- Les analogues de purine : Ce sont des médicaments qui imitent les bases puriques présentes dans l'ADN et l'ARN, comme la mercaptopurine, la fludarabine et la cladribine. Ils inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN en se liant aux enzymes responsables de leur production.
- Les analogues de pyrimidine : Ce sont des médicaments qui imitent les bases pyrimidiques présentes dans l'ADN et l'ARN, comme le fluorouracile, la cytarabine et la

gencitabine. Ils inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN en se liant aux enzymes responsables de leur production.

- L'antagoniste de l'acide folique : Le méthotrexate est un exemple d'antimétabolite qui inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase, nécessaire à la production d'acides nucléiques. Cela entraîne une perturbation de la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ce qui est utilisé dans le traitement de divers types de cancers et de maladies auto-immunes.

Les antimétabolites ont des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une diminution de la production de globules blancs et rouges, et des lésions cutanées. Leur utilisation doit être surveillée de près par un médecin.

3. les inhibiteurs de la topoisomérase,

Les inhibiteurs de la topoisomérase sont des médicaments qui agissent en bloquant l'action des enzymes de la topoisomérase. Ces enzymes sont impliquées dans le processus de réplication de l'ADN, en cassant les brins d'ADN et en permettant leur démêlage et leur réparation. Il existe deux types d'inhibiteurs de la topoisomérase :

- Les inhibiteurs de la topoisomérase de type I agissent en se liant à l'enzyme de la topoisomérase I, empêchant ainsi la cassure de l'ADN. Ces inhibiteurs sont utilisés pour traiter certains types de cancer, tels que le cancer du côlon et le cancer du poumon.
- Les inhibiteurs de la topoisomérase de type II agissent en bloquant l'enzyme de la topoisomérase II pendant qu'elle est en train de réparer l'ADN. Cela entraîne la mort cellulaire, ce qui en fait un traitement efficace contre certains types de cancer, comme le cancer du sein et le cancer de l'ovaire.

4. les inhibiteurs de la kinase

Les inhibiteurs de la kinase sont des médicaments qui bloquent l'activité des enzymes appelées kinases, qui jouent un rôle clé dans la régulation de divers processus cellulaires tels que la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Les kinases sont souvent impliquées dans des voies de signalisation aberrantes associées à des maladies telles que le cancer, les maladies auto-immunes et les troubles inflammatoires.

Les inhibiteurs de la kinase peuvent agir de différentes manières pour bloquer l'activité des kinases. Par exemple, certains inhibiteurs de la kinase bloquent l'activité enzymatique de la kinase elle-même, tandis que d'autres inhibiteurs de la kinase empêchent la liaison du substrat à la kinase ou interfèrent avec la signalisation en aval.

Les inhibiteurs de la kinase ont été développés pour traiter diverses maladies, notamment le cancer. Ils sont souvent administrés par voie orale sous forme de comprimés ou de gélules,

et certains sont également disponibles sous forme de solutions injectables. Les inhibiteurs de la kinase peuvent avoir des effets secondaires, notamment des nausées, des vomissements, de la fatigue, des troubles gastro-intestinaux et une toxicité hépatique. Les patients traités par inhibiteurs de la kinase doivent être étroitement surveillés pour détecter tout effet secondaire potentiel.

5. Les agents antimitotiques

Les agents antimitotiques sont des médicaments qui ont pour objectif d'inhiber la division cellulaire en ciblant spécifiquement les cellules en prolifération. Ils sont utilisés pour traiter différents types de cancer, notamment les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate, du poumon, de la leucémie, entre autres.

Les agents antimitotiques peuvent agir de différentes manières pour stopper la division cellulaire. Par exemple, certains médicaments empêchent la formation des microtubules, qui sont des composants essentiels du cytosquelette impliqués dans la division cellulaire. D'autres médicaments peuvent agir en bloquant la synthèse de l'ADN ou en provoquant des dommages à l'ADN des cellules cancéreuses.

Ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires indésirables, car ils affectent également les cellules normales qui se divisent rapidement, comme les cellules de la moelle osseuse et les cellules du tractus digestif. Cela peut entraîner des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une anémie, une perte de cheveux, une fatigue, une neuropathie, une thrombocytopenie, entre autres.

6. Les agents immunosuppresseurs

Les agents immunosuppresseurs sont des médicaments qui réduisent la réponse immunitaire du corps en supprimant l'activité des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes. Ils sont souvent utilisés pour traiter des maladies auto-immunes et inflammatoires, ainsi que pour prévenir le rejet d'organes transplantés.

