

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Abbes Laghrour -Khenchela-**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire**



**POLYCOPIE**

# **COURS EN PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE**

**Destiné aux étudiants de 3<sup>ème</sup> année licence (L3)**

**Spécialité / Biochimie**



Elaboré par

**Wahiba KARA ALI**

**Docteur en Toxicologie cellulaire -Maître de Conférences B-**

**2020/2021**

# SOMMAIRE

**AVANT PROPOS**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>CHAPITRE I. INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE</b> .....	1
<b>I. GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS</b> .....	1
I.1. Définition d'un médicament.....	1
I.2. Origine et nature des médicaments.....	1
I.3. Composition d'un médicament.....	2
I.4. Médicament générique.....	2
I.5. Forme médicamenteuse ou forme pharmaceutique.....	2
I.6. Grandes utilisations des médicaments (les différentes thérapeutiques).....	3
I.7. Dénomination des médicaments.....	3
<b>II. ETAPES DE CREATION D'UN NOUVEAU MEDICAMENT</b> .....	4
II.1. Préparation d'une nouvelle substance.....	4
II.2. Evaluation de l'activité globale pharmacologique de la nouvelle substance.....	4
II.3. Investigation préclinique chez l'animal.....	5
II.4. Investigation clinique- essais cliniques.....	6
II.5. Dépôt du dossier à la commission de l'AMM.....	7
II.6. Commercialisation .....	7
II.7. Essais cliniques de phase IV (surveillance après mise sur le marché).....	7
<b>CHAPITRE II. PRINCIPALES CLASSES THERAPEUTIQUES</b> .....	9
<b>I. ANTI-INFECTIEUX</b> .....	9
I.1. Antibiotiques.....	9
I.2. Antifongiques.....	14
I.3. Antiviraux .....	18
I.4. Antiparasitaires.....	21
<b>II. ANTICANCEREUX</b> .....	25
II.1. Généralité sur le cancer.....	25
II.2. Traitement de cancer.....	25
II.3. Anticancéreux cytotoxiques (Chimiothérapie).....	26
<b>III. ANTI-INFLAMMATOIRES</b> .....	31
III.1. Généralité sur l'inflammation .....	31
III.2. Médiateurs de l'inflammation.....	32
III.3. Médicaments anti-inflammatoire .....	33

<b>VI. ANTIDIABETIQUES</b> .....	37
VI.1. Généralité sur le diabète.....	37
VI.2. Principe du traitement médicamenteux.....	40
VI.3. Effets indésirables des antidiabétiques.....	45
<b>V. ANTALGIQUES (ANALGESIQUES)</b> .....	47
V.1. Généralités sur la douleur.....	47
V.2. Médicaments de la douleur ou antalgiques.....	48
<b>CHAPITRE III. PHARMACOCINETIQUE (ABSORPTION, DISTRIBUTION, EXCRETION ET METABOLISME DES MEDICAMENTS)</b> .....	52
<b>I. ABSORPTION D’UN MEDICAMENT</b> .....	52
I.1. Voies d’administration des médicaments.....	53
I.2.Mécanismes du transport des médicaments.....	56
<b>II. DISTRIBUTION MEDICAMENTEUSE</b> .....	57
II.1. Définition.....	57
II.2. Diffusion des médicaments dans le compartiment sanguine.....	58
II.3. Diffusion tissulaire des médicaments.....	59
II.4. Notion de volume de distribution .....	60
II. 5. Facteurs influençant la distribution des médicaments.....	60
<b>III. METABOLISMES OU BIOTRANSFORMATION DES MEDICAMENT</b> .....	61
III.1.Processus de biotransformation.....	62
III.2.Systèmes enzymatiques impliquées dans le métabolisme des médicaments .....	69
<b>IV. ELIMINATION DES MEDICAMENTS</b> .....	71
IV.1. Voies d’éliminations .....	71
IV.2. Paramètre pharmacocinétique de l’élimination.....	75
<b>CHAPITRE VI. PHARMACODYNAMIQUE (MECANISMES D’ACTION DES MEDICAMENT)</b> .....	77
<b>I. GENERALITE</b> .....	77
I.1. Notion d’effet pharmacodynamique.....	77
I.2. Principales cibles de l’action d’un médicament.....	77
<b>II. NOTIONS DE RECEPTEURS</b> .....	78
II.1.Définition.....	79
II.2. Structure et classification.....	79
<b>III. FIXATION DES MEDICAMENTS SUR LES RECEPTEURS BIOLOGIQUE</b> .....	85
III.1. Mécanisme d’activation des RCPG par les médicaments.....	86
III.2. Mécanisme d’activation des récepteurs à activité enzymatique par les médicaments....	94
III.3. Mécanisme d’activation des récepteurs transmembranaires incluant des canaux	

ioniques .....	95
III.4. Mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires.....	96
<b>CHAPITRE V. REACTIONS INDESIRABLES RENCONTREES SUITE A L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS.....</b>	<b>98</b>
<b>I. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>98</b>
I.1. Définition.....	98
I.2. Mécanismes des interactions médicamenteuses.....	98
I.3. Classifications des interactions médicamenteuses.....	104
<b>II. ALLERGIE PROVOQUEE PAR L'HYPERSENSIBILITE AUX MEDICAMENTS...</b>	<b>104</b>
II.1. Définition.....	104
II.2. Classification.....	104
II.3. Physiopathologie d'HSM.....	107
II.4. Manifestations cliniques.....	113
II.5. Principes de traitement de HSM.....	116

## AVANT PROPOS

La pharmacologie est, au sens strict, la science des médicaments, c'est une discipline scientifique, subdivision de la biologie qui s'occupe de l'étude des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments, leur classification et aux leur effets indésirables.

La matière est destinée aux étudiants de troisième année licence en spécialité de biochimie dans l'Unité d'enseignement méthodologique 2 (UEM3.2.1) avec crédit 04 et coefficient 02 pour un volume horaire hebdomadaire de 01 heure et demi de cours et 01 heure et demi de travaux dirigés dans le domaine des sciences de la nature et de la vie (SNV) et la filière de biologie. Elle est conforme aux nouveaux programmes établis par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESR) dont l'application est rentrée en vigueur durant l'année universitaire 2018-2019.

L'étudiant doit prendre connaissance des principes actuels de biochimie, d'immunologie, de microbiologie, de génétique et nécessaires à la compréhension des mécanismes d'action des médicaments ainsi que de la physiologie afin de comprendre les différentes étapes de la pharmacocinétique qui regroupent l'Absorption de médicament, leur Distribution dans les différents compartiment de l'organisme, leur Métabolisme en métabolites actifs ou inactifs. et leur Elimination hors de l'organisme. Il est à noter que la matière est composée de cinq chapitres :

Le chapitre I traite l'origine des médicaments, leur composition, leur dénomination ainsi que les étapes clés à la recherche de nouveaux médicaments ;

Le chapitre II est consacré à l'étude des divers médicaments classés en fonction des grandes divisions de la pathologie : médicaments anti-infectieux, médicaments du diabète, du cancer, et cet leurs conseils d'utilisation

Le chapitre III insiste sur les principales données concernant la pharmacocinétique et le devenir des médicaments dans l'organisme depuis sa prise par le malade jusqu'à son élimination.

Le chapitre VI s'intéresse aux principes généraux de pharmacodynamique nécessaires à la compréhension des interactions entre récepteur et médicament.

Le chapitre Va comme objectif d'apporter aux étudiants les réactions indésirables dus à la rencontre médicament-malade.

À tous les étudiant(e)s qui auront le présent photocopié en main, je souhaite bon courage et espère que cet photocopié les aura aidés à retenir les éléments essentiels de la science de médicaments.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAS</b>	Acide Acétyl Salicylique
<b>ADME</b>	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
<b>AINS</b>	anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AIS</b>	Anti-Inflammatoires Stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMPc</b>	3'5' Adénosine Monophosphate Cyclique
<b>ANP</b>	Atrium Natriuretic Peptide
<b>CaMK</b>	Ca-calmoduline kinases
<b>CIA</b>	Cytopénies Immuno-Allergiques
<b>CIC</b>	Complexes Immuns Circulants
<b>Cl</b>	Clairance
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>COX</b>	Cyclo-Oxygénases
<b>Cyt p450</b>	cytochromes P450
<b>DAG</b>	Di AcylGlycerol
<b>DBD</b>	<i>DNA Binding Domain</i>
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DDT</b>	DichloroDiphénylTrichloroéthane
<b>DID</b>	Diabète Insulino-Dépendant
<b>DL 50</b>	Dose Létale de 50
<b>DNID</b>	Diabète Non Insulino-Dépendant
<b>DPP</b>	Dipeptyl Peptidase
<b>EMP</b>	Eruption Maculo-Papuleuse
<b>DRO</b>	Dérivés réactives de l'oxygène
<b>GC</b>	GuanylateCyclase
<b>Gai</b>	Protéine G alpha inhibitrice
<b>GMPc</b>	GuanosineMonophosphate Cyclique
<b>gp-41</b>	Glycoprotéine-41
<b>GαS</b>	Protéine G alpha stimulatrice
<b>GST</b>	Glutathion- S- transférase
<b>Gαq</b>	Protéine G alpha q
<b>HRE</b>	Hormone Responsive Element
<b>HSM</b>	Hyper-Sensibilité Médicamenteuse
<b>HSMA</b>	Hypersensibilité Médicamenteuse Allergique
<b>HSMNA</b>	Hypersensibilité médicamenteuse non allergique
<b>HSP90</b>	Protéine de la choc thermique (Heat-ShockProtein)
<b>HTA</b>	Hyper Tension Artérielle
<b>ID</b>	Intra-Dermique
<b>IFN-γ</b>	l'Interféron-γ

<b>IL</b>	Intra- Lymphatique
<b>IM</b>	Intra-Musculaire
<b>IM</b>	Intra-Musculaire
<b>IP3</b>	Inositol triphosphate
<b>IRSs</b>	InsulinReceptorSubstrates
<b>IV</b>	Intra-veineuse
<b>LBD</b>	<i>Ligand Binding Domain</i>
<b>MT</b>	Méthyl-Transférases
<b>MTX</b>	Methotrexate
<b>NAT</b>	N acétyl -Transférase
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAPs</b>	3-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate
<b>PDE</b>	Phospho-Di-Estérases
<b>PIP</b>	PhosphatidyInositolmonophosphate
<b>PIP2</b>	PhosphatidyInositoldiphosphate
<b>PKA</b>	Protéine-Kinases AMPc dépendantes
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>PLC</b>	Phospholipase
<b>RAA</b>	Rhumatisme Articulaires Aigues
<b>RCPG</b>	Récepteurs transmembranaires Couplés aux Protéines G
<b>SC</b>	Sous-Cutanée
<b>SULT</b>	Sulfo-Transférases
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Temps de demi-vie d'élimination
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Factor-β
<b>TH4</b>	Tetrahydrofolate
<b>UGT</b>	UridineDiphosphoglucuronyl Transférase
<b>VD</b>	Volume de Distribution
<b>VIH</b>	Virus Immunodéficience Humaine

## LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
1	Représentation schématique de différentes étapes de développement d'un nouveau médicament	8
2	Principales cibles des antibiotiques	12
3	Mécanisme d'action de l'amphotéricine B sur les cellules fongiques traduit de Mesa- Arango	15
4	Les cibles des antirétroviraux actifs sur le VIH.	20
5	Mécanisme d'action de methotrexate	29
6	Représentation schématique de mécanisme d'action des AINS de typeCoxibs	36
7	Profil insulinique et profil glycémique d'une personne saine	38
8	Représentation schématique des étapes du devenir des médicamentsdans l'organisme (Pharmacocinétique)	52
9	Les phases des transformations des médicaments - phase I: métabolisation, phase II: conjugaisons	61
10	Différents types des réactions de phase II	66
11	Métabolisme de l'acide salicylique par une réaction de glycurono-conjugaison	67
12	(A): Structure de la forme active de l'acides sulfirique -PAPs-, (B):métabolisme de l'alcool par une réaction de sulfo-conjugaison	67
13	(A): Structure de la forme active de méthyle -SAM-. (B):Métabolisme de catécholpar une réaction de méthylation	68
14	. Métabolisme de l'acide salicylique par une réaction de glycy-conjugaison	68
15	La réaction générale d'oxydation par le CytP450	69
16	Cycle catalytique du CytP450 pendant l'oxydation d'un benzène liposoluble	70

17	Représentation schématique de l'élimination rénale dans le néphron	72
18	Schéma représente le cycle entéro-hépatique	74
19	Schéma d'un récepteur couplé avec une protéine G	80
20	Récepteur à activité tyrosine kinase récepteur de l'insuline)	81
21	Schéma d'un récepteur guanylate-cyclases membranaire	82
22	Structure des récepteurs transmembranaires incluant des canaux ioniques - le récepteur nicotinique musculaire de l'acétylcholine.	84
23	Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments	85
24	Schéma général des RCPG avec la protéine G et les effecteurs	86
25	Schéma d'un récepteur couplé à la protéine G avec les deux effecteurs (enzyme et canal ionique)	87
26	Cycle fonctionnel (Activation/désactivation) de la protéine G	88
27	Formation de l'AMP <sub>c</sub> par l'hydrolyse de l'ATP par l'adénylatecyclase	90
28	Activation de PKA par AMP <sub>c</sub> et cascade de phosphorylation	91
29	Exemple de l'effet d'AMP <sub>c</sub> -Métabolisme du Glycogène	91
30	Activation de Ca-calmoduline kinase (CaMK) par Ca <sup>+2</sup> /calmodulin	93
31	Mécanisme d'activation des RCPG αq selon la voie de PLC	93
32	Mécanisme d'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase	95
33	Activation des récepteurs nicotinique de l'acétylcholine	96
34	Mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires	97
35	Schéma représente la compétition des médicaments au niveau de la liaison aux protéines de distribution	100

36	Représentation schématique du mécanisme des interactions médicamenteuses par la synergie	102
37	Schéma représente le mécanisme des interactions médicamenteuses par antagonisme	103
38	Déterminants antigéniques des pénicillines	108
39	Mécanismes de l'HSMA de type 1 (exemple avec les lymphocytes B)	110
40	Mécanismes de l'HSMA de type IV	111

## LISTE DES TABLEAUX

N°	TITRE	PAGE
1	Formes pharmaceutiques des médicaments selon les différentes voies d'administration	3
2	Classification des antibiotiques	10
3	Effets indésirables des antifongiques	17
4	Principaux agents alkylants	27
5	Principaux agents intercalent	27
6	Principaux médiateurs de l'inflammation	32
7	Principales indications thérapeutiques des glucocorticoïdes en pathologie non surrénalienne	34
8	Principaux sulfamides hypoglycémiants	43
9	Effets indésirables des antidiabétiques oraux	46
10	Principaux effets indésirables de quelques antalgiques	51
11	Exemples d'interactions médicamenteuses liées à une inhibition enzymatique	101
12	Classification des différents types de réactions allergiques provoquées par les médicaments (adaptée de la classification de Gell et coombs)	106

## Chapitre I. Introduction à la pharmacologie

La –pharmacologie- vient du mot grec –*pharmakon*- qui désigne le médicament, donc la pharmacologie est l'ensemble des connaissances concernant les médicaments. Elle étudie le devenir du médicament dans l'organisme depuis sa prise par le malade jusqu'à son effet thérapeutique puis son élimination. Elle a été divisée en sous-sections telles que la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la pharmacologie moléculaire, mais aussi la pharmacogénétique, la pharmacovigilance, la pharmacologie fondamentale, etc.

### I. Généralités sur les médicaments

#### I.1. Définition d'un médicament

Le code de la santé publique en France donne la définition suivante du 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. Il s'agit aussi de tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ».

#### I.2. Origine et nature des médicaments

Jusqu'à la fin du siècle dernier, les médicaments utilisés pour le traitement des maladies étaient des produits naturels, issus des trois règnes de la nature (végétal, animal et minéral); les médicaments d'origine végétal restent très employés et continuent à fournir des nouvelles substances qui ont un intérêt primordial en thérapeutique; on distingue ainsi: les alcaloïdes, les hétérosides, les résines et les essences. Le traitement par des médicaments d'origines animale soit des organes, tissus ou glandes desséchés (sang, plasma ou poudre de pancréas), ou constituant purifiés (insuline, trypsine....) est soumise aux certaines inconvénients inhérentes comme l'allergie et les faibles concentrations. Tandis que actuellement très peu d'exemple pour l'utilisation des médicaments d'origines minérale (l'utilisation de sulfate de Na de Mg comme purgatifs).

Les médicaments de la règne microbienne sont surtout des vaccins préparés par des bactéries et de virus tués ou atténués comme par exemple l'antitétanique et le vaccin contre hépatite B.

Néanmoins les produits issus des biotechnologies prennent une importance croissante, d'une part par le génie génétique tel la production de l'insuline par l'intermédiaire d'une bactérie et d'autre part par fermentation comme la production des antibiotiques par des champignons inférieurs.

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont cependant préparés par synthèse chimique à partir de principes de chimie minérale ou par semi synthèse c'est-à-dire des dérivés obtenus par synthèse chimique à partir de substances naturelles.

### I.3. Composition d'un médicament

Le médicament est composé de deux sortes de substances: le principe actif et l'excipient.

#### I.3.1. Principe actif

Désigne la substance active (parfois plusieurs) responsable de l'action pharmacologique, ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic ou la prévention d'une maladie. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

#### I.3.2. Excipients

Les excipients sont des substances chimiquement inertes et inactives sur le plan pharmacologique (avoir une innocuité parfaite) associées étroitement aux principes actifs des médicaments. Les excipients ont différents rôles. Parmi les plus importants :

- Faciliter l'administration des principes actifs; La présence d'excipients est indispensable pour présenter le principe actif sous une forme galénique (comprimé, sirop, gélule, gel, gouttes, liquide, etc.) plus adaptée pour la voie d'administration (per os, injectable, transcutané, etc.);
- Assurer la stabilité et, par conséquent, empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un principe actif (par exemple substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion);
- Masquer le mauvais goût d'un principe actif pour faciliter un usage pédiatrique;
- Permettre une dissolution correcte et ciblée (délitant), que ça soit *in vitro* dans un verre ou *in vivo* dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif.

### I.4. Médicament générique

Un médicament générique est un médicament qui comporte la (les) mêmes principes actifs au même dosage que le médicament de référence (original), dit princeps. Les seules différences possibles entre princeps et génériques sont la forme pharmaceutique et les excipients.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique découvre un médicament, il le protège par un brevet qui lui assure l'exclusivité commerciale, et ce pendant 20 à 25 ans. Au-delà de cette période, la licence de fabrication de ce médicament de référence tombe dans le domaine public. Un autre laboratoire peut alors commercialiser un générique, comparable au médicament de référence, mais avec un prix inférieur correspondant à l'absence d'investissement de recherche.

### I.5. Forme médicamenteuse ou forme pharmaceutique

Appelé aussi la forme galénique, désigne l'aspect physique final, la manière, sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient. elle est fondamentale car l'objectif est de trouver la présentation

médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. Selon les différentes voies d'administrations, il existe diverses formes pharmaceutiques des médicaments listées dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Formes pharmaceutiques des médicaments selon les différentes voies d'administration

Voies d'administration	Formes pharmaceutiques
Voie orale	Solides : comprimés, capsules, cachets, pilules, poudres. Liquides : sirops, potions, suspensions et solutions buvables, huiles.
Voie parentérale	Solutions et suspensions injectables, ou perfusées
Voie rectale	Suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, lavements.
Voie vaginale	Ovules, capsules vaginales, comprimés vaginaux, solutés, crèmes, mousses, gelées.
Voie ophtalmique	Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires
Voie respiratoire	Gouttes nasales, collutoires, gargarismes, aérosols, inhalations, bains de bouche.
Voie auriculaire	Gouttes, otocones, pommades
Voie percutanée	Pommades, crèmes, gels, pâtes, mousses, liniments, lotions, sinapismes.

### I.6. Grandes utilisations des médicaments (les différentes thérapeutiques)

Les médicaments peuvent être classés en quatre grands groupes selon leurs effets:

- A. Médicament étiologique (curatifs) :** Le médicament traite la cause de la maladie;
- B. Médicament symptomatologique:** Le médicament n'agit pas sur la cause de la maladie mais guérissent les symptômes ;
- C. Médicament substitutif:** Le médicament est utilisé pour pallier à une insuffisance de l'un des constituant physiologique de l'organisme qui fait défaut (vitamines, insuline, estrogènes...);
- D. Médicament préventifs:** protègent le sujet sain d'une maladie (vaccins) ou modifient temporairement un processus physiologique (Contraceptifs oraux).

### I.7. Dénomination des médicaments

Un médicament peut avoir une variété de noms. On distingue ainsi;

**I.7.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)**

Connu également sous le terme de « nom générique ». Elle est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS), depuis 1953 et permet d'éviter tout risque de confusion. Elle sert de langage commun à l'ensemble des professionnels de santé et des patients, dans le monde entier. Elle existe actuellement environ 8000 DCI, avec 120 à 150 nouvelles DCI chaque année. Cette dénomination, correspond au nom du principe actif contenu dans un médicament est désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique.

**I.7.2. Nom commercial**

Un médicament original est généralement commercialisé avec un nom commercial, dénommé aussi « nom de fantaisie » ou nom de marque. Choisi par le laboratoire pharmaceutique. Ce nom commercial est inscrit sur l'emballage d'une façon généralement plus visible que la DCI car le laboratoire propriétaire, pour des raisons commerciales évidentes, cherchera une reconnaissance privilégiée de son produit. Exp l'Aspegic\*, Kardegic\*, etc...

**I.7.3. Nom chimique**

C'est le nom scientifique, correspond à la formule chimique de principe actif d'un médicament. Il est surtout utilisé par les chercheur, mais il est parfois abrégé à la place du nom générique ; exemple : acide acétyla salicylique.

**II. Etapes de création d'un nouveau médicament**

Le développement et la commercialisation d'un nouveau médicament nécessitent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui demande environ 8 à 10 ans de travail dans les laboratoires de recherche. De nombreuses étapes tracent ce long chemin avant l'obtention de l'AMM, elles se regroupent dans les principales étapes décrites ci-dessous:

**II.1. Préparation d'une nouvelle substance**

L'étude de la littérature scientifique permet d'étudier les relations structure-activité de chaque famille thérapeutique afin de définir un profil et d'orienter la recherche d'une nouvelle substance, soit par synthèse organique, ou par héli-synthèse, ou par extraction à partir de produits végétaux ou animaux ou encore par biotechnologie. On vérifie ensuite par une étude analytique approfondie l'identité, la pureté et la stabilité de la substance.

**II.2. Evaluation de l'activité globale pharmacologique de la nouvelle substance**

L'évaluation de la nouvelle substance sur une pathologie bien définie (exemple de la recherche d'une activité antidiabétique) est testée à l'aide d'études pharmacologiques et

biochimiques (par exemple des études de liaison aux récepteurs biologiques purifiés, ou encore d'expériences réalisées sur des cellules en culture « *in vitro* », des tissus ou des organes isolés par exemple cœur isolé, foie isolé « *ex vivo* »).

Comme ces modèles ne peuvent jamais reproduire les événements complexes qui se déroulent dans un organisme vivant, les médicaments potentiels devront être testés chez l'animal de laboratoire « *in vivo* » qui rendent mieux compte des effets d'un médicament sur l'organisme.

### II.3. Investigation préclinique chez l'animal

La recherche préclinique chez l'animal dure 5 à 7 ans. Elle est réalisée d'abord sur l'animal sain ou sur des souches d'animaux spontanément atteints de certaines maladies (diabète, hypertension artérielle) ou d'animaux chez lesquels a été créé un état pathologique le plus proche possible de la maladie humaine (infarctus du myocarde, infections bactériennes ou parasitaires, etc.). Elle s'agit d'étudier de façon plus approfondie l'activité pharmacologique et la toxicité de la nouvelle substance selon les étapes suivantes :

#### II.3.1. Etude de tous les types de toxicité

- A. Toxicité aiguë:** recherche la dose qui tue, en administration unique, 50 % des animaux : elle est appelée dose létale 50 ou DL 50 ;
- B. Toxicité chronique ou à long terme:** recherche les effets nocifs chez l'animal après administration répétée du médicament, à différentes doses, pendant 3 mois minimum jusqu'à plusieurs années. Cette étude doit se faire sur au moins deux espèces animales (rongeurs et non rongeurs), la surveillance est clinique, biologique et, à terme, anatomique (étude systématique de tous les organes après sacrifice des animaux);
- C. Recherche des effets mutagènes, cancérigènes et les éventuelles anomalies du développement du fœtus (effet tératogène):** le pouvoir tératogène doit être testé sur 3 espèces différentes (rat, lapin, souris), s'il apparaît des malformations de l'embryon c'est une contre indication de médicament chez la femme en période d'activité génitale.

#### II.3.2. Etude pharmacologique

C'est l'étape d'étude des caractéristiques pharmacologiques des médicaments potentiels. Les essais pharmacologiques sont divisés en 2 étapes: étude de la pharmacocinétique (devenir des médicaments dans l'organisme) et étude de la pharmacodynamique (mécanisme d'action pharmacologique).

Il faut aussi tester chez l'animal la comparaison des effets des nouvelles substances avec les médicaments déjà existants dans le même domaine (son avantage par rapport à eux) et les effets autres que l'effet principal (effets secondaires).

### **II.3.3. Recherche d'une forme galénique adaptée**

Les techniques galéniques permettent ensuite de préparer les formes d'administration de nouveau médicament (injectable, orale ou rectale ...), les recherches sont basées surtout tant que possible à obtenir une forme orale stable, celle-ci étant la plus simple à prendre par le futur patient.

C'est après le choix de la forme d'administration, que sera décidé le choix de l'excipient qui entre dans la composition de nouveau médicament. Tous ces choix seront déterminés, entre autres, en fonction des caractéristiques physico-chimiques du médicament et de ses indications thérapeutiques.

### **II.4. Investigations cliniques- Essais cliniques-**

Après les études précédentes toxicologiques et pharmacologiques sur l'animal, si le produit semble actif et pas trop toxique, que sera décidé le passage à l'homme (essais cliniques). Ces essais vont permettre de juger la valeur de la forme pharmaceutique, la posologie du médicament, les indications, contre indications et les effets secondaires. Cette investigation se fait en trois phases successives nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou AMM.

#### **II.4.1. Phase I**

Est dite d'innocuité ou étude de la tolérance, elle est menée chez un très petit nombre de volontaires sains hospitalisés dans tous les pays sauf en France où elle est menée chez des non volontaires non sains, afin de déterminer si les propriétés observées chez l'animal se manifestent également chez l'homme, elle vise à établir la tolérance du médicament en fonction de la dose (la dose minimale active et la dose maximale tolérable) et cherche à connaître la pharmacocinétique: Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination (ADME) de la molécule.

Il est bien entendu que pour des produits très actifs comme des antibiotiques, des anticancéreux, hormones, antithyroïdiens, etc., l'utilisation de volontaires sains est exclue. Dans ce cas cette phase I est réalisée en phase II sur des patients qui eux peuvent bénéficier de l'effet thérapeutique supposé du produit en test. Dans tous les cas, l'accord du patient après une information éclairée est indispensable,

#### **II.4.2. Phase II (étude de l'efficacité pharmacologique)**

Au cours de la phase II, le médicament éventuel est, pour la première fois, testé contre la maladie pour laquelle il est prévu chez un groupe de patients sélectionnés. Les essais de la phase II visent à obtenir l'opinion des médecins sur l'existence d'une activité thérapeutique du produit, sur ses effets gênants, sur la durée de l'effet et sur la posologie optimale. Si la substance montre une efficacité réelle et peu d'effets secondaires, on passe alors aux études de phase III.

### **II.4.3. Phase III (Essai comparatif)**

Les essais de phase III ou essai comparatif peut durer 5 à 10 ans. Ces essais ont pour but de comparer l'efficacité thérapeutique de la nouvelle substance chez un groupe de patients hospitalisés plus important (plusieurs centaines ou milliers de patients), à celle du médicament de référence déjà connu de la maladie. Il vise à étudier la tolérance chez les sujets à risque: sujet âgé, sujet insuffisant rénal ...et aussi l'étude d'interactions médicamenteuses.

### **II.5. Dépôt du dossier à la commission de l'AMM**

C'est l'étape administrative de la création du médicament, elle comprend l'établissement du dossier d'AMM du nouveau médicament. Le dossier d'AMM est présenté par le laboratoire ou l'industrie pharmaceutique (le fabricant) au ministère de la santé ou un organisme public et contient tous les renseignements concernant le médicament. Le fabricant doit justifier, à l'aide de ses résultats expérimentaux, que les critères d'efficacité et d'innocuité sont remplis et que les formes galéniques répondent aux normes de qualité.

Si le rapport est favorable, la mise sur le marché est accordée pour une période de trois ans au bout de laquelle elle est confirmée ou retirée.

A noter que cette autorisation peut être refusée lorsqu'il apparaît que le médicament ou le produit est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur. Elle est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande.

### **II.6. Commercialisation**

La commercialisation s'accompagne d'une campagne publicitaire de lancement et d'une grande information auprès des médecins, pharmaciens et autres membres des professions de santé. La production du médicament à une grande échelle, permet de servir toutes les prescriptions et de commencer les surveillances après mise sur le marché (Phase IV), Ce qui permet de faire participer les médecins et pharmaciens aux études de pharmacovigilance.

### **II.7. Essais cliniques de phase IV (surveillance après mise sur le marché)**

Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du nouveau médicament, c'est-à-dire sa commercialisation, parallèlement d'autres études plus approfondies sont réalisées (essais cliniques de phase IV), pour mieux utiliser le produit et correspondent à toutes les observations nouvelles sur le médicament: indications nouvelles, effets sur l'enfant, sur le sujet âgé, interactions médicamenteuse et effets indésirables - C'est la définition même de la pharmacovigilance-. Si, après ces différents essais, l'AMM est confirmée, le médicament est soumis à réexamen tous les cinq ans. Une substance active va donc faire l'objet d'études cliniques quasiment de façon continue pendant toutes les années de sa présence sur le marché

La figure ci-dessous représente un schéma récapitulatif des différentes étapes de devenir des médicaments dans l'organisme.



**Figure 1.** Représentation schématique de différentes étapes de développement d'un nouveau médicament

## **Chapitre II. Principales classes thérapeutiques**

Tous les médicaments n'agissent pas de la même manière, et ils ne traitent pas tous les mêmes maladies. C'est pour cela qu'ils appartiennent à des familles de médicaments ou classes thérapeutiques.

On peut définir les classes de médicaments de différentes manières: Classe selon leurs origines, leurs structures chimiques, selon la base du mécanisme moléculaire de son action sur une ou plusieurs cibles et classe sur la base de son action pharmacothérapeutique, qui fait référence à l'action du médicament sur les pathologies traitées.

### **I. Anti-infectieux**

Les maladies infectieuses sont des pathologies fréquentes dues à des bactéries (provoquent des infections bactériennes), des virus (responsables de viroses), des champignons microscopiques (provoquent des mycoses) des parasites (provoquent des parasitoses).

Le pouvoir pathogène de la maladie infectieuse correspond à son aptitude à envahir les tissus et à surmonter les défenses de l'hôte. Sa virulence dépend de ses capacités de multiplication. Les traitements des maladies infectieuses dépendent de l'agent pathogène. Pour soigner les différentes affections on utilise : des antibiotiques, qui s'attaquent aux bactéries, des antifongiques contre les mycoses, des antiviraux pour traiter les atteintes virales et les antiparasitaires contre les parasites.

#### **I.1. Antibiotiques**

##### **I.1.1. Définition**

Un antibiotique est un armes de choix contre les infections bactériennes, c'est une substance produite naturellement par des micro-organismes fongiques, ou fabriquer par synthèse chimique, hémisynthèse (constitution d'une molécule d'antibiotique par modification chimique d'une molécule de base), ou par génie génétique capable de détruire les bactéries ou d'entraver leur multiplication.

##### **I.1.2. Classification et effets indésirables**

Les antibiotiques sont classés selon leur structure chimique, leur type de spectre d'action, ou leur origine. Les principales familles rencontrées sont: les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides, les aminosides et les tétracyclines (tableau 2)

Tableau 2. Classification des antibiotiques

Famille des antibiotiques	Quelque exemple
<p style="text-align: center;"><b>Pénicillines</b></p> <p>-Possèdent un cycle beta-lactame identique et une chaîne latérale spécifique pour chaque classe.</p> <p>- bloquent la constitution de la paroi bactérienne.</p> <p>-ont des propriétés bactéricides et bactériostatiques.</p>	<p><b>-Pénicilline du groupe A:</b> sont des aminopénicillines comme l'amoxicilline, l'augmentin et la bacampicine.</p> <p><b>-Pénicilline du groupe G :</b> elle a un spectre étroit et est détruite par les enzymes digestives, d'où son emploi uniquement en injectable comme <b>Biclinocilline</b> et <b>Extencilline</b>.</p> <p><b>-Pénicillines du groupe V:</b> réservées au traitement des angines streptocoque, en particulier angine à streptocoque bêta-hémolytique, responsable du rhumatisme articulaire aigu comme <b>Oracilline</b>.</p> <p><b>-Pénicillines du groupe M :</b> sont des anti-staphylococciques comme l'<b>oxacilline</b> et <b>cloxacilline</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Céphalosporines</b></p> <p>Toutes les céphalosporines possèdent un cycle lactame;</p> <p>- inhibent la synthèse de la paroi bactérienne et bloquent la synthèse des éléments nécessaires à la constitution de la paroi.</p> <p>- Leur activité est bactéricide. Elles ont un spectre large.</p>	<p><b>- Céphalosporines de 1<sup>er</sup> génération:</b> réservées au traitement des infections respiratoires et urinaires comme <b>Alfatil, Oracéfal</b> et <b>céporexine</b>.</p> <p><b>--Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération :</b> leur spectre est plus large que celui des céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération comme <b>céfuroxime axétil</b>.</p> <p><b>- Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération :</b> possèdent une activité supérieure que celle de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération comme <b>Orelox, Rocéphine</b>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Macrolides</b></p> <p>-Le cycle de base est de grande taille.</p>	<p><b>-Erythromycine :</b> C'est le premier macrolide. Elle est utilisée actuellement en usage externe dans le traitement de l'acné et en pédiatrie en alternative aux pénicillines.</p>

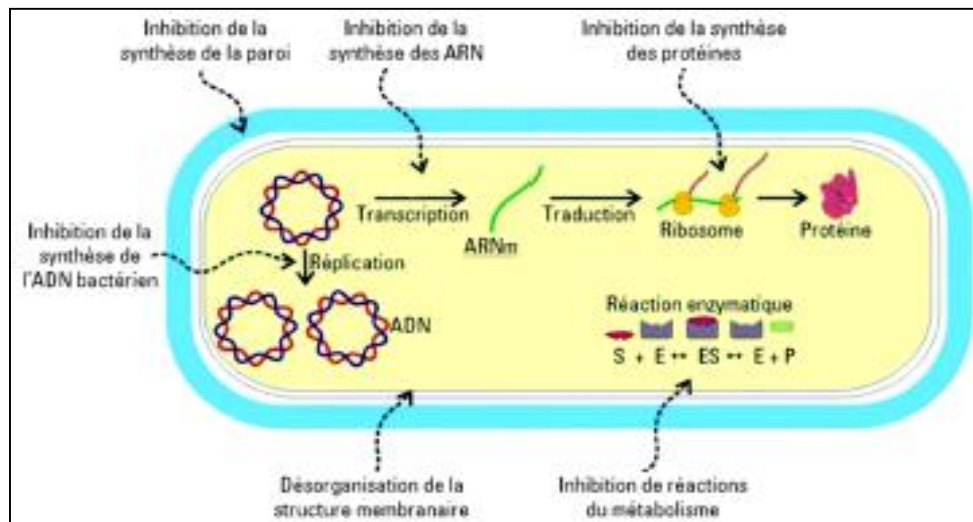
<p>-les macrolides bloquent la synthèse des protéines de structure au niveau du ribosome.</p> <p>-le spectre est réduit essentiellement aux <i>cocci</i> et <i>bacilles</i> (Gram+). Ils ont une bonne activité sur les apparentés comme les mycoplasmes.</p>	<p><b>Autres produits</b> : comme <b>Josamycine, Roxithromycine clarithromycine</b> et <b>azythromycine</b>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Aminosides</b></p> <p>-La structure chimique est l'association d'une molécule aminée avec des sucres.</p> <p>- Ils sont bactéricides, ils dérèglent la synthèse protéique des bactéries au niveau du ribosome.</p> <p>-le spectre d'action est large</p>	<p>-Ils sont présentés sous forme injectable. Ils sont souvent utilisés dans les cas d'infections sévères, en association pour renforcer l'action d'une autre famille d'antibiotique <b>comme : Gentamycine, amikacine, nétilmicine et tobramycine</b>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Tétracyclines</b></p> <p>-Ils sont caractérisées par la présence de quatre cycles.</p> <p>-ils perturbent la synthèse des protéines au niveau des ribosomes.</p> <p>- Ils sont bactériostatiques et le spectre est théoriquement large</p>	<p><b>-Doxycycline</b> : est utilisés dans le traitement des infections urinaires et dans le traitement préventif du choléra et de la peste.</p> <p><b>-Minocycline</b></p>

### I.1.3. Mécanisme d'action – Pharmacodynamique -

- A. Action sur la paroi de la bactérie :** L'antibiotique bloque l'assemblage des éléments protidiques et lipidiques constituant la paroi de la bactérie;
- B. Action sur l'ADN :** L'antibiotique bloque l'ouverture de l'ADN et empêche son dédoublement;
- C. Action sur la synthèse protéique :** A partir d'une information provenant du chromosome (ARN messenger), le ribosome (lieu de synthèse protéique) lit cette information et fabrique une protéine. L'antibiotique perturbe la lecture de l'information au niveau du ribosome. Les protéines ainsi fabriquées ne sont pas utilisables : la bactérie ne peut ni vivre ni se développer;

**D. Anti- métabolites:** Une bactérie a besoin des acides nucléiques pour reconstituer son ADN. Si l'on apporte des substances qui ressemblent aux acides nucléiques, celle-ci les intègre, mais le génome ainsi constitué est illisible.

La figure ci-dessous montre les principales cibles bactériennes des antibiotiques



**Figure 2.** Principales cibles des antibiotiques

#### I.1.4. Spectre d'action

Le spectre d'action caractérise un antibiotique, est l'ensemble des germes (types de bactéries) sensibles à un antibiotique déterminé.

- A. Spectre large :** Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germes (grande partie de tous les *cocci* et de tous les *bacilles*. Les antibiotiques à spectre large (pénicilline A) seront utilisés lorsque le germe n'est pas identifié et que la pathologie peut être due à différents types de germes, par exemple une angine peut avoir comme cause plusieurs germes différents;
- B. Spectre étroit :** Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un nombre limité de types de germes. Cette spécificité lui permet ainsi de cibler un germe et une pathologie.
- C. Spectre moyen ou limité :** Il s'agit d'un antibiotique dont l'efficacité est réduite ou partielle sur un groupe de germes. Il concerne aussi un spectre anciennement large et réduit par l'apparition de résistance bactérienne.

#### I.1.5. La résistance

La résistance bactérienne est la faculté que possède une bactérie à pouvoir croître en présence d'un antibiotique.

### I.1.5.1. Types de résistances

- A. Résistance d'emblée:** Le germe se trouve à l'état naturel depuis très longtemps résistant à l'antibiotique. Par exemple, les bacilles Gram- sont résistants à la pénicilline G;
- B. Résistance acquise:** Il s'agit d'un germe qui normalement était sensible à l'antibiotique et lui devient résistant au cours du temps. La résistance peut apparaître après un traitement mal suivi; arrêter un traitement par un antibiotique au bout de quatre jours, alors qu'il a été prescrit pour une semaine, permet aux derniers germes non encore détruits de reprendre force et d'acquérir un pouvoir de résistance, si le même antibiotique est prescrit ultérieurement (cas des infections urinaires mal suivies).

### I.1.5.2. Mécanisme de la résistance acquise

- A. Résistance par mutation:** En raison d'un très grand nombre de multiplications, une modification due au hasard dans le matériel génétique peut apparaître. Cette modification permet la résistance à l'antibiotique;
- B. Résistance par plasmide :** Ce sont des morceaux de chromosomes bactériens codant pour la faculté de résister. Ce plasmide existe dans certains types de bactéries et pas dans d'autres. Les bactéries qui ne l'ont pas ne sont pas résistantes. Au contact des bactéries résistantes, il ya un transfert du plasmide depuis la bactérie résistante dans celle qui ne l'était pas. Des familles bactériennes préalablement sensibles à un antibiotique acquièrent donc une résistance à celui-ci.

### I.1.5.3. Moyens bactériens de résistance

- A. Les enzymes :** Ce sont des protéines produite par la bactérie et capables de détruire l'antibiotique. Cette enzyme porte le nom de l'antibiotique qu'elle détruit. terminé par le suffixe « ase ». Exemple : pénicillinase;
- B. Les protéines de paroi pour la fixation de l'antibiotique :** L'antibiotique doit se fixer sur des protéines de la paroi bactérienne avant de pénétrer dans la bactérie. La bactérie modifie ce site de fixation et l'antibiotique ne peut plus se fixer. Il devient inactif.

### I.1.5.4. Moyens de lutte contre la résistance

Plusieurs règles d'utilisation des antibiotiques doivent être respectées :

- A.** Utiliser les antibiotiques à bon escient, ciblés ou après antibiogramme : on limite ainsi les antibiotiques à spectre large;
- B.** Utiliser, en association avec l'antibiotique devenu inefficace, un inhibiteur qui détruit l'enzyme. Ainsi l'antibiotique retrouve son efficacité (exemple : l'Augmentin);

- C. La prise d'antibiotique à titre préventif s'avère souvent inutile et n'est pas recommandée sauf dans de rares cas;
- D. Respecter les posologies et les durées des traitements.

### I.1.6. Effets indésirables

#### I.1.6.1. Effets indésirables communs à tous les antibiotiques

- A. Risques allergiques :** Les signes cutanés sont le prurit, l'urticaire, les rougeurs et les éruptions cutanées. Ensuite vient l'œdème, qui s'exprime par le visage et les membres enflés. Plus rarement, il peut se produire un choc anaphylactique, qui est un malaise généralisé avec coma et accident cardio-vasculaire (potentiellement mortel);
- B. Troubles digestifs :** La diarrhée est l'effet secondaire le plus fréquent de l'antibiothérapie. Il est également constaté souvent des nausées et des vomissements ;
- C. Hyperthermie :** La température augmente dès le début de l'antibiothérapie, puis redescend rapidement, signe de réussite du traitement bactéricide. Cette hyperthermie est due à la libération massive de toxines hyperthermisantes lors de la lyse (destruction) bactérienne.

#### I.1.6.2. Effets indésirables spécifiques à chaque classe

Ils dépendent de l'affinité de l'antibiotique pour un organe donné, où il va se concentrer et créer des troubles.

## I.2. Antifongiques

Les antifongiques assurent le traitement des mycoses dues aux champignons microscopiques de différentes familles (le *candida*, les *dermatophytes*, les *aspergillus*, le *cryptococcus*). Les maladies infectieuses dues aux champignons sont en général limitées à la peau et aux muqueuses: mycoses locales. Rarement, en cas de déficit immunitaire, on observe une atteinte des organes internes: mycoses systémiques.

### I.2.1. Classification et mécanisme d'action

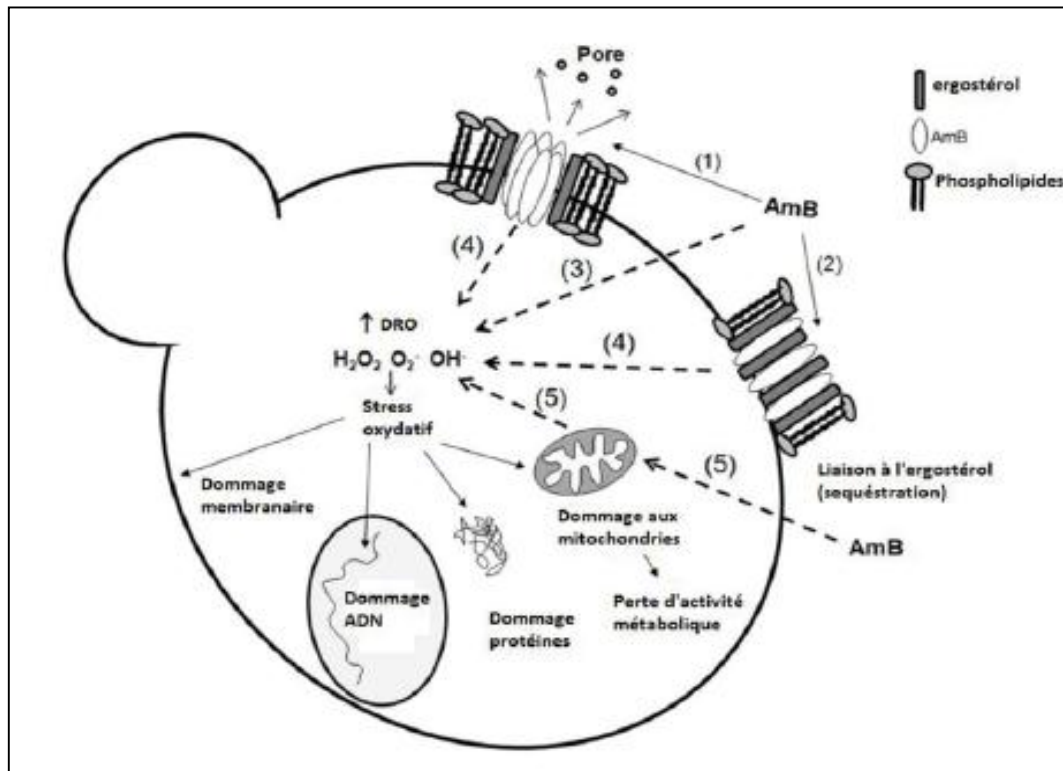
Les médicaments antifongiques sont utilisés par voie générale ou par voie locale. Ils sont classés en fonction de leur structure chimique et de leur action thérapeutique et appartiennent essentiellement à trois grands groupes.

#### I.2.1.1. Famille de la polyènes

Les polyènes sont des antifongiques à visée digestive et bucco-pharyngée utilisé dans le traitement des candidoses.

- **Nystatine (Mycostatine):** est l'exemple de cette famille est une substance d'origine bactérienne, Elle a une action remarquable sur les infections généralisées ou localisées à *Candida albicans* responsable du muguet;
- **Amphotéricine B :** extrait de *Streptomyces nodosus*, elle est utilisée par voie intra-veineuse (IV) dans des infections systémiques fongiques, ainsi que par voie orale pour les atteintes muqueuses ORL ou digestives en particulier les candidoses.

Les polyènes exercent une activité fongicide, le mécanisme d'action des polyènes n'est pas tout à fait élucidé. Il est généralement accepté qu'ils agissent à deux niveaux. Premièrement, ils se lient à l'ergostérol, une composante des membranes du *Candida albicans*. Ceci génère la formation de pores transmembranaires, une fuite d'ions (les ions  $K^+$ ) et la séquestration de l'ergostérol responsable de l'effet fongicide. Par la suite, il se produit un dommage causé par les dérivées réactives de l'oxygène (DRO) par le mécanisme de le stress oxydatif. Le résumé de ce mécanisme d'action a été démontré dans la figure ci-dessous.



**Figure 3.** Mécanisme d'action de l'amphotéricine B sur les cellules fongiques traduit de Mesa- Arango

### I.2.1.2. Famille des dérivés azolés

Ce sont des antifongiques imidazoles à spectre large. Ils traitent simultanément le foyer digestif des candidoses ainsi que leur expression dermique ou muqueuse, les produits disponibles de cette famille sont :

- **Dérivés imidazolés :** inhibent la synthèse de l'ergostérol. Ce stéroïde est un composant essentiel de la membrane cytoplasmique des cellules de champignon, comparable au cholestérol dans les cellules humaines. Sous l'action d'un dérivé imidazolé, les champignons ne se développent pas (effet fongistatique) ou même meurent (effet fongicide). Les principaux dérivés imidazolés conviennent seulement pour une application locale, à cause de leur faible absorption et de leur mauvaise tolérance systémique comme le clotrimazole, l'éconazole, l'oxiconazole, etc.
- **Triazolés à usage systémique :** comme fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole.

### I.2.1.3. Autres antifongiques

De nombreux autres antifongiques sont utilisés:

- **Griséofulvine :** c'est un antifongique à usage systémique provient de moisissures et n'agit que contre les dermatophytes de teignes. Elle agit vraisemblablement dans les champignons comme un poison du fuseau, inhibant les mitoses. Elle possède une action fongistatique;
- **Flucytosine :** antifongique à usage hospitalier, réservé aux formes graves, elle est transformée dans les *Candida* en 5-fluoro-uracile sous l'action d'une cytosine désaminase spécifique des levures. Ce composé agit comme un antimétabolite et perturbe le métabolisme des ARN et de l'ADN, l'effet est fongicide ;
- **Lamisil :** il s'agit d'un antifongique à large spectre, actif sur le *candida* et les teignes.

### I.2.2. Indication des antifongiques

Les antifongiques traitent différentes candidoses.

- A. Candidose buccale :** La source de cette candidose buccale peut être digestive. L'absorption du médicament permet de traiter le foyer primitif. Celui-ci provient la plupart du temps de l'effet secondaire des antibiotiques. En effet une mycose digestive peut se développer lorsque la flore saprophyte est déséquilibrée par l'antibiotique;
- B. Candidose Dermique:** Il s'agit souvent de candidose interdigitale des orteils. Il faut traiter le pied, la chaussette et la chaussure (poudres ou lotions);

- C. Vaginite à candidose:** le traitement est local (ovule, comprimé gynécologique);
- D. Onychomycoses:** Ce sont des mycoses des ongles des mains et des pieds. Cette mycose peut être due soit à un *candida* (candidose), soit à un dermatophyte (teigne);
- E. Traitement des teignes:** Les dermatophytes responsables des teignes peuvent avoir plusieurs localisations. On distingue les teignes des cheveux, des ongles et de la peau.

### I.2.3. Effets indésirables des antifongiques

Les effets indésirables dus aux antifongiques sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Effets indésirables des antifongiques

Antifongiques		Effets indésirables
Dérivés imidazolés		- Troubles digestifs gastralgies, nausées, vomissements et diarrhées ( miconazole -toxicité hépatique (surtout kétoconazole -rares réactions allergiques locales et possibilité d'irritation
polyènes	Polyène topique ( nystatine)	Troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhées
	Polyène systémique (amphotéricine B)	<b>-fréquents :</b> Hypotension, thrombophlébite, douleur au site d'injection, diarrhées, nausées, vomissements, indigestion, perte d'appétit, anémie, arthralgies, myalgies, céphalées, frissons. <b>-Sérieux :</b> asystolie, arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, hypokaliémie, agranulocytose, anaphylaxie, encéphalopathie et néphrotoxicité.

### I.3. Antiviraux

Les virus se composent principalement de matériel héréditaire, et d'une capsidie protéique ainsi que dans de nombreux cas d'une enveloppe formée d'une double couche phospholipidique dans laquelle sont insérées des protéines. Les virus ne possèdent aucun métabolisme propre, mais sont multipliés par les cellules atteintes.

La multiplication virale comporte de manière générale 8 étapes et chacune de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle des antiviraux :

- Attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cytoplasmique;
- Pénétration dans la cellule par endocytose ou par fusion;
- Décapsidation qui libère le génome viral;
- Réplication, où le génome viral détourne la « machinerie » cellulaire;
- Transcription tardive;
- Traduction tardive;
- Formation de nouveaux virions;
- Libération de nouveaux virions;

Pour pouvoir, à titre thérapeutique, bloquer la multiplication virale lors d'une infection, on doit inhiber spécifiquement dans les cellules infectées les phénomènes métaboliques qui participent à la multiplication des particules virales par des médicaments antiviraux dans le but de ralentir la progression de la maladie.

#### I.3.1. Classification et mécanisme d'action

Les antiviraux sont classés selon leurs mécanismes d'action antiviraux :

##### I.3.1.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (enzyme présente dans les Virus Immunodéficience Humaine (VIH), responsables du SIDA, et transcrit d'abord dans les cellules infectées l'ARN viral en ADN) bloquent l'enzyme virale nécessaire à l'intégration du virus dans la cellule hôte. Il existe deux types d'inhibiteurs de la transcriptase inverse :

- A. analogues nucléosidiques (Antimétabolites virustatiques) :** Ce sont de faux constituants de l'ADN. Un nucléoside (par ex. la thymidine) se compose d'une base la thymine et d'un sucre, le désoxyribose. Dans un antimétabolite, l'un de ces constituants est incorrect. Sont incorporés dans la chaîne d'ADN virale en formation à la place des nucléosides naturels, constituants de l'ADN. Comme exemple: La **zidovudine** (azidothymidine, B), ou plus exactement son triphosphate inhibe la transcriptase inverse;
- B. Analogues non nucléosidiques :** Ces analogues perturbent directement le fonctionnement de l'enzyme transcriptase inverse comme **viramune**. En bloquant cette enzyme, ce médicament empêche la reproduction du virus dans les cellules infectées, sans toutefois permettre son élimination;

### I.3.1.2. Inhibiteurs de la protéase (antiprotéases virales)

Les anti-protéases ont pour cible l'enzyme protéase du virus (protéase de VIH). Cette enzyme découpe dans les particules virales nouvellement formées un précurseur protéique de grande taille la polyprotéine gag-pol en diverses protéines fonctionnelles parmi les quelles la transcriptase inverse.

En bloquant l'activité de la protéase, les nouveaux virus produits sont défectueux et ne peuvent plus infecter de nouvelles cellules. La résistance des souches de VIH, par mutation, diminue la sensibilité aux antiprotéases de façon régulière et progressive. Exemples : Le **saquinavir** inhibe la protéase du virus VIH. Cette molécule en association avec d'autres virostatiques (trithérapie) a permis de diminuer la « charge virale » chez de nombreux patients.

### I.3.1.3. Inhibiteur de la fusion de virus

Il empêche l'accolement du virus à la membrane cellulaire, empêchant ainsi l'ARN viral d'entrer dans la cellule. Comme par exemple la fuzéon (enfuvirtide), qui est un inhibiteur du réarrangement structural de la glycoprotéine-41 (gp-41) du virus VIH de type1, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.

### I.3.1.4. Inhibiteurs de maturation

L'effet antiviral de ces molécules agit sur une étape tardive de la formation du virus dans les cellules infectées, elles agissent en fait sur la formation des protéines qui forment l'enveloppe interne du génome virale en empêchant leur constitution correcte comme la **bevirimat**.

### I.3.1.5. Association d'antiviraux

**A. Combivir :** est indiqué dans le cadre d'association de deux antirétroviraux - **lamivudine 150 mg** et **zidovudine 300 mg**- pour le traitement de l'infection par le Virus de VIH. Les deux antirétroviraux sont des analogues nucléosidiques. Au niveau intracellulaire, ils sont métabolisés respectivement en lamivudine 5'-triphosphate et zidovudine 5'-TP dérivés actifs qui agissent principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH;

**B. Trivisir :** C'est l'association de trois antirétroviraux – L'**abacavir**, la **lamivudine** et la **zidovudine**- est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH. Le choix de cette association fixe devrait être basé non seulement sur des critères potentiels d'adhésion au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.

Au niveau intracellulaire l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'- triphosphatés. La lamivudine triphosphate, le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de

l'abacavir) et la zidovudine – triphosphate agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de dérivés monophosphates à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, limitant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral;

**C. Kaletra:** C'est un médicament qui contient deux antivirales VIH appelés inhibiteurs de la protéase, à savoir le **lopinavir** et **ritonavir**, qui sont vendus en combinaison dans une seule capsule ou un seul comprimé. L'inhibition des protéases par le Kaletra empêche le clivage de la polyprotéine gag-pol ce qui conduit à la production d'un virus immature, non – infectieux.

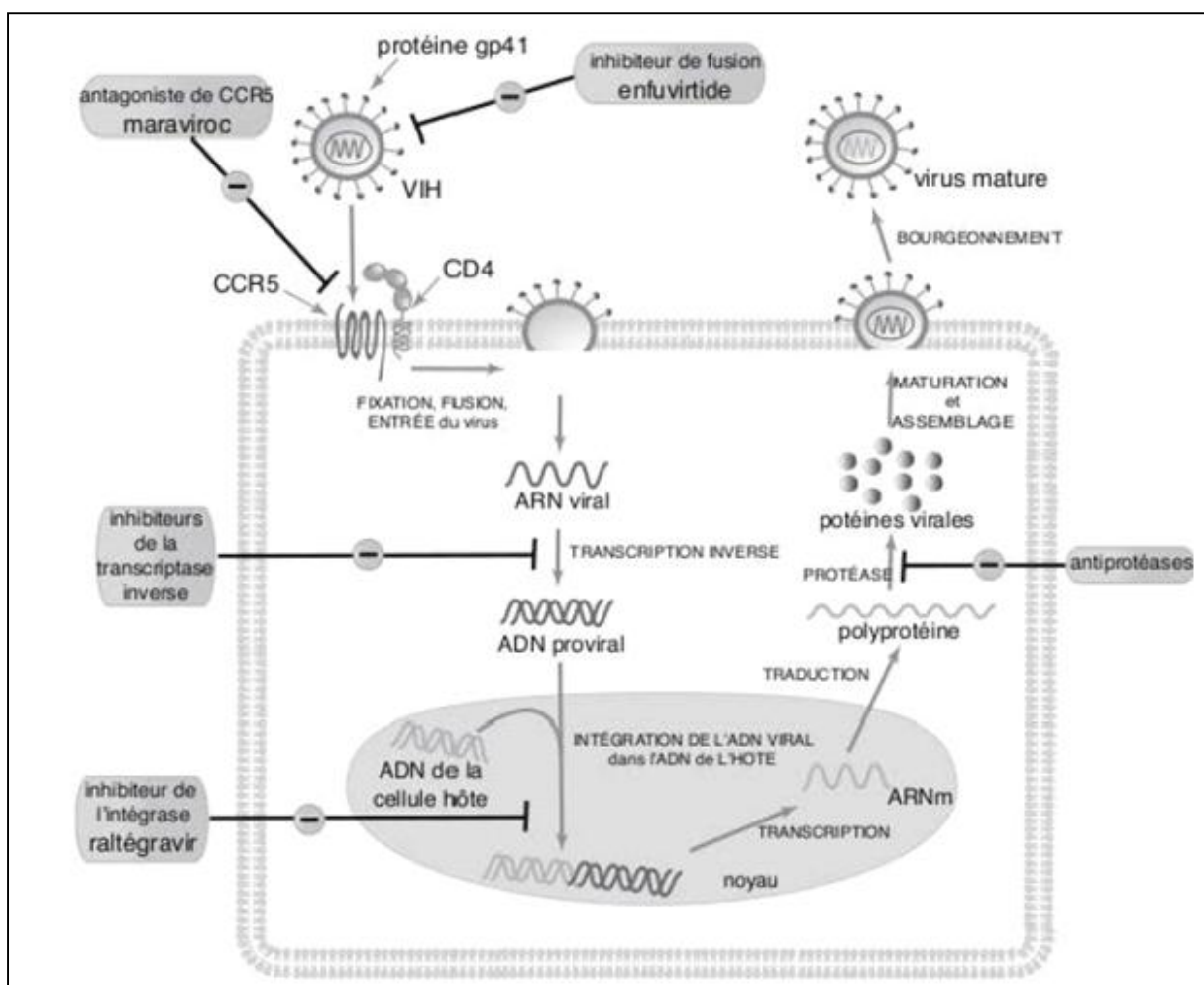


Figure 4. Les cibles des antirétroviraux actifs sur le VIH.

### I.3.2. Effets indésirables des antiviraux

- A. Troubles digestifs:** Ils s'expriment par des nausées et vomissements, douleurs abdominales, altération du goût. La diarrhée est très fréquente, on peut aussi constater une perte totale du goût, des stomatites et de l'anorexie;
- B. Troubles hématologiques :** Ils sont surtout dus au Retrovir, ils sont responsables d'anémies dues à la baisse du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine. Il ya également la baisse des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) qui favorise l'apparition d'infection. La fièvre et les frissons sont un signe d'alerte, ces baisses contre- indiquent l'utilisation du retrovir;
- D. Neuropathies périphériques:** Il s'agit d'engourdissements. Elles s'expriment par des fourmillements, des pertes de sensibilité et des douleurs localisées au niveau des pieds ou des mains de manière bilatérale et pendant plus de trois jours;
- E. Troubles hépatiques:** Il est recommandé de réaliser un bilan hépatique régulier au cours du traitement par les antiviraux. L'insuffisance hépatique en rapport avec une cirrhose est une contre- indication au traitement;
- F. Pancréatites:** La pancréatite est une complication peu fréquente mais sérieuse. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, elle peut être mortelle;
- G. Troubles métaboliques:** Les anti-protéases sont responsables d'anomalies de répartition des graisses. Elles disparaissent de certains endroits du corps, notamment du visage, des bras, des jambes et des fesses, et s'accumulent ailleurs. Les anomalies de répartition des graisses sont gênantes et peuvent avoir des conséquences psychologiques. Les taux de cholestérol et triglycérides sont élevés avec des risques d'infarctus. La régulation du sucre est perturbée, pouvant aller jusqu'au diabète.

#### I.4. Antiparasitaires

L'homme peut être contaminé par des parasites (organismes pluricellulaires) surtout dans des conditions d'hygiène défavorables. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) Le paludisme, les bilharzioses, les trypanosomiasés, l'onchocercose et les leishmaniosés sont les cinq parasitoses tropicales les plus répandues.

La peau et les cheveux sont les sites où s'installent les ectoparasites par exemple les insectes, puces et poux, ou les araignées (arachnides) responsables de la gale. L'intestin ou d'autres organes internes peuvent être contaminés par des endoparasites, ce sont des vers, contre lesquels sont dirigés des antihelminthiques.

##### I.4.1. Définition

Les antiparasitaires sont des substances naturelles comme l'ivermectines et milbémycines (véritables antibiotiques, produits par des bactéries du genre streptomyces) ou des molécules organiques artificielles (la plupart des composés) capables de détruire des parasites. Les

antiparasitaires regroupent des médicaments et des pesticides (insecticides, anthelminthiques, protozoocides).

Il existe un grand nombre de substances antiparasitaires mais leur bonne utilisation passe par l'identification du parasite impliqué et la connaissance de son cycle de développement et de reproduction.

#### I.4.2. Classification

Les antiparasitaires appartiennent à des familles chimiques variées à cause de leurs spectres d'activité très différents d'une part et la diversité des parasites (pluricellulaires ou unicellulaires, arthropodes, némathelminthes, plathelminthes) d'autre part.

Les antiparasitaires sont classés en fonction de leur spectre d'activité en quatre groupes et à l'intérieur de chaque groupe, les composés sont généralement classés en fonction de leur structure chimique:

- Antiparasitaires externes (**ectoparasites**) : Insecticides et Acaricides ;
- Antiparasitaires internes (**endoparasites**) : Anthelminthiques ;
- Endo-ectoparasitocides (**endectocides**) : Macrolides ;
- Protistocides.

##### I.4.2.1. Antiparasitaires externes (ectoparasites)

Tandis que dans la lutte contre les puces, le nettoyage des vêtements et des pièces est suffisant, les poux et les acariens seront éliminés chez les individus contaminés par l'utilisation des antiparasitaires externes qui regroupent, les insecticides organo-chlorés (Chlorphénothane et Lindane), les insecticides organo-phosphorés, les pyréthrinoïdes, le fipronil, l'amitraz, l'imidaclopride et les régulateurs de la croissance des insectes.

Les antiparasitaires externes ne sont pas strictement synonymes d'insecticides et acaricides. Un certain nombre d'insectes sont des parasites internes (larves d'*Hypoderma*, oestres).

- A. Chlorphénothane (dichlorodiphényltrichloroéthane –DDT-)** : Il tue les insectes par contact de leurs pattes avec des surfaces traitées (insecticides de contact). La cause de la mort est une lésion du système nerveux accompagnée de crampes. Chez l'homme, le DDT agit comme un poison du système nerveux mais seulement après la prise de quantités très importantes;
- B. Lindane** : est un insecticide organochloré, Il est utilisé pour le traitement des acariens vivant sur la peau (responsables de la gale), l'élimination des poux et des puces. Il agit également chez l'insecte comme neurotoxique (et dans certains cas chez l'homme). Après application locale, des irritations de la peau et des muqueuses sont possibles.

##### I.4.2.2. Anti-parasitaires internes (endoparasites ou anthelminthiques)

Les anthelminthiques ou antihelminthique (communément appelés vermifuges) sont des médicaments anti-parasitaires internes permettent le traitement de très nombreuses maladies provoquées par les vers intestinaux. ils regroupent les nématodocides et plathelminthocides.

**A. Nématodocides:** sont des produits actifs sur les vers ronds (nématodes) comme Le pyrvinium (Povanyl) et le pamoate de pyrantel (Combantrin);

**B. Plathelminthocides :** sont des produits utilisés pour le traitement des parasitoses à vers plats (comme cestodes et trématodes) comme exemple, la niclosamide.

#### **I.4.2.3. Macrolides endo-ectoparasitocides – endectocides-**

Le terme endectocides est créé par les laboratoires pharmaceutiques, issus de la contraction des mots endo et ecto- parasitocides. Sont des substances antiparasitaires d'origine naturelle issues de la culture de bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*, ont un spectre d'activité étendue à de nombreux parasites internes ( endoparasites comme les nématodes) ainsi qu'à de nombreux parasites externes (ectoparasites comme les arthropodes -insectes et acariens-) comme avermectines et milbénycines.

#### **I.4.2.4. Protisticides**

Les protisticides sont des substances antiprotozoaires utilisées dans le traitement ou la prévention de maladies dues à des protozoaires, principalement les leishmanioses et la malaria comme: le chloroquine, la quinine la pyriméthamine, le proguanil et les sulfadoxine sont des protisticides antimalariens (antipaludéens) utilisés pour traiter la malaria causée par le plasmodium.

#### **I.4.3. Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action des antiparasitaires sont très variés a cause de la diversité des parasites, ils sont peu spécifiques pour les anciens antiparasitaires et très spécifiques pour les plus récents. Les mécanismes d'action des antiparasitaires sont classés en trois groupes selon les différents parasites :

- Mécanisme chez les insectes et les nématodes;
- Mécanisme chez trématodes et les cestodes;
- Mécanisme chez les protozoaires.

##### **I.4.3.1. Mécanisme chez les insectes et les nématodes**

Chez les insectes et les nématodes, les antiparasitaires ont pour cible soit le système nerveux ou neuromusculaire, soit le système de reproduction du parasite.

**A. Mécanismes sur le système nerveux ou neuromusculaire :** dans le système nerveux ou neuromusculaire des parasites, les antiparasitaires agissent sur les membranes des neurones, les synapses ou les jonctions neuromusculaires, en interfèrent soit avec les neuromédiateurs, soit avec les récepteurs et l'action des antiparasitaires se manifeste selon les composés :

- Action sur les canaux sodiques voltage-dépendants comme l'action des pyréthriinoïdes;
- Action sur les récepteurs GABA des canaux à chlorures, soit comme agonistes comme l'action des macrolides endectosides, soit comme antagonistes non compétitifs par exemple l'action de fipronil;
- Action sur les synapses cholinergiques ; par inhibition des cholinestérases ( exemple, l'action des organophosphorés et carbamates),

**B. Mécanismes sur la reproduction et la croissance des insectes :** dans le système de reproduction et la croissance des insectes, les antiparasitaires agissent comme :

- Inhibiteurs de la synthèse de la chitine qui est l'un des principaux composants de l'exosquelette des insectes et autres arthropodes (benzoylphénylurées);
- Analogues de l'hormone juvénile;
- Inhibiteurs de l'hormone juvénile;

#### **I.4.3.2. Mécanisme chez les plathelminthes (trématodes et les cestodes)**

Chez les trématodes et les cestodes les antiparasitaires agissent sur le métabolisme énergétique par découplage de la phosphorylation oxydative.

#### **I.4.3.3. Mécanisme chez les protozoaires**

Chez les protozoaires, les antiparasitaires agissent sur:

A. La membrane cellulaire;

B. Le métabolisme:

- Substance antifoliques (exemple, sulfonamides et triméthoprime);
- Antagonistes de la vitamine B1 : Amprolium;
- Analogues des bases puriques et pyrimidiques ( triazines et arprinocide).

Les antiparasitaires agissent aussi au niveau du métabolisme dans la respiration mitochondriale (exemple, robénidine et 4 hydroxyquinoléine).

## II. Anticancéreux

### II. 1. Généralité sur le cancer

Le cancer peut se définir comme une maladie grave qui se traduit par l'émergence d'amas de cellules cancéreuses (appelés tumeurs), qui est le résultat d'une prolifération excessive et anarchique de certaines cellules deviennent immortelles et incontrôlables car elles échappent aux lois qui régissent la prolifération cellulaire.

L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse, a comme origine en une altération majeure de l'information génétique, c'est-à-dire une mutation de l'ADN.

Ces modifications portent sur des gènes critiques dans la formation d'un cancer, soit les gènes codant pour des protéines intervenant dans le contrôle du cycle et de la prolifération cellulaire (oncogènes), les gènes suppresseurs de tumeur, impliqués dans la réparation de l'ADN ou les gènes intervenant dans la restauration des télomères (télomérase). Les trois événements mutagènes-clés pour développer un cancer sont la surexpression d'un proto-oncogène, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs et l'activation des gènes codant la télomérase.

### II. 2. Traitement de cancer

Actuellement, le traitement du cancer repose sur la destruction des cellules cancéreuses, le but étant d'éliminer la « dernière cellule cancéreuse », il existe plusieurs moyens pour traiter le cancer et lutter contre la résistance aux traitements anticancéreux.

Le choix d'une avenue de traitement afin d'enrayer cette pathologie meurtrière par un oncologue repose obligatoirement sur le diagnostic posé suite à un examen histologique de la tumeur prélevée par biopsie. Suite à cet examen préliminaire, les traitements peuvent être envisagés selon la localisation, la nature, la taille et plusieurs autres caractéristiques de la tumeur.

Les principaux traitements proposés sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et la chimiothérapie. Souvent, un protocole de traitement va combiner plusieurs de ces méthodes afin de maximiser les chances d'éliminer ou de diminuer la masse tumorale :

- A. Chirurgie :** Il s'agit de l'exérèse (ablation) totale ou partielle de la tumeur et d'une quantité variable de tissu sain autour;
- B. Radiothérapie :** Elle consiste à « brûler » la tumeur et le tissu environnant, le but étant de compléter le travail de la chirurgie;
- C. Hormonothérapie :** Certains cancers dépendent de la présence d'hormones pour se développer. L'hormonothérapie va bloquer ces hormones par des anti-hormonaux ou stopper la production de ces hormones. On parle de castration chimique lorsqu'il s'agit d'hormones sexuelles;

**D. Immunothérapie :**Certains cancers sont des prolifération de cellules du système immunitaire ou du système sanguin. L'immunothérapie permet de diminuer la prolifération de ce type de cellules en créant une dépression immunitaire (par des corticoïdes).

**E. Chimiothérapie anticancéreuse ou agents cytotoxiques:** la chimiothérapie anticancéreuse occupe une place considérable dans le traitement des cancers, notamment pour ceux qui ne peuvent pas être traités par chirurgie ou radiothérapie, comme les lymphomes, leucémies et tumeurs métastatiques.

Elle consiste en l'utilisation de substances capables de stopper la prolifération des cellules cancéreuses et leur dissémination. Il s'agit toujours d'une polychimiothérapie, pour laquelle on utilise plusieurs anticancéreux à mécanisme d'action différent. Elle est utilisée soit avant soit après l'intervention chirurgicale.

### II.3. Anticancéreux cytotoxiques (chimiothérapie)

La chimiothérapie actuelle empêche la multiplication de la cellule lorsqu'elle se divise. Puisque les cellules cancéreuses se multiplient plus vite que les autres cellules, l'anticancéreux en détruit davantage mais n'épargne pas les cellules saines. Ces traitements tendent à devenir sélectifs en ne visant que les cellules à multiplication anarchique.

Les anticancéreux agissent à différents niveaux et lieux de la cellule cancéreuse : soit au niveau de l'ADN, soit au niveau de la biosynthèse des protéines, soit au niveau des constituants de la mitose.

#### II.3.1. Classification et mode d'action

On peut classer les anticancéreux cytotoxiques en fonction des différents modes d'action en deux grandes classes : Les agents réagissant directement avec l'ADN et Les agents réagissant indirectement avec l'ADN.

##### II.3.1.1. Agents réagissant directement avec l'ADN

Les anticancéreux réagissant directement avec l'ADN sont de 3 types: Alkylants, Intercalants et scindants

**A. Agents alkylants et produits apparentés :** ils forment, après métabolisation et formation d'ions carbonium très réactifs, des *liaisons covalentes* avec les acides nucléiques, la plupart de ces agents sont dit bi-alkylants, ie, possèdent deux fonctions alkyls leur permettant de réaliser un pont entre deux acides nucléiques. La formation de ces liaisons entraîne :

- Inhibition de la transcription et la réplication des régions d'ADN atteintes en créant des ponts entre 2 chaînes d'ADN;
- Cassure des brins de l'ADN;
- Des excisions de bases ( formation des sites abasique) ;

- Mort cellulaire;
- Des substitutions de bases dans l'ADN.

Le tableau ci-dessous montre les principaux agents alkylants

**Tableau 4.** Principaux agents alkylants

Agent alkylant	Exemple	Mécanisme d'action
Moutardes d'azote	Cyclophosphamide	Métabolisé en moutarde phosphoramidé, agent alkylant bifonctionnel, induit une myelosuppression touchant principalement le système lymphocytaire (immunosuppresseur).
Nitroso-urée	Lomustine,	possèdent une activité sur les cellules qui ne sont pas en division
Organoplatines	Cisplatine	provoque des ponts ADN intra-caténaire
Autres	Mitomycine,	

**B. Intercalant :** Médicament de structure chimique plane s'intercalent entre deux brins d'ADN. ces médicaments provoquent :

- L'inhibition des topo-isomérases II (enzymes coupes a la fois les deux brins de DNA et les ressoude dans une conformation différente après modification de sa torsion) entraînent des cassures d'un brin ou des deux brins de la double hélice d'ADN et les transformant en lésions permanentes et létales (stabilisant les coupures);
- La génération de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN;
- L'altération de la réplication et la transcription de l'ADN;

On distingue notamment les anthracyclines qui sont des antibiotiques cytotoxiques);

Le tableau ci-dessous montre les principaux agents intercalent

**Tableau 5.** Principaux agents intercalent

Agent intercalent	Exemple	Mécanisme d'action
Inhibiteurs de la topo-isomérase	<b>Doxorubicine</b>	Elle s'intercale dans l'ADN et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication et transcription.
	<b>Idarubicine</b>	Elle s'incère dans l'ADN et l'empêche de se dérouler en interférant avec l'enzyme topoisomérase II.
		Elle s'intercale préférentiellement entre deux bases G-C,

<b>II(anthracycline)</b>	<b>Daunorubicine</b>	cette intercalation est stabilisée par une liaison covalente entre la daunorubicine et la guanine du brin d'ADN opposé.
	<b>Epirubicine</b>	Même mécanisme d'action de la doxorubicine puisque c'est un isomère de la doxorubicine qui se caractérise par la perte d'une partie de la cardiotoxicité induit par la doxorubicine.

**C. Agents scindants:** provoquant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases (agent scindant, « ciseaux chimique »). Comme la bléomycine (antibiotique) leur action sur l'ADN est lié à la libération de radicaux libres -par chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxyde- qui induisent de multiples cassures de l'ADN (altération) Provoquant ainsi l'inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN.

### II.3.1.2. Agents réagissant indirectement avec l'ADN

Cette classe pharmacologique comprend : les inhibiteurs de la topo-isomérase I, Les antimétabolites et les antimitotiques (poison du fuseau) :

**A. Inhibiteurs des topo-isomérases I :** Provoque l'inhibition de l'enzyme topo-isomérases I (enzyme coupe et ressoude un seul brin de l'ADN au cours des étapes de transcription, réplication et séparation des chromosomes) par formation d'un complexe ternaire ADN-enzyme-inhibiteur bloque la progression de la réplication, parmi les inhibiteurs de la topo-isomérases I on peut citer:

- Irinotécan : inhibe la ressoudeure des deux extrémités de l'ADN, maintenus par l'enzyme, formant un complexe au niveau de la fourche de réplication de l'ADN. Il induit un arrêt de la division cellulaire en G2, il est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux ;
- Topotécan : empêche en fait la ressoudeure du brin de l'ADN clivé et la réplication, il est prescrit dans le traitement du cancer de l'ovaire métastatique.

**B. Antimétabolites:** Médicaments inhibant la synthèse de l'ADN: il s'agit d'analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils peuvent se substituer à eux (analogue des bases pyrimidiques ou puriques ou acide folique) ou inhiber des enzymes essentielles dans la synthèse des acides nucléiques. La présence des antimétabolites dans l'ADN va perturber sa structure et rendre sa traduction impossible au niveau du ribosome. Les trois classes principales d'antimétabolites sont :

- Anti-pyrimidiques comme 5-Fluorouracil (provoque l'inhibition de la thymidylate synthétase) et la cytarabine (provoque la perturbation de la structure dimensionnelle et fonctionnement du DNA);

- Anti-puriques comme 6-mercaptopurine, fludarabine, cladribine et pentostatine, sont des prodrogues (sauf pentostatine);
- Anti-folates : Le principal anti-folate est le methotrexate (MTX), c'est l'antimétabolite le plus utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et de la thymidine. Les folates pour agir comme coenzyme doivent être réduits en tetrahydrofolate (FH4) par la dihydrofolate reductase. Le methotrexate analogue des folates présente une affinité supérieure pour la dihydrofolate reductase que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à l'interruption de la synthèse d'ADN (figure 4)

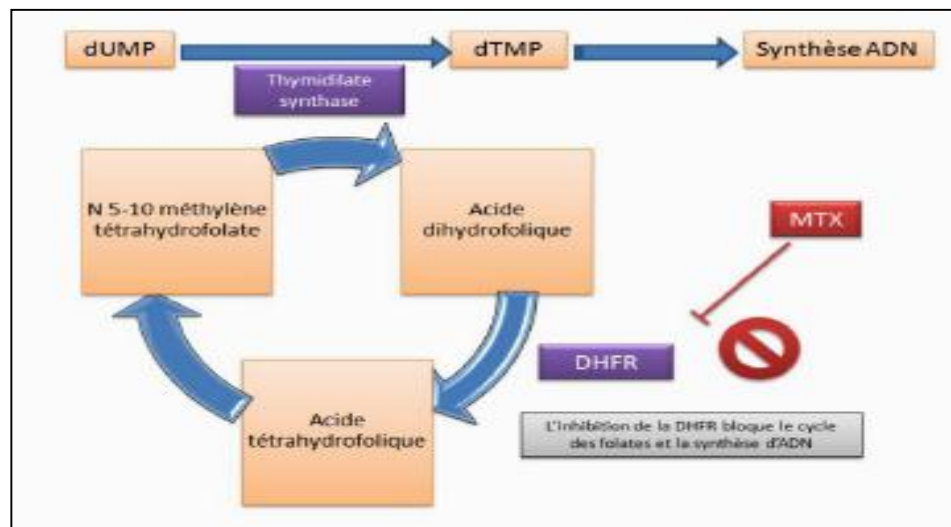


Figure 5. Mécanisme d'action de methotrexate

**C. Poisons du fuseau (antimitotiques) :** sont des médicaments interagissant avec la tubuline cytoplasmique nécessaire à la construction du fuseau mitotique (les microtubules jouent un rôle, entre autres, dans la séparation des chromosomes durant la mitose, l'assemblage-désassemblage des microtubules se fait grâce à la polymérisation-dépolymérisation de la tubuline). La résultante de l'interaction de ces substances avec la tubuline est le blocage de la mitose en métaphase. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division.

On distingue :

- Vinca-alcaloïdes: inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline; ce sont des dérivés de la pervenche de Madagascar comme la vincristine (alcaloïde provoque un séquestre de tubuline par cristallisation irréversible de la tubuline intracellulaire) et vinorelbine ;
- Taxanes : inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline, ce sont des dérivés *Taxus atlanticus*, ils sont actuellement les produits de référence dans le traitement de certains cancers métastasés tel que le taxol et taxotère.

### III.3.2. Effets indésirables

Les anticancéreux ont une attirance pour les cellules jeunes de certains tissus sains. Il y aura donc des effets secondaires communs à tous les anticancéreux, en raison de l'atteinte de ces tissus. Néanmoins, ils s'expriment de manière différente en fonction des substances utilisées. Les anticancéreux ont une attirance pour des tissus toujours atteints: (moelle osseuse, follicules pileux, cellules digestives, les gonades –testicules et ovaires). Chaque anticancéreux a de plus une toxicité spécifique, en raison de son affinité pour certains organes.

**A. Toxicité hématologique (aplasie médulaire):** Elle se manifeste par :

- Atteinte des globules rouges qui est responsable d'anémie, qui se traduit par la pâleur, de l'asthénie, des cheveux et des ongles cassants;
- Atteinte des lymphocytes qui provoque une baisse de l'immunité, celle des polynucléaires neutrophiles (une neutropénie);
- Atteinte des plaquettes: elle se manifeste par des risques hémorragiques, Les saignements mineurs, sont les repères potentiels de saignements internes graves;

**B. Alopecie:** Il s'agit de la chute des cheveux et des poils, elle est réversible à l'arrêt de la chimiothérapie;

**C. Troubles digestifs:** Les troubles digestifs se manifeste par :

- Diarrhées : plus ou moins sévères, elles peuvent aller jusqu'à l'hémorragie et la déshydratation, elles sont dues à l'attaque directe des anticancéreux sur les cellules digestives, intestinales en voie de multiplication;
- Nausées et vomissements: ils sont provoqués par l'atteinte directe sur les cellules de contrôle du plexus digestif (blocage des neurotransmetteurs);

**D. Atteinte des organes de la reproduction:** Les anticancéreux perturbent le métabolisme de l'ADN, support de l'information génétique et de l'hérédité. Il peut y avoir altération au niveau des cellules de la reproduction (effet mutagène):

- Chez l'homme, ils induisent une azoospermie possible, avec risque de stérilité;
- Chez la femme, ils provoquent des complications ovariennes, entraînant la stérilité. Ils perturbent le cycle avec des aménorrhées.

La grossesse est une contre-indication à la chimiothérapie, en raison du risque tératogène;

**E. Effets indésirables sur certains organes**

- Toxicité cardiaque: elle est fréquente avec les anthracyclines, elle s'exprime par des troubles du rythme et de la tachycardie;

- Toxicité rénale: elle est rencontrée fréquemment avec les dérivés du platine comme la cisplatine, elle s'exprime par une insuffisance rénale, conséquence d'une vasoconstriction intra- rénale, et d'une toxicité directe sur les néphrons;
- Trouble neurologique, se manifeste par l'atteinte de la vigilance, l'atteintes périphériques (fourmillements, troubles de la motricité) et douleurs (polynévrites);
- Toxicité pulmonaire : elle est fréquente avec bléomycine, méthotrexate et elle s'exprime par une insuffisance respiratoire (dyspnée, essoufflements, baisse de la saturation en oxygène) accompagnée de toux sèche;
- Insuffisance hépatique progressive à dose cumulative. Elle s'exprime par des douleurs hépatiques, une élévation des transaminases et un ictère;
- Troubles dermatologiques: éruptions cutanées, allergies, desquamation;
- Atteinte des muqueuses et des veines: les anti-cancéreux sont caustiques par atteinte directe des tissus constituant les muqueuses (irritation locale, voire brûlures), et de la paroi des veines (risque d'extravasation).

### III. Anti-inflammatoires

#### III.1. Généralité sur l'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des phénomènes physiologiques transitoire de défense permettant à l'organisme de protéger, préparer et ou réparer un territoire agressé. Ces agressions peuvent être de type : physique (traumatisme comme entorse, fracture...), Chimique (brulure, médicaments...), infectieux (angine), immunologique (présence de corps étrangère (micro-organismes, greffes) ou de substances allergiques (allergies).

L'inflammation s'exprime par plusieurs signes qui ne sont pas toujours présents en même temps :

- Augmentation de la perméabilité capillaire et libération de facteurs chimiotactiques qui permet l'arrivée des éléments nécessaires à la restauration des tissus lésés;
- Œdème, pour stocker les éléments nutritifs et protéger la zone lésée;
- Arrivée des cellules de l'inflammation : macrophages, lymphocytes (libèrent les médiateurs de l'inflammation (l'histamine));
- Augmentation du développement cellulaire avec dégagement de chaleur;
- Activation des récepteurs à la douleur, signal d'alarme d'une agression;

La réaction inflammatoire est un processus habituellement bénéfique et favorable qui vise à éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires mais parfois dans quelques situations lorsqu'elle se développe de manière exagérée et durable elle devient délétère et gênante, C'est ce qu'on voit au cours de certaines maladies inflammatoires comme les maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu (RAA), spondylarthrite ankylosante), les collagénoses (périarthrite noueuse, lupus érythémateux) et les inflammations localisées (eczéma, psoriasis...).

### III.2. Médiateurs de l'inflammation

Les principaux médiateurs de l'inflammation sont portés dans le tableau 6

**Tableau 6.** Principaux médiateurs de l'inflammation

<p><b>Prostaglandines et leucotriène (Médiateurs lipidique)</b></p>	<p>Ont pour origine métabolique l'hydrolyse des phospholipides membranaires par les phospholipases A2 et libèrent l'acide arachidonique, L'acide arachidonique est métabolisé par cytochromes p450 selon deux voies possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Voie des lipo-oxygénases : qui le transforme en Leucotriènes</li> <li>- Voie des cyclo-oxygénases (COX) : qui le transforme en prostaglandines (médiateurs de l'inflammation), Prostacycline et Thromboxane A2.</li> </ul>
<p><b>Amines vasoactives</b></p>	<p>qui sont surtout impliquées dans la phase d'initiation de l'inflammation, leur but est de recruter les cellules de l'immunité sur le lieu de l'inflammation.</p>
<p><b>Fibrine</b></p>	<p>Agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles</p>
<p><b>Kinine</b></p>	<p>A un rôle important dans la perméabilité vasculaire. En agissant sur les neurones sensoriels, elle entraîne un douleur Activation du complément</p>
<p><b>Protéases</b></p>	<p>Interagissent dans le système de la coagulation et l'activation du complément.</p>
<p><b>Chémokines et les cytokines</b></p>	<p>Peuvent avoir un rôle quant à la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires.</p>

### III.3. Médicaments anti-inflammatoire

Ce sont des médicaments qui limitent l'amplitude et la durée des réactions inflammatoires. Ils atténuent les signes de l'inflammation. Il existe deux grandes catégories de médicaments anti-inflammatoires: les corticoïdes ou les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

#### III.3.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) - cortisones et corticoïdes -

Les cortisones sont représentés par les hormones anti-inflammatoire naturelles, la cortisone et l'hydrocortisone, synthétisés et sécrétés par les surrénales; glandes endocrines situées au –dessus du rein et par des produits synthétiques, ou corticoïdes qui ont une structure chimique proche de la cortisone.

##### III.3.1.1. Indications thérapeutiques des AIS

Les corticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus puissants, ils diminuent les inflammations aiguës et chroniques par :

- Réduction de la perméabilité capillaire;
- Réduction de la production des facteurs chimiotactiques;
- Réduction de la phagocytose;
- Inhibition de phospholipase A2;
- Inhibition de la prolifération des fibroblastes

Les AIS ont de nombreux autres emplois en thérapeutique. Le tableau ci-dessous donne les principales indications thérapeutiques des glucocorticoïdes en pathologie non surrénalienne.

**Tableau 07.** Principales indications thérapeutiques des glucocorticoïdes en pathologie non surrénalienne

<b>Maladies rhumatismales</b>	<b>Anti-inflammatoires puissants utilisés avec succès dans toutes les maladies inflammatoires: rhumatisme articulaire aigu (RAA) et polyarthrite rhumatoïde.</b>
Maladies du collagène (Les collagénoses)	Lupus érythémateux disséminé -sarcoïdose-, périartérite noueuse
Allergies	Asthme, urticaire, eczémas, etc.
Néphrologie	Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
Hémopathies	Leucémies, purpura thrombocytopénique, anémies hémolytiques.
Dermatologie	Pemphigus, prurits, dermatoses atopiques
Hépatologie	Cirrhoses — hépatites chroniques actives auto-immunes
Immunologie	Greffes

### III.3.1.2. Classification

Il existe deux classes de corticoïdes: corticoïdes naturels et leurs esters hydrocortisone (cortisol) et corticoïdes de synthèse :

- A. Les corticoïdes naturels :** Ce sont la cortisone et l'hydrocortisone (ou cortisol), hormones secrétées par la corticosurrénale qu'on utilise sous forme d'acétate (acétate de cortisone, acétate d'hydrocortisone et l'hémisuccinate d'hydrocortisone);
- B. Corticoïdes synthétiques :** possédant toutes les propriétés des corticoïdes naturels sans en avoir leurs inconvénients, comme: prednisone, prednisolone, triamcinolone et dexaméthasone, Médrol, Betnesol, Célestène, Synalar...

### III.3.1.3. Mécanisme d'action

Les corticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, intracellulaires. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule.

Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la «heat-shock protein» HSP90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline. Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand- récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteur et il entraîne une régulation de la transcription de plusieurs gènes (voir chapitre IV).

#### III.3.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables sont fonction de la corticothérapie prescrite

##### A. Effets indésirables de la corticothérapie à long terme sont :

- Troubles ostéo-musculaire;
- Troubles digestifs (ulcération digestive);
- Troubles métabolique comme la rétention hydrosodée (provoque l'œdème et hypertension), hyperglycémie, hyperkaliémie (provoque les crampes et troubles du rythme cardiaque), risque hémorragique dû à la fragilité capillaire;
- Troubles dermatologiques : redistribution des graisses sous- dermiques, apparition d'acné et retard de cicatrisation;
- Troubles endocriniens: il ya une insuffisance surrénale à l'arrêt d'un traitement prolongé;
- Troubles neuropsychiques : le patient sous cortisone est souvent triste, déprimé et anxieuse;
- Augmentation de la sensibilité aux infections due à la dépression immunitaire ;
- Troubles oculaires ; le glaucome est une contre-indication à l'emploi des corticoïdes;
- Troubles cardiovasculaires comme l'hypertension et risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque;

**B. Effets indésirables de la corticothérapie à court terme:** les effets indésirables sont quasiment inexistantes pour une durée inférieure à 10 jours; pas de troubles osseux et musculaires, ni de modification du métabolisme glucidique ; la tolérance digestive est bonne.

#### III.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un groupe hétérogène de médicaments destinés à contrôler les effets de la réaction inflammatoire (rougeur, oedème, chaleur, douleur) quelle que soit son origine. Ces médicaments n'ayant pas de structure chimique identique à celle de la cortisone. Ils sont constitués par des acides organiques faibles et agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines.

### III.3.2.1. Indication thérapeutique

Les AINS possèdent des propriétés anti-inflammatoires mais aussi antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires. Ils sont utilisés dans le traitement des affections à long terme comme le traitement des rhumatismes inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), arthrose douloureuse et aussi dans le traitement de courte durée comme le traitement de la goutte, colique néphrétique, dysménorrhées, angines, sinusites, otites, stomatologie et chirurgie dentaire.

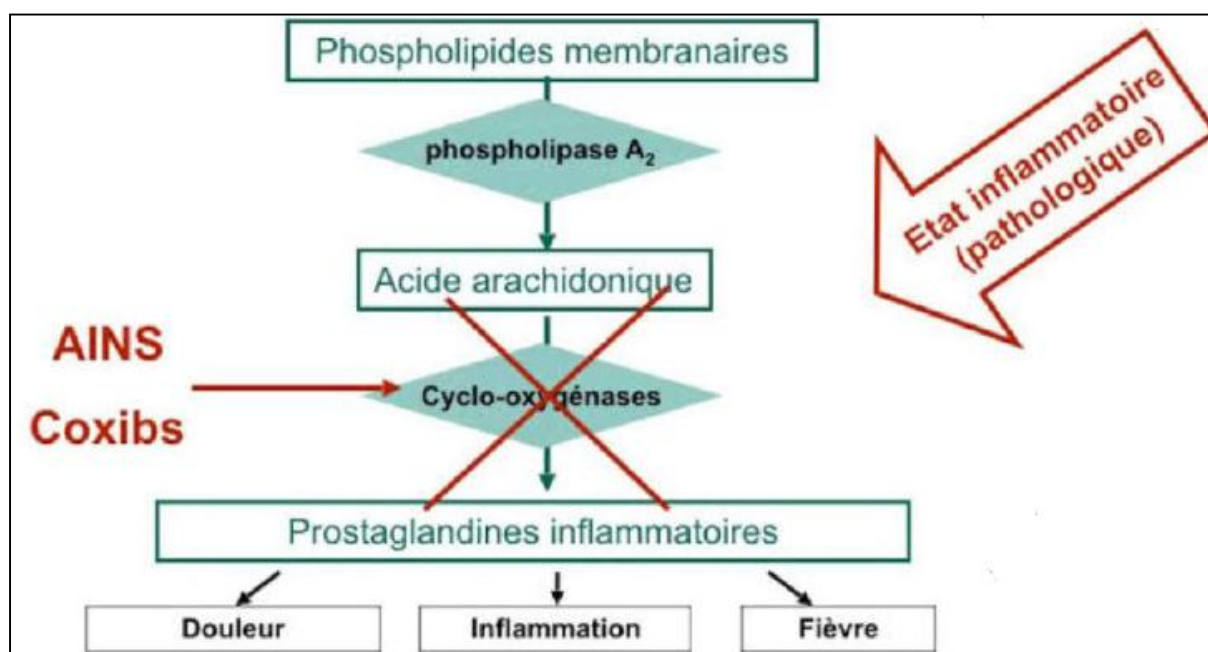
### III.3.2.2. Classification

Les AINS ne forment pas une famille homogène mais plusieurs classes de familles: Salicylés (acide acétyl-salicylique –Aspirine-), aryl-carboxylique (diclofénac –voltarene-, Naproxène, ibuprofène et kétoprofène), indoliques (indométacine (indocid) et sulindac), sulfonanilides (nimésulide), pyrazoliques (phénylbutazone –butazolidine-), anthraliniques, propioniques, inhibiteurs sélectifs de la COX2, etc.

Il n'y a pas d'efficacité supérieure d'un AINS par rapport à un autre, mais des habitudes d'utilisations thérapeutiques, de la part du médecin ou du patient.

### III.3.2.3. Mécanisme d'action

Les AINS inhibent les COX et bloquent la biosynthèse des prostaglandines. Inhibition réversible par compétition avec l'acide arachidonique ou irréversible (cas de l'aspirine) par liaison covalente aux COX : effet rémanent en fonction du taux de renouvellement des COX dans les tissus cibles



**Figure 6.** Représentation schématique de mécanisme d'action des AINS de type Coxibs

### III.3.2.4. Effets indésirables

Il existe des effets indésirables communs à tous les AINS mais aussi des effets individuels qui dépendent de chaque famille :

#### A. Effets indésirables communs à tous les AINS :

- **Troubles digestifs:** ulcération de la paroi digestive pouvant aboutir à long terme à l'ulcère. L'association de deux AINS potentialise fortement le risque gastrique. Dans certains cas, risque d'hémorragie digestive;
- **Troubles hépatiques:** Ils sont rares et s'expriment sous forme d'hépatite fulminante;
- **Troubles cutanés et allergiques :** eruption de type allergique, photosensibilisation. Il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil en cas d'application de crème ou de gel anti-inflammatoire;
- **Troubles rénaux :** néphrotoxicité avec risque d'insuffisance rénale;
- **Troubles gynéco-obstétricaux:** la toxicité foetale induite par la prise maternelle d'AINS y compris l'aspirine  $\geq 500$  mg/j ;
- **Troubles cardiovasculaires :** Hyper Tension Artérielle (HTA) , insuffisance cardiaque, cardiopathies ischémiques. Un sur-risque cardiovasculaire existe avec tous les AINS, il augmente avec la dose, la durée de traitement et du risque cardiovasculaire initial;

#### B. Effets indésirables pour certaines familles d'AINS :

- Dérivés pyrazolés: les complications hématologiques neutropénies, thrombopénies, agranulocytoses;
- Dérivés indoliques: Les troubles neurosensoriels à type de céphalées, de vertiges et d'acouphènes;
- Coxibs: accidents ischémiques.

## VI. Antidiabétiques

### VI. 1. Généralité sur le diabète

#### VI.1.1. Définition du diabète sucré

Le diabète est défini par une glycémie à jeun (taux de glucose dans le sang) supérieure à 1,26 g/l retrouvée à 2 reprises. Il est une maladie due à l'absence ou à l'insuffisance de production d'insuline par le pancréas et ou d'une réduction de son efficacité. L'insuline est l'hormone qui contrôle le taux de glucose dans le sang et favorise l'utilisation du glucose par les cellules, Il se caractérise par des troubles du métabolisme des glucides, des graisses et des

protéines, reflète du déséquilibre entre la production insuffisante ou nulle d'insuline et les besoins tissulaires.

Les signes cliniques du diabète sont caractérisés par une polydipsie, c'est-à-dire le besoin du patient de boire (jusqu'à 5 litres par jour), entraînant de ce fait une polyurie. Le signe biologique majeur est l'hyperglycémie (élévation du glucose sanguin) qui peut atteindre 2 à 6 g/l. d'où le passage du glucose dans l'urine (glycosurie).

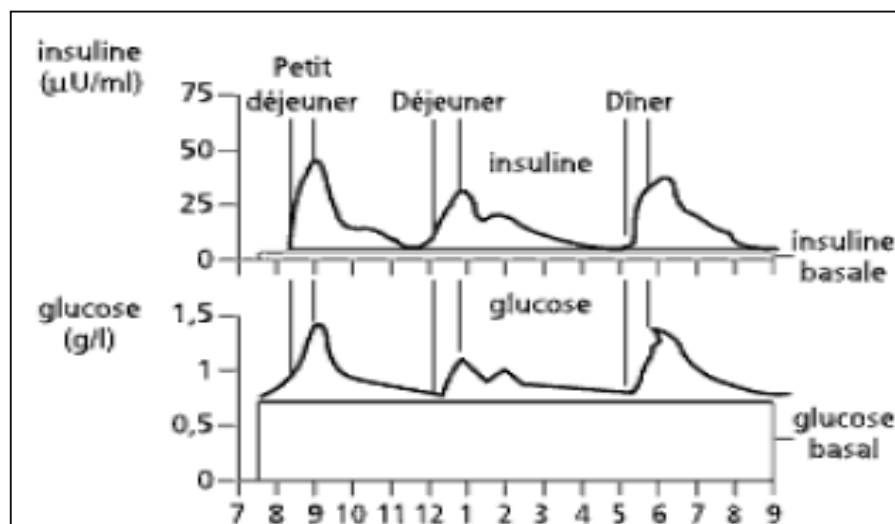
### VI.1.2. synthèse et sécrétion de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante. Elle est sécrétée par la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas, en présence à une augmentation de la concentration sanguine en glucose. La sécrétion journalière d'insuline pour un adulte est environ 0.8 à 1 unité /kg par 24 heures ; une unité d'insuline métabolise 3 à 7 g de glucose.

Elle est sécrétée en continu tout au long du nyctémère de façon pulsatile. Il existe deux types de sécrétions naturelles d'insuline par le pancréas :

- Une sécrétion en pic après le repas, appelée postprandiale, pour compenser l'apport massif de sucre (hyperglycémie) du au repas ;
- Une sécrétion en continu, pour gérer le sucre libéré progressivement à partir du glycogène et utilisé pour les dépenses énergétiques.

Si l'on compare le profil glycémique et le profil insulinique d'une personne saine ( [figure ???](#)), on constate que ceux-ci présentent des caractéristiques semblables ; ils comportent un niveau basal et un pic après chaque repas.



**Figure 7.** Profil insulinique et profil glycémique d'une personne saine

### VI.1.3. Différents types de diabète

Sous le vocable de diabète sont en fait regroupées deux sortes de maladies ayant en commun une hyperglycémie et le risque de complications vasculaires qui en découlent, mais qui sont totalement différentes par leur physiopathologie :

#### VI.1.3.1. Diabète Insulino-Dépendant (DID)

Le DID est appelé diabète de type I, survenant généralement chez l'enfant et l'adulte jeune et maigre mais peut apparaître à tous les âges, Il représente 10 % des cas. Dans le DID la sécrétion d'insuline est totalement abolie ou très diminuée en raison d'une destruction auto-immune (présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans, anti-glutamate acide décarboxylase et anti-insuline) progressive des cellules des îlots de Langerhans du pancréas. Le manque absolu d'insuline résulte d'une destruction de plus de 85 % des cellules  $\beta$  Langerhansiennes. La capacité de sécrétion d'insuline est donc définitivement perdue.

En l'absence de traitement, l'évolution peut être rapide vers le coma acido-cétosique (complication potentiellement mortelle consiste en une accumulation des corps cétoniques toxiques, qui rendent le sang trop acide).

L'amaigrissement, la fatigue et un syndrome polyurodipsique sont les signes cliniques de la carence insulinique qui se traduit, sur le plan biologique, par une hyperglycémie permanente, une forte glycosurie et la présence de corps cétoniques dans les urines. Le DID doit être traité par l'insuline sous forme injectable toute la vie et régulier.

#### VI.1.3.2. Diabète non insulino-dépendant (DNID)

Appelé aussi diabète de type II, Ils existent deux types de DNID:

- A. DNID de l'obèse ou « diabète gras »:** Il représente 90 % des cas et touche les sujets obèses de plus de 40 ans (diabète de la maturité), qui présentent, pour 80 % d'entre eux, une surcharge pondérale. Le pancréas fonctionne normalement, mais les apports en sucre étant excessifs, l'insuline ne suffit pas à réguler la glycémie, Il est caractérisé par une résistance périphérique à l'action de l'insuline, insulino-résistance au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux. Il ne faut donc pas stimuler le pancréas par le traitement, mais limiter l'apport en sucre. Pour cela, un régime diététique pauvre en glucides et les exercices physiques sont nécessaires de la part du patient pour lutter contre l'excès de poids;
- B. DNID de la personne de taille et de poids normal :** Il est caractérisé par la sécrétion partielle d'insuline par le pancréas (les cellules  $\beta$  ne sont pas détruites mais seraient moins sensibles au stimulus normal du glucose). Le DNID entraîne peu de symptômes cliniques : fatigue, jambes lourdes, mictions nocturnes, et peut rester asymptomatique durant plusieurs années. Le traitement repose sur les antidiabétiques ou hypoglycémifiants oraux afin de stimuler le pancréas pour augmenter la production d'insuline.

#### VI.1.4. Complication du diabète

##### VI.1.4.1. Complications aiguës

Les complications aiguës du diabète sont :

- A. Coma hyperosmolaire :** ce coma associe une hyperglycémie majeure avec une déshydratation liée à une diurèse osmotique. L'hypovolémie induite peut être associée à une déshydratation intracellulaire, des troubles ioniques, une insuffisance rénale et une souffrance cérébrale. Ce coma survient habituellement chez le diabétique de type 2 ignorant sa pathologie. L'insulinémie est suffisante pour inhiber la lipolyse et la formation des corps cétoniques mais insuffisante pour permettre la pénétration cellulaire du glucose;
- B. Coma acidocétosique :** Ce coma associe hyperglycémie avec polyurie, déshydratation, polydipsie et hypotension. En l'absence d'insuline, donc de glucose intracellulaire, la cellule privilégie l'utilisation des lipides, dont le métabolisme aboutit à la production de corps cétoniques, provoquant cétose, voire acidose métabolique. Les signes cliniques sont : fatigue, crampes, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements et douleurs abdominales violentes;
- C. Coma hypoglycémique :** L'hypoglycémie est fréquente au cours des traitements par insuline ou antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémifiants, entre autres). Les signes cliniques de l'hypoglycémie sont une agitation psychomotrice, des convulsions, voire un coma avec lésions cérébrales, pouvant conduire vers le décès;

##### VI.1.4.2. Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète comprennent :

- A. Microangiopathies (problèmes liés aux capillaires) :** sont à l'origine de l'apparition d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale (néphropathies), rétinopathies et neuropathies;
- B. Macroangiopathies (problèmes vasculaires liés aux artères et aux veines) :** Se manifeste par une athérosclérose accélérée (responsables de l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire), coronaropathie et accidents vasculaires cérébraux;
- C. Augmentation du risque infectieux :** les lésions du pied se compliquent souvent d'infections chez le diabétique et peuvent entraîner des troubles de la marche, voire une amputation.

#### VI.2. Principe du traitement médicamenteux

Les objectifs du traitement antidiabétique sont doubles :

- **Symptomatiques :** Le traitement vise à faire disparaître les symptômes liés à l'hyperglycémie (polyurie et polydipsie, asthénie) et à éviter la décompensation aiguë qu'est le coma;

- Préventifs : le traitement vise à prévenir les complications chroniques comme la microangiopathie (glomérulopathie, rétinopathie, neuropathie) et les complications cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, accidents vasculaires cérébraux, artérite des membres inférieurs).

### VI.2.1. Médicaments du DID de type I -l'insulinothérapie-

L'insulinothérapie est le moyen essentiel du traitement du diabète de type I adaptée à chaque patient, puisque la production d'insuline endogène est définitivement arrêtée, ainsi que dans le traitement de diabète de type 2 après échec des autres traitements, diabète de type 2 chez la femme enceinte après arrêt des antidiabétiques oraux et le diabète gestationnel.

L'insulinothérapie consiste à reproduire artificiellement la production d'insuline que le pancréas ne sécrète plus afin d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant.

Le schéma thérapeutique par l'insuline repose sur deux principes : d'une part, apporter de l'insuline en postprandial pour compenser l'hyperglycémie due aux repas (la normoglycémie) et, d'autre part, maintenir un taux constant d'insuline entre les repas (l'insulinémie). Le but est de retrouver l'équivalent de la sécrétion physiologique d'insuline. Pour répondre aux deux types de sécrétion d'insuline par l'organisme, il a été mis au point par les laboratoires l'effet des deux types de sécrétion.

#### VI.2.1.1. Classification

- A. Analogues d'insuline rapide : action ultrarapide :** Les analogues rapides ne s'agglomèrent pas, du fait de modifications de certains acides aminés de la chaîne polypeptidique de la molécule d'insuline. Leur délai d'action en est d'autant raccourci (insuline aspart, insuline lispro, insuline glulisine). Après injection sous-cutanée, leur action commence en quelques minutes et disparaît en 4 à 5 heures. L'injection est réalisée au moment de chaque repas;
- B. Insuline d'action rapide :** Ces insulines s'agglomèrent en hexamères, qui vont devoir être dissociés en monomères dans le tissu sous-cutané avant de pouvoir exercer leur action. Elle est utilisée par voie sous-cutanée (3 injections par jour) en recherchant la dose correcte par tâtonnement, l'effet apparaît en 15 en 30 minutes et leur plateau d'activité dure de 1 à 4 heures, puis disparaît en 6 à 8 heures. Elles sont utilisées 15 min environ avant les trois repas. Elles sont utilisées pour reproduire le pic d'insuline post-prandial dû à l'arrivée massive de sucre après les repas;
- C. Insulines d'action intermédiaire ou « isophanes »** Ce sont des analogues de l'insuline modifiés. Elles permettent d'éviter la répétition des injections quotidiennes. Elles se présentent toutes sous forme de suspensions injectables, obtenues par addition à l'insuline de protamine ou de zinc (insuline ordinaire mélangé à du chlorure de zinc) dans des proportions variables, dans le but d'augmenter le délai d'action de l'insuline. Elles s'administrent exclusivement par

voie sous- cutanée. Leurs action commence 1 heure après l'injection, et une durée totale d'action de 10 à 24 heures selon la spécialité;

**D. Insulines d'action intermédiaire mélangées à des insulines d'action rapide ou ultrarapide :** Ce sont des suspensions bi- phasiques, composées d'insuline rapide ou d'analogue ultrarapide et d'insuline d'action intermédiaire. Le chiffre qui suit le nom de la spécialité indique le pourcentage d'insuline rapide dans le mélange. Leur délai d'action est de 15 à 30 minutes et la durée variable de 12 à 24 heures, selon l'insuline intermédiaire du mélange;

**E. Insulines d'action lente :** Ce sont des analogues de l'insuline modifiés afin de stabiliser les hexamères d'insuline et augmenter le délai et la durée d'action de l'insuline (insuline glargine et insuline détémir), l'insuline glargine a une action plus lente et plus prolongée que l'insuline détémir.

### VI.2.1.2. Mécanisme d'action de l'insuline

L'insuline exerce ses effets métaboliques en agissant en particulier au niveau des muscles, des tissus adipeux et du foie. Par fixation sur des récepteurs spécifiques (Voir chapitre VI). Elle permet de maintenir la glycémie proche de 5 mmol/l (0.9 g/l) par la constitution de réserves de glucose, lorsque la glycémie s'élève (glycogène) et par la transformation du glycogène en glucose, lorsque la glycémie diminue.

- A.** Action au niveau du foie : elle favorise la synthèse du glycogène hépatique et inhibe les enzymes clés de la voie de glycogénolyse;
- B.** Action au niveau des muscles : elle favorise la pénétration cellulaire du glucose et la formation du glycogène musculaire;
- C.** Action au niveau des reins : elle favorise la réabsorption active du glucose au niveau tubulaire. Au- delà de 1.8 g/l de glucose, les capacités de réabsorption sont saturées et le glucose apparaît dans les urines;
- D.** Au niveau des autres tissus consommateurs (tissu adipeux), l'insuline favorise la pénétration cellulaire du glucose.  
L'insuline joue par ailleurs un rôle important dans la synthèse et le stockage des graisses, ainsi que dans le métabolisme protéique.

### VI.2.2. Médicaments du DNID (type 2) ou anti-diabétiques oraux

Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur la modification des habitudes de vie (alimentation et activité physique) :

- A.** Mise en place d'un régime modérément hypocalorique, avec réduction des apports en lipides saturés, réduction des sucres simples et de la consommation d'alcool, dans ce cas le régime constitue souvent un traitement suffisant ; en effet, la simple perte de poids peut rétablir la normoglycémie car l'obésité provoque une augmentation de la résistance à l'insuline;

- B.** L'activité physique stimule, chez tout diabétique, l'absorption du glucose par les muscles ; il contribue également à la perte de poids chez les patients obèses.

L'effet de ces mesures sera jugé après 3 à 6 mois. En cas d'efficacité insuffisante, elles seront complétées par l'ajout d'un traitement médicamenteux en monothérapie (metformine, sulfamides hypoglycémiantes, inhibiteurs des alphaglycosidases ou glinides), En cas de résultats insuffisants, une bithérapie orale doit être envisagée (les hypoglycémiantes oraux). Si l'utilisation des antidiabétiques oraux à dose efficace associée au régime et à l'exercice physique est insuffisamment efficace, l'ajout d'insuline en association avec certains antidiabétiques oraux est envisagé, choisis selon le profil du patient.

### VI.2.2.1. Classification et mode d'action

Parmi les hypoglycémiantes oraux, on distingue principalement six grandes familles :

- A. Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiantes :** leur action hypoglycémiante résulte surtout d'un effet pancréatique; ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  Des îlots de Langerhans et intensifient la sensibilité des récepteurs insuliniques des cellules périphériques afin d'améliorer l'utilisation du glucose par les cellules consommatrices, ainsi que ils augmentent le métabolisme hépatique favorable à la constitution du glycogène. Ils augmentent le degré de liaison entre l'insuline et les cellules qui en ont besoin pour leur fonctionnement. L'insuline se fixe en quantité plus grande et les cellules fonctionnent globalement, la glycémie baisse.

Les sulfamides hypoglycémiantes sont souvent classés en fonction de leur effet, rapide ou prolongé. Les principaux sulfamides hypoglycémiantes sont consignés selon leur durée d'action (de 5 à 40 h) dans le tableau 08.

**Tableau 08.** Principaux sulfamides hypoglycémiantes

DCI	Spécialités	Posologie (en g)	Durée d'action
Carbutamide	<i>Glucidoral</i>	1 à 3	40 h
Gliclazide	<i>Diamicron</i>	0,08 à 0,24	12 h
Glibornuride	<i>Glutril</i>	0,025 à 0,075	8 h
Glibenclamide	<i>Daonil</i>	0,0025 à 0,015	5 h
Glibenclamide	<i>Euglucan</i>	0,0025 à 0,015	5 h
Glipizide	<i>Glibénèse</i>	0,005 à 0,02	5 h
Glimépiride	<i>Amarel</i>	0,001 à 0,004	24 h

- B. Les biguanides (metformine) :** Ce sont des médicaments du DNID de l'obèse .leur action hypoglycémiant résulte d'un effet extrapancréatique; Elles n'agissent pas sur la sécrétion d'insuline, mais ils diminuent la résorption du glucose apporté en excès par les aliments dans l'intestin en bloquant le mécanisme enzymatique nécessaire à la pénétration du glucose à travers les cellules de la paroi intestinale, inhibent la néoglucogenèse dans le foie et augmentent l'utilisation périphérique de glucose dans les tissus périphériques qui l'utilisent pour leur métabolisme, exemple des biguanides (Glucophage, Glucinan, Stagid) et le glucovance;
- C. Inhibiteurs des alphaglucosidases:** Comme le glucor (arcabose) et diastabol (miglitol), Ils diminuent la dégradation intestinale des glucides complexes et des disaccharides en monosaccharides absorbables et réduisent l'absorption intestinale des glucides de l'alimentation et donc abaissent la glycémie postprandiale. Ils diminuent ainsi l'hyperglycémie postprandiale (mécanisme de compétition avec les alphaglucosidases intestinales). Il vient en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association avec d'autres antidiabétiques comme sulfamides hypoglycémiant pour un effet additif;
- D. Les glinides :** Cette classe est apparentée aux sulfamides par son mécanisme d'action (stimulation de l'insulino-sécrétion), de durée d'action courte, adaptée au contrôle des pics hyperglycémiques postprandiaux;
- E. Thiazolidinediones ou glitazones :** elles réduisent l'insulino-résistance au niveau des cellules musculaires, hépatiques et du tissu adipeux;
- F. Incrétinomimétiques :** ces médicaments miment l'action de l'hormone incréatine GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) qui est une hormone gastro-intestinale stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée;
- G. Antidiabétiques de 2<sup>ème</sup> génération:** Ils réduisent l'insulino-résistance des cellules du muscle où le glucose est mieux utilisé, diminuant ainsi l'hyperglycémie. Ils ne stimulent pas la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils sont associés à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiant, comme : Novonorm (activateur de la sécrétion d'insuline, n'appartenant pas à la famille des sulfamides hypoglycémiant).

### VI.2.3. Surveillance de la glycémie

L'auto-surveillance glycémique fait partie du traitement du diabète, elle permet l'adaptation des doses d'insuline.

La glycémie est mesurée à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Cette goutte de sang est déposée sur une bandelette réactive dont la coloration se modifie dans les minutes

qui suivent l'imprégnation par le sang. L'importance du changement de coloration est proportionnelle à la concentration de sucre contenue dans le sang analysé. Les bandelettes peuvent être lues :

- Soit directement ;
- Soit par un lecteur automatique, le lecteur de glycémie, qui transforme l'information visuelle donnée par la coloration de la bandelette en un résultat chiffré (le taux de glycémie). La goutte de sang est obtenue en piquant le doigt grâce à un autopiqueur, appareil muni d'une aiguille spéciale stérile à usage unique. La surveillance de la glycémie capillaire est réalisée en moyenne 3 fois par jour.

### **VI.3. Effets indésirables des antidiabétiques**

#### **VI.3.1. Effets indésirables de l'insulinothérapie**

##### **VI.3.1.1. Hypoglycémie**

En cas de surdosage thérapeutique le principal risque de l'insulinothérapie est le coma hypoglycémique (glycémie inférieure à 0,50 g/l l'hypoglycémie (importance de la surveillance de la glycémie). Le traitement consiste en l'administration de boissons sucrées, ou en l'injection IV de solution glucosée hypertonique ou l'injection sous cutané de glucagon si le malade est inconscient.

##### **VI.3.1.2. Hyperglycémie matinale**

Hyperglycémie liée à l'utilisation d'une insuline de durée d'action trop courte ou à un phénomène de rebond suite à un épisode d'hypoglycémie nocturne.

##### **V.3.1.3. Lipodystrophies**

Nodules et surtout atrophie du tissu sous-cutané au niveau de l'injection, d'où la nécessité de changer le plus souvent de lieu d'injection. L'idéal serait d'avoir un intervalle de 30 jours entre deux injections dans la même zone.

##### **VI.3.1.4. Autres accidents de l'insulinothérapie :**

L'insuline peut provoquer aussi :

- Des accidents allergiques liés à une impureté de l'insuline.
- La formation d'anticorps anti-insuline parfois source de résistance à l'insuline surtout lors de l'utilisation d'insulines animales.
- Une insulino-résistance: l'insuline n'ayant plus d'effet sur la glycémie, devra être remplacée par les sulfamides hypoglycémifiants.

## VI.3.2. Effets indésirables des antidiabétiques oraux

Le tableau ci- dessous montre les différents effets indésirables des antidiabétiques oraux

**Tableau 09.** Effets indésirables des antidiabétiques oraux

Antidiabétiques oraux	Effet indésirables
<b>Sulfamides hypoglycémiantes</b>	<p>-Hypoglycémies : Risque majeur s'exprimant par des sueurs froides, des tremblements, des palpitations, une faim impérieuse, une fatigue subite.</p> <p>- Troubles cutanés : éruptions de type urticaire (terrains allergiques), dermatose bulleuse.</p> <p>- Troubles gastro-intestinaux et digestifs : dyspepsie, nausées et ictère hépatique (rare).</p> <p>- Rares accidents hématologiques réversibles à l'arrêt du traitement : thrombopénie, leucopénie, anémie, agranulocytose et aplasie médullaire.</p> <p>-Hépatites cholestatiques.</p>
<b>Biguanides (metformine)</b>	<p>-Troubles digestifs fréquents, du type diarrhées.</p> <p>-Malabsorption de la vitamine B12.</p> <p>-Diminution du métabolisme des lipides</p> <p>-Risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale.</p> <p>-Risques allergiques (rares)</p> <p>-effets anorexigènes</p> <p>-Troubles digestifs en début de traitement (nausées, vomissements, diarrhée). Leur persistance impose l'arrêt du traitement.</p>
<b>Inhibiteurs des alphaglucosidases</b>	<p>-Diarrhée, météorisme, inconfort abdominal</p> <p>- Quelques cas d'élévation des transaminases (acarbose)</p>
<b>Glinides</b>	<p>Hypoglycémies généralement modérées</p>
<b>Glitazones</b>	<p>-Rétention hydrosodée avec oedèmes pouvant aggraver ou décompenser une insuffisance cardiaque et induire un oedème pulmonaire.</p> <p>-Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie ou</p>

	augmentation de l'appétit, flatulences. - Troubles Visuels.
<b>Sitagliptine</b>	-Nausée -Hypoglycémie, céphalées -infection des voies respiratoires -arthrose
<b>Les antidiabétiques de 2<sup>ème</sup> génération</b>	- provoquent une prise de poids et un risque d'anémie (baisse du taux d'hémoglobine)

## V. Les antalgiques (Analgésique)

### V.1. Généralités sur la douleur

#### V.1. 1. Définition

La douleur est une sensation désagréable ou sentiment de souffrance, d'intensité variable graduée en 3 paliers auxquels correspondent des traitements différents :

- palier 1 pour les douleurs faibles : antalgiques non morphiniques;
- Palier 2 pour les douleurs modérées: antalgiques opioïdes faibles;
- Palier 3 pour les douleurs intenses: les antalgiques opioïdes.

#### V.1.2. Types de la douleur

La douleur peut être aiguë ou chronique (plus de 3 mois). Il existe des différences fondamentales entre la douleur chronique et la douleur aiguë, autant dans le domaine de la thérapeutique que du diagnostic.

##### V.1.2.1. Douleur aiguë

C'est une sensation vive et marquée, à caractère « insupportable », provenant de signes cliniques récents. Les exemples de douleurs aiguës sont classiquement: les douleurs postopératoires, les douleurs de fractures, les douleurs du travail en obstétrique et toutes les douleurs aiguës secondaires à une pathologie médicale (neurologique, rhumatologie, gastro-entérologie, etc...).

Elle peut être classée, globalement, douleur légère, modérée ou sévère et importante (intense).

##### V.1.2.2. Douleur chronique

C'est une douleur rebelle aux traitements antalgiques usuels qui évolue depuis au moins six mois. Il en existe plusieurs catégories : les douleurs cancéreuses, les douleurs liées à l'infection par le VIH, les douleurs chroniques non cancéreuses et les douleurs psychogènes.

La douleur chronique est une entité pathologique autonome, elle s'exprime par un ralentissement de l'activité physique accompagné de signes physiques et psychiques caractéristiques.

## V.2. Médicaments de la douleur ou antalgiques

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments destinés à supprimer ou à atténuer les douleurs. Ils soulagent la douleur et estompent les sentiments douloureux de souffrance qui l'accompagnent. Ils sont soit périphériques, agissant à l'endroit de la douleur, soit centraux, agissant sur le système nerveux central.

### V.2.1. Classification

L'OMS propose un schéma d'utilisation progressive des antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur.

#### V.2.1.1. Antalgiques du premier palier - Les antalgiques périphériques-

Appelés aussi antalgiques non morphiniques. Ils sont utilisés pour les douleurs légères et de faible intensité. Ils sont soit seulement sédatifs de la douleur (on les appelle encore antalgiques), soit à la fois antalgiques et antipyrétiques (contre la fièvre en favorisant la vasodilatation cutanée et la sudation) ou encore anti-inflammatoires. Ces médicaments ont une action analgésique beaucoup moins forte que celle de la morphine qui est utilisée dans les douleurs peu intenses (céphalées, névralgies, arthralgies, maux de dents...). Ils ne provoquent pas d'accoutumance comme les morphiniques. Le choix de l'antalgique du premier palier dépend de la caractéristique de la douleur, des antécédents du malade (ulcère) et des contre-indications :

- A. Paracétamol (Doliprane, Dafalgan):** C'est l'analgésique antipyrétique en vente libre, qui est dans toutes les pharmacies familiales. Peu toxique et bien toléré à la dose de 1 à 4 g/j *per os* chez l'adulte, c'est le médicament de première intention dans le traitement symptomatique des douleurs légères ou modérées et de la fièvre. Il est utilisé dans le traitement des céphalées, des règles douloureuses et des douleurs des traumatismes communs. Les produits disponibles sont : Doliprane, Efferralgan;
- B. Aspirine (l'acide acétylsalicylique) :** C'est un analgésique antipyrétique et anti-inflammatoire. l'action antalgique ne s'exerce que sur les douleurs peu intenses (traitement des douleurs bénignes tels que les céphalées, les maux de dents, les douleurs des entorses, etc. Elle possède aussi, et à faibles doses (350 mg/j ou tous les 2 jours), des propriétés antiagrégantes plaquettaires (prévention de la formation de thromboses). L'aspirine est un médicament de choix utilisé avec succès dans les gripes, les névralgies et les affections rhumatismales car il a une activité anti-inflammatoire et antirhumatisme notable (l'action anti-inflammatoire ne

s'observe qu'à doses fortes), supérieures à 2 g. On l'utilise, seul ou en association : aspirine-phénergan, aspirine-caféine, aspirine-éphédrine, aspirine-vitamines, aspirine-sucre.

En cardiologie, elle diminue la capacité du sang à coaguler et on la retrouve prescrite à faible dose dans le traitement préventif du risque thromboembolique chez les angoreux. Son utilisation prévient l'apparition d'infarctus du myocarde;

- C. Ibuprofène :** C'est un antalgique à faible dose, il est antipyrétique. L'ibuprofène est utilisé pour traiter des maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses. L'ibuprofène peut être associé à un vasoconstricteur pour traiter un rhume et ses algies.

### V.2.1.2. Antalgiques du palier 2

Les antalgiques du palier 2 appartiennent aux médicaments de la lutte contre la douleur chronique ou aiguë. Ce sont des antalgiques morphiniques faibles. Ils sont prescrits sur ordonnance :

- A. Codéine :** Sa dénomination internationale est la méthylmorphine. Elle permet le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et assure le traitement des douleurs aiguës avec une efficacité d'emblée supérieure aux antalgiques du palier 1. Elle n'est employée qu'après échec des antalgiques du palier 1, elle possède aussi la propriété de soulager la toux;
- B. Dextropropoxyphène:** C'est un analgésique, dérivé morphinique mineur, à propriétés antalgiques inférieures à celles de la codéine. Il est utilisé pour traiter les douleurs chroniques qui ne répondant plus aux antalgiques de première intention. D'autre part, il est employé d'emblée dans les douleurs aiguës d'intensité moyenne, comme les douleurs dentaires et les douleurs traumatiques (foules, entorses, lombalgies). C'est un antalgique à action centrale. Cette substance n'est pas présentée seule, mais en association avec du paracétamol ou d'autres antalgiques, exemple : Di-Antalvic (Dextropropoxyphène 30mg et paracétamol 400mg), Propofan (Dextropropoxyphène 27mg et paracétamol 400 mg et caféine 30 mg);
- C. Tramadol:** C'est un analgésique, dérivé morphinique mineur, à action centrale, de palier 2. Il est utilisé dans le traitement des douleurs modérées à sévère, utilisé contre la douleur chronique en cas d'échec des antalgiques du 1<sup>er</sup> palier et des autres antalgiques du palier 2. Les produits disponibles sont : Topalgic (50 mg), Topalgic 100, 150 et 200 mg (comprimé à libération prolongée avec durée d'action prolongée) et contramal (tramadol);
- D. Noramidopyrine:** C'est un antalgique périphérique efficace dans les douleurs de type viscéral, réservé chez l'adulte aux douleurs intenses et rebelles, l'utilisation de la noramidopyrine ne se justifie que lorsque son activité lui confère un avantage réel

face à d'autres antalgiques, en raison de l'importance de ses effets secondaires, elle est employée en association avec : un antispasmodique ou avec d'autres antalgiques.

### V.2.1.3. Antalgiques du palier 3 (antalgiques centraux majeurs)

Appelés aussi les opioïdes, sont une classe de médicaments qui, compte tenu de son efficacité mais aussi de ses effets indésirables, n'est prescrite que si aucun antalgique d'une autre classe ne marche; ils sont irremplaçables.

Il existe des opioïdes endogènes: les enképhalines, les endorphines, les dynorphines. Leur rôle comme neurotransmetteur ou neuromodulateur est très probable mais incomplètement élucidé.

Dans le S.N.C., trois classes principales des récepteurs opioïdes sont distinguées :  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) et  $\delta$  (delta). Les médicaments qui stimulent ces récepteurs opioïdes peuvent être des agonistes pleins, ou des agonistes partiels, ou des antagonistes. Pour cette raison, il peut exister des différences d'effets entre les différents opioïdes disponibles.

- L'effet antalgique d'un agoniste plein (full-agonist, ex : la codéine) augmente en proportion de la dose, avec pour seule limite l'occupation de tous les récepteurs.
- L'effet antalgique d'un agoniste partiel, appelé aussi « agoniste-antagoniste » est moindre ; c'est dire que l'occupation de tous les récepteurs induit un effet réel, mais moins important que celui des précédents.
- L'effet d'un antagoniste sur les récepteurs est nul ; cependant, s'il supprime une stimulation permanente par un agoniste physiologique, il supprime les effets de ce dernier.
- Un médicament peut être agoniste sur un récepteur, et antagoniste sur un autre.

Compte tenu de ses effets centraux, la morphine et la plupart des opiacés sont inscrits sur la liste des « stupéfiants ». Comme tels, ils ont une prescription particulière, très réglementée, visant à gêner le détournement vers la toxicomanie:

**A. Morphine:** c'est le principal alcaloïde de l'opium. C'est l'un des médicaments anti-douleur parmi les plus efficaces dont on dispose. Elle est réservée aux douleurs intenses dans le traitement des douleurs aiguës (infarctus du myocarde, hémorragie interne), et aux douleurs rebelles aux autres antalgiques dans la prise en charge des douleurs chroniques, surtout cancers et assure aussi la prévention des douleurs postopératoires, elle bloque la remontée du message douloureux vers les centres supérieurs et inhibe l'analyse corticale de la douleur; et jouerait aussi un rôle sur les enképhalines cérébrales (neuromédiateurs physiologiques de la douleur, elle est disponible sous différentes formes:

- Morphine orale ; comprimés à libération immédiate comme l'actiskenan
- Comprimés de morphine à libération prolongée, exemple le skenan
- Préparations injectables ; les injections soit par pompe par injection IV réservé au milieu hospitalier ou par seringue (voie IV ou SC);

**B. Fentanyl :** Commercialisé sous le nom de durogesic. 300 fois plus puissant que la morphine (doses utiles très faibles) ayant un effet pendant (en moyenne) 3 jours, c'est un analgésique morphinique présente sous forme :

- De dispositif transdermique appelé couramment patch ou timbre. Les patches sont collés pour une durée de 72 heures et changés en modifiant leur emplacement.
- De « sucette de morphine »:Actiq, sont des comprimés avec un applicateur buccal, celui-ci est placé contre la muqueuse interne de la joue

A l'hôpital, le fentanyl est utilisé en intraveineuse, dans les anesthésies générales, seules ou associé à d'autres anesthésiques;

**C. Buprénorphine (Temgésic) :** est un médicament anti-douleur disponible sous forme de glossette ou sous forme injectable (à l'hôpital). Son délai d'action est de 30 minutes et il protège des douleurs pendant 8 h. Elle a un effet maximal inférieur à celui de la morphine;

**D. Nalbuphine (Nubain) :** est un antalgique opiacé fort utilisé pour traiter les douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques, présenté sous forme injectable. il est susceptible d'entraîner une dépendance. Elle agit en bloquant les influx nerveux véhiculant la douleur.

### V.2.2. Effets indésirables des antalgiques

Le tableau récapitulatif ci- dessous montre les principaux effets indésirables des antalgiques

**Tableau 10.** Principaux effets indésirables de quelques antalgiques

Médicament	Effets indésirables
<b>Ibuprofène</b>	Réactions allergiques
<b>Kétoprofène</b>	Hépatotoxicité
<b>Fenoprofène</b>	Trouble de l'hémostase
<b>Paracétamol</b>	Hépatotoxicité Réactions allergiques
<b>Codéine</b>	Somnolence , vertiges, constipation, bronchospasme et vomissements
<b>Dextropropoxyphène</b>	
<b>Buprénorphine</b>	Troubles digestifs et troubles sensoriels

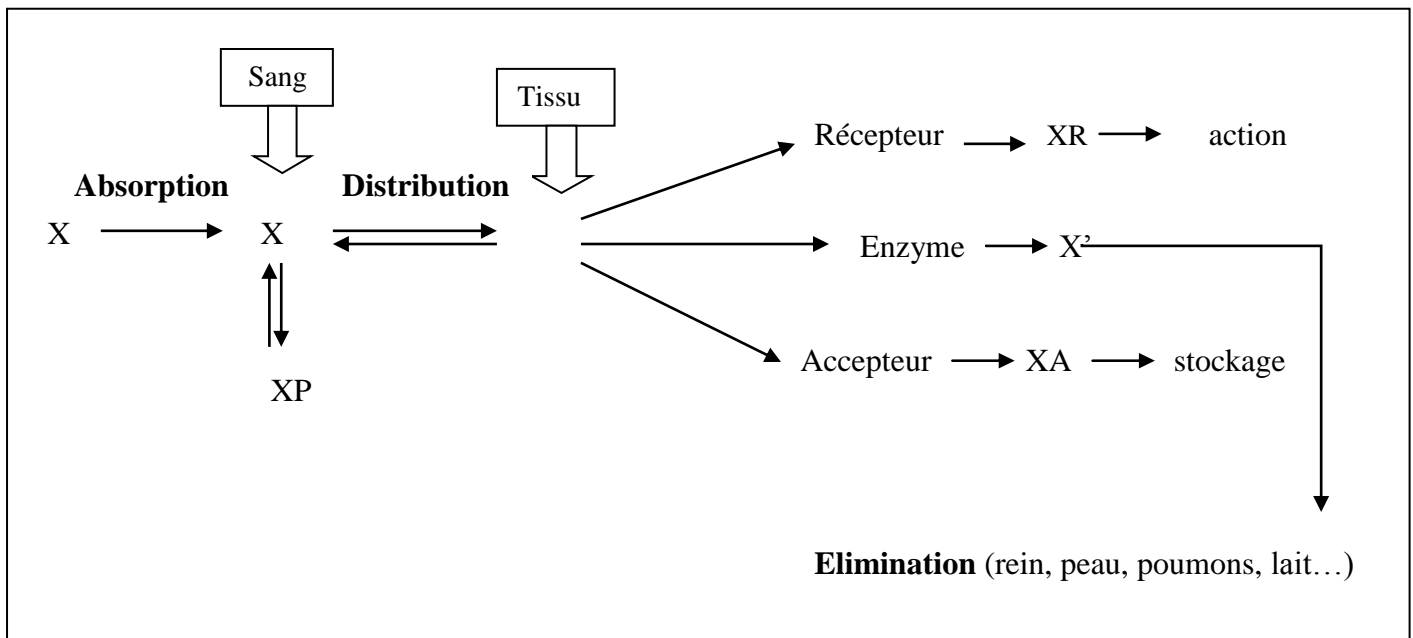
## CHAPITRE III. PHARMACOCINETIQUE

### (Absorption, distribution, excrétion et métabolisme des médicaments)

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme ou l'action de l'organisme sur le médicament; elle étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments ou de leurs métabolites.

Pour simplifier la description du devenir d'un médicament dans l'organisme, il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux (plasma, liquide interstitiel, liquide intra cellulaire) séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques.

Le devenir des médicaments dans l'organisme peut être prédit par les étapes résumées le diagramme suivant :



**Figure 8.** Représentation schématique des étapes du devenir des médicaments dans l'organisme (Pharmacocinétique)

### I. Absorption d'un médicament

L'absorption est la 1<sup>ère</sup> étape de devenir du médicament. C'est le passage du principe actif du médicament dans la circulation générale (sang) à partir de son lieu d'administration, elle dépend de la voie d'administration, la nature des barrières à franchir pour parvenir dans la circulation systémique et de la forme physique et chimique du médicament.

- l'absorption est directe ou immédiate lorsque le médicament est introduit dans un milieu qui l'accepte passivement (tissu sous-cutané, muscles);

- L'absorption est indirecte ou médiate lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective; il y a résorption (peau, muqueuse).

### I.1. voies d'administration des médicaments

On distingue souvent deux types de voie d'administration : générale et locale. Cette classification est fondée sur la diffusion théorique du médicament : la voie générale (orale par exemple) doit permettre une plus grande distribution que la voie locale (nasale par exemple). En fait, cette distinction tend à disparaître progressivement avec les progrès des études métaboliques. Certains médicaments administrés localement sont capables de diffuser dans tous l'organisme alors que d'autres prescrits par voie générale seront peu diffusibles, par exemple pour des raisons de faible liposolubilité.

#### I.1.1. Voies avec absorption directe ou immédiate (voies parentéraux)

On appelle voie parentérale l'ensemble des voies d'administration qui s'accompagnent d'une effraction de la paroi. Le médicament est mis directement en contact avec le sang (voies d'urgences).le solvant peut être l'eau distillée, le chlorure de sodium 0.9%, le glucose 5%et les huiles, on distingue :

- A. Voie Sous-Cutanée (SC):** Elle consiste à injecter le médicament au sein du tissu situé sous la peau, Elle demande une effraction de la peau par un matériel spécial à usage unique (seringue et aiguille). Le médicament est le plus souvent sous forme de solution aqueuse qui diffuse passivement autour du point de dépôt, puis traverse aisément les parois capillaires. Parmi les médicaments le plus souvent administrés par voie sous- cutanée, on peut citer l'héparine et l'insuline;
- B. Voie Intra-Dermique (ID):** C'est un procédé consistant à introduire dans l'intérieur du derme de faibles quantités (1/10ml) de substances;
- C. Voie Intra-Musculaire (IM):** L'injection se fait au sein de la masse musculaire (muscle strié) de la fesse, plus rarement du deltoïde (vaccins). Les produits sont sous forme de solutions aqueuses ou huileuses. Elle peut être ralentie par l'utilisation de « formes retard » (suspensions de microcristaux, solutions huileuses, etc.) qui libèrent progressivement en une ou plusieurs semaines le produit actif, hormones sexuelles par exemple, à partir du point d'injection;
- D. Voie Intra-Veineuse (IV) :** c'est la voie de l'urgence, le médicament n'a pas à être absorbé, il est immédiatement répandu dans l'organisme ; le médicament est injecté directement dans une veine (on est sûr que la quantité administrée est bien parvenue dans le sang, sans perte ni destruction lors de l'absorption).

Il y a deux possibilités : Injection direct à la seringue ou administration par perfusion celle-ci peut être dénudée en vue de la mise en place d'un cathéter permettant des

administrations continues et prolongées de quantités importantes. Un grand nombre de veines peuvent être utilisées (pli du coude, fémorale, sous-clavière, saphène);

- E. Voie Intra-Artérielle (IA) :**L'injection (ou la perfusion) dans une artère a pour intérêt d'atteindre sélectivement le tissu visé en évitant la dilution dans la circulation générale. Une partie du médicament y reste fixée, seule une fraction gagne le retour veineux, ceci permet l'utilisation de doses toxiques par une autre voie. Elle est peu utilisée, on peut citer toutefois quelques exemples d'administration intra- artérielle : un vaso-dilatateur en cas d'artérite, un thrombolytique pour dissoudre un caillot, une chimiothérapie en traitement localisé d'un cancer;
- F. Voie Intra-Lymphatique:** Elle demande le repérage des lymphatiques par injection de colorant dans le tissu sous-cutané. On l'utilise en radiographie, très exceptionnellement en thérapeutique anti-cancéreux;
- G. Voie intrarachidienne:** Elle consiste à injecter le produit directement dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Elle permet ainsi de traiter les affections méningées; elle est également utilisée en anesthésiologie et en radiologie.
- H. Voies d'injections locales particulières :** Elles sont utilisées pour introduire localement un médicament à visée diagnostique, thérapeutique, antalgique ou antibiotique comme: injection intra-articulaire, intrapleurale, intrapéritonéale, intra-osseuse et intracardiaque.

### I.1.2.Voies avec absorption indirecte ou médiate

Ce sont les voies les plus fréquentes, Le médicament doit franchir des barrières biologiques avant d'arriver dans le sang.

- A. Voie orale (voie digestive ou -per os-) :** La voie orale (per os) consiste à avaler le médicament qui sera ensuite absorbé (action générale) ou non (action locale comme les pansements gastro-intestinaux). C'est un procédé extrêmement utilisé car pratique et confortable pour le malade; la voie orale n'est pas utilisable si le médicament destiné à un traitement général est dégradé dans le tube digestif (PH, flore microbienne, enzymes du tube digestif) ou n'est pas absorbé ou encore si le malade refuse de le prendre ou vomit. l'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif (de la bouche au rectum) :
- **Bouche :** la muqueuse buccale permet une absorption rapide et évite le passage hépatique, est généralement appelée voie perlinguale (cardiotonique, vitamines);
  - **Estomac:** les molécules absorbées dans l'estomac sont neutres et acides non ionisés à pH acide (aspirine, barbituriques);
  - **Intestin:** la majorité des médicaments sont absorbés à ce niveau.

- **Rectum** : bien que l'absorption puisse se faire à ce niveau, l'utilisation de suppositoires pour obtenir un effet général est déconseillée.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale est en fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif et donc de la dose administré mais également, d'autres processus (l'effet de premier passage)

- L'inhibition et métabolisation pré systémique (effet de premier passage) : Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, le médicament rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs, ceci provoque une diminution de la quantité absorbée du médicament qui atteint la circulation générale ;c'est le métabolisme de premier passage qui explique la moindre efficacité de certains médicaments, surtout lorsqu'ils sont administrés à dose faibles, car ils sont en grande partie métabolisés avant d'arriver dans le sang;
- Captage hépatique des médicaments à forte affinité pour les hépatocytes 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. effet de premier passage hépatique. Parfois la substance administrée moins active et/ou pharmacologiquement inactive en elle même (pro drogue) se transforme en dérivé actif après métabolisation pré- systémique.

**B. Voie pulmonaire (respiratoire) :** C'est une voie d'absorption et d'élimination rapide: le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. L'intérêt de la voie pulmonaire est d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. La voie pulmonaire est utilisée:

- Pour un traitement local : bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux;
- Pour un traitement général: gaz médicaux et anesthésiques généraux par inhalation. L'oxygène, le monoxyde d'azote et le protoxyde d'azote qui sont sous forme gazeuse s'administrent naturellement par voie pulmonaire;

**C. Voies locales :** le médicament n'arrive pas dans le sang, il agit au niveau du point d'application (œil, peau, vaginale ...);

**D. Voie cutanée ou transdermique :** l'absorption est difficile mais elle est observée quand l'affinité pour les lipides est grande. elle est utilisée pour des traitements locaux par les antiseptiques, les antibiotiques ou les glucocorticoïdes qui peuvent parfois être absorbés, diffuser dans l'ensemble de l'organisme et être à l'origine d'effets généraux.

La voie cutanée utilisée comme moyen d'introduction des médicaments dans l'organisme, notamment lorsque l'on veut éviter un catabolisme hépatique;

**E. Autres voies avec absorption indirecte :** Il ya d'autres voies avec absorption indirecte comme : les voies muqueuses (voies oculaire, auriculaire et vaginale) et voie nasale.

## **I.2.Mécanismes du transport des médicaments- franchissement des barrières-**

La pénétration directe (ex: voie IV) du médicament entraîne une concentration sanguine importante, contrairement à la voie indirecte (ex : voie orale) dont l'absorption nécessite une dissolution du médicament et la libération du principe actif, pour qu'il puisse traverser la muqueuse digestive selon les différents mécanismes du transport.

### **I.2.1. passage trans-cellulaire**

Lorsque les cellules sont serrées les unes contre les autres, comme c'est le cas au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux, le médicament doit traverser les cellules elles-même, c'est-à-dire la membrane cytoplasmique, pour passer d'un compartiment à l'autre. Le passage à travers les membranes biologiques se fait selon plusieurs processus:

#### **I.2.1.1. Diffusion passive**

La diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration. C'est à dire que le médicament va du compartiment le plus concentré vers celui le moins concentré (ex : cellules épithéliales), elle est réservée aux produits plus au moins lipophiles. Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules. La vitesse de diffusion dépend essentiellement:

- Du gradient de concentration du principe actif de part et de l'autre de la membran ;
- Du caractère physico-chimique et le degré d'ionisation des substances actives seule la forme non ionisée d'un médicament (si elle est suffisamment liposoluble) est capable de passer la membrane cellulaire;
- Du débit sanguin, la surface de contact et de la nature du tissu d'absorption.
- La taille de la molécule : une molécule de grande taille ou fixée aux protéines plasmatiques diffusera plus difficilement qu'une molécule de petite taille.

#### **I.2.1.2. Transport actif**

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

### **I.2.1.3. Diffusion facilitée**

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament à travers la membrane par diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis au phénomène de saturation et compétition.

### **I.2.1.4. Pinocytose**

Phénomène cellulaire analogue à la phagocytose, la pinocytose concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme.

L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments, il concerne des molécules de poids moléculaire élevé.

### **I.2.1.5. passage à travers les pores transmembranaires**

La diffusion à travers les pores transmembranaires des molécules hydrosolubles (ionisées) est réservée aux principes actifs à faible poids moléculaire ( $PM < 200$ ) et dont le diamètre est inférieur à  $10^A$  ( $< 0.4nm$ ).

Certains épithéliums, comme celui du glomérule rénal, sont percés de pores qui peuvent laisser passer les molécules de taille inférieure à leur diamètre.

## **I.2.2. Passage para cellulaire (passage entre les cellules)**

Lorsque les cellules épithéliales membranaires sont séparées les unes des autres par des jonctions plus lâche, les molécules peuvent passer par ces jonctions appelées « gap junctions ». Le passage d'une molécule médicamenteuse dépend essentiellement de son poids moléculaire et de sa flexibilité.

## **II. Distribution médicamenteuse**

Entre le lieu de la résorption (gastro-intestinale, intramusculaire, sous cutanée...) et les différents tissus, le médicament subit une étape sanguine de transport, au cours de laquelle il est véhiculé vers les différents tissus, puis transféré à travers la paroi vasculaire jusqu'à ses récepteurs pharmacologiques.

### **II.1. Définition**

La distribution est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée aux différents tissus. Le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son site tissulaire d'action, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé ou stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse.

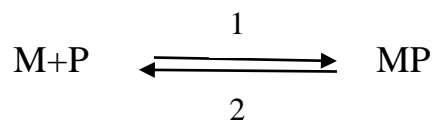
## II.2. Diffusion des médicaments dans le compartiment sanguine

Dans le sang, le médicament peut circuler sous deux formes :

- une forme libre: représentant la fraction active;
- une forme liée aux constituants du sang: représentant la fraction inactive, ou forme de transport.

### II.2.1. Caractéristiques de la liaison des médicaments aux protéines sanguines

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques présentes en grande quantité, ou aux cellules sanguines, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible, faible, rapide, saturable et en équilibre.



M : désigne le médicament libre, P : la protéine libre, MP : Complexe médicament-protéine

Il existe un équilibre entre les formes libres plasmatiques et la forme liée tissulaires; des que la fraction libre quitte la circulation générale par diffusion tissulaire ou élimination, une fraction équivalente se libère du complexe MP. (Lorsque la concentration de M augmente, la réaction s'effectue dans le sens 1 et lorsqu'elle diminue, dans le sens 2).

Seule la forme libre de petit poids moléculaire ( $\approx 300$ ) peut diffuser des vaisseaux vers les tissus et donc de se lier aux récepteurs induisant un effet pharmacologique (forme pharmacologiquement active), elle est également celle qui s'élimine et est métabolisée. La forme liée aux protéines plasmatiques entraîne la formation d'un complexe de haut poids moléculaire, non diffusible dans