Il existe différents types d'agents immunosuppresseurs, chacun ayant des mécanismes d'action différents. Les corticostéroïdes, tels que la prednisone, sont souvent utilisés pour réduire l'inflammation et supprimer la réponse immunitaire. Les inhibiteurs de la calcineurine, tels que le tacrolimus et la ciclosporine, sont utilisés pour prévenir le rejet d'organes transplantés en supprimant l'activité des cellules T. Les inhibiteurs de la voie de signalisation mTOR, tels que le sirolimus, sont également utilisés pour prévenir le rejet d'organes transplantés.

Les agents immunosuppresseurs peuvent avoir des effets secondaires importants, tels que l'augmentation du risque d'infections, de cancers et de maladies cardiovasculaires. Ils peuvent également affecter la fonction rénale et hépatique, ainsi que la croissance et le développement chez les enfants.

7. les antagonistes hormonaux

Les antagonistes hormonaux sont des médicaments utilisés dans le traitement du cancer. Ils sont principalement utilisés pour traiter les cancers qui dépendent d'hormones pour se développer, tels que le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer de l'endomètre.

Les hormones sont des substances chimiques produites par le corps qui régulent divers processus physiologiques. Les cancers qui dépendent d'hormones pour se développer ont des récepteurs hormonaux à leur surface. Les antagonistes hormonaux agissent en bloquant ces récepteurs hormonaux, ce qui empêche les hormones de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

- Dans le traitement du cancer du sein, les antagonistes hormonaux les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs de l'aromatase et les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERMs). Les inhibiteurs de l'aromatase bloquent la production d'œstrogènes, tandis que les SERMs se lient aux récepteurs des œstrogènes pour bloquer l'action des œstrogènes.
- Dans le traitement du cancer de la prostate, les antagonistes hormonaux les plus couramment utilisés sont les agonistes de la LHRH et les antagonistes de la LHRH. Les agonistes de la LHRH réduisent la production de testostérone dans les testicules, tandis que les antagonistes de la LHRH bloquent la production de LHRH, une hormone qui stimule la production de testostérone.

Il est important de noter que les antagonistes hormonaux ne sont pas appropriés pour tous les types de cancer, et que leur utilisation peut entraîner des effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une perte de libido et des douleurs articulaires.

Références bibliographiques

Remarque : il est a noté que seulement quelques références sont cité dans cette liste.

1. ABOUBACAR. A. Les Parasympathomimétiques.
https://Fmos.Usttb.Edu.MI/Cours/Pluginfile.Php/19676/Mod_Resource/Content/0/Parasympathomimetiques-2020.Pdf
2. ABOUBACAR. A, Les Parasympatholytiques
https://Fmos.Usttb.Edu.MI/Cours/Pluginfile.Php/19688/Mod_Resource/Content/0/Parasympatholytiques2020.Pdf
3. ADAM F. ET DROUILLARD I. Sulfamides Et Associations. Encycl Méd Chir , Maladies Infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 P.
4. ADAM F. ET DROUILLARD I. Sulfamides Et Associations. Encycl Méd Chir , Maladies Infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 P.
5. AFNOR 1981 NF T 72-101,
<https://Archive.Wikiwix.Com/Cache/Index2.Php?Url=https%3A%2F%2Fwww.Nlm.Ni.h.Gov%2F>
6. AFNOR 1992,Guide Pour La Décontamination, Le Nettoyage Et La Stérilisation Des Instruments De Chirurgie.
7. AUCKENTHALER R. Activité Antibactérienne. Spectre. Mode D'action. Cibles Bactériennes In : Antibiothérapie En Pratique Clinique. BERGOGNE-BEREZIN E., DELLAMONICA P. Masson ,1995 :P17-32
8. Auckenthaler R. Activité Antibactérienne. Spectre. Mode D'action. Cibles Bactériennes In : Antibiothérapie En Pratique Clinique.
9. Bergogne-Berezin E., Dellamonica P. Classification Et Mode D'action Des Antibiotiques.Masson ,1995 :P17-32
10. BRYSKIER A. Fluoroquinolones (II).Usage En Thérapeutique Et Tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 P.
11. BRYSKIER A. Fluoroquinolones (II).Usage En Thérapeutique Et Tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 P.
12. CAPP-INFO-N° 46, Juin 2007 Désinfectants Et Antiseptiques.
13. Caroline Fonzo-Christe Kuntheavy-Roseline Ing. Désinfectants : Généralités. Swiss-Noso 1994 ; 1(2)
14. CATTOIR V. Chloramphénicol, Fosfomycine, Acide Fusidique Et Polymixines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème Edition, 2006 :P349-364

15. Cattoir V. Chloramphénicol, Fosfomycine, Acide Fusidique Et Polymixines. In : AntibioGramme Courvalain.P, Leclercq.R, Bingen.E 2ème Edition, 2006 :P349-364
16. FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A De L'antibiogramme A La Prescription. BIOMERIEUX, 2ème Edition, 2003 : P8-P22
17. Francois.J, Chomarat.M, Weber.M, Gerard.A De L'antibiogramme A La Prescription. Biomerieux, 2ème Edition, 2003 : P8-P22
18. GOLDSTEIN F. Sulfamides Et Triméthoprim In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème Edition, 2006 : P341-348
19. Goldstein F. Sulfamides Et Triméthoprim In : AntibioGramme Courvalain.P, Leclercq.R, Bingen.E 2ème Edition, 2006 : P341-348
20. <https://www.ulaval.ca/etudes/cours/pha-2045-medicaments-du-systeme-cardio-vasculaire-i>
21. Jean-François Nicolas,* Hypersensibilité Aux Médicaments. Service Allergologie Et Immunologie Clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, Université Lyon-1, Lyon, France. Revue Des Praticiens Vol. 65 _ Septembre 2015 [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
22. LE MINOR L., VERON M. Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : 1107 P.
23. Le Minor L., Veron M. Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : 1107 P.
24. LECLERCQ.R Macrolides-Lincosamides-Streptogramines In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E. 2ème Edition, 2006 :P299-324
25. Leclercq.R Macrolides-Lincosamides-Streptogramines In : AntibioGramme Courvalain P., Leclercq R., Bingen E. 2ème Edition, 2006 :P299-324
26. Maillard Jy. Bacterial Target Sites For Biocide Action. J Appl Microbiol 2002;92 Suppl:16S-27S
27. Médicaments Du Système Cardiovasculaire Du Mécanisme D'action Des Médicaments A La Thérapeutique © 2015, Elsevier Masson SAS. <https://www.furet.com/media/pdf/feuillestage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294735189.pdf>
28. Nachmansohn, D. (1951). Structure Et Activité Pharmacodynamique Des Médicaments Du Système Nerveux Végétatif. D. Bovet And F. Bovet-Nitti. Basel, Switzerland And New York: S. Karger, 1948. 849 Pp. Sw. Fr. 85.-. *Science*, 113(2938), 462-462.
29. Pharmacologie Du Système Nerveux Autonome <https://www.fmpc.ac.ma/cours/pharmacologie/03%20SNA%2012%2013.pdf>
30. Philippe Faure, Alexandre Mourot. Les Récepteurs Nicotiniques Dans Traité D'addictologie (2016), Pages 566 A 573

31. POYART C. Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème Edition, 2006 : P325-334
32. Poyart C. Tétracyclines. In : AntibioGramme Courvalain.P, Leclercq.R, Bingen.E 2ème Edition, 2006 : P325-334
33. RABAUD C Et MAY T. Acide Fusidique. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-004-J-20, 2000 : 3 P.
34. Rabaud C Et May T. Acide Fusidique. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-004-J-20, 2000 : 3 P.
35. RABAUD C Et MAY T. Glycopeptides. Encycl Méd Chir , Maladies Infectieuses, 8-004-L-10, 2007 : 7 P.
36. Rabaud C Et MAY T. Glycopeptides. Encycl Méd Chir , Maladies Infectieuses, 8-004-L-10, 2007 : 7 P.
37. Russel Et Al. Principles And Practice Of Disinfection, Preservation And Sterilization. 4ème Ed, Oxford: Blackwell, 2004
38. Vidal <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carbachol-5466.html>
39. Vivien Lecomte, <https://ecotoxicologie.fr/desinfectants>. Prescrire Rédaction. Désinfectants, Antiseptiques Et Détergents, Ne Pas Confondre. Rev Prescrire 2000; 20, Suppl. Risque: 931-2
40. www.bacteriologie.net
41. YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR-KORICHI M.N. Médecine Du Maghreb 2001, N°91 : P5-12
42. YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR-KORICHI M.N. Médecine Du Maghreb 2001, N°91 : P5-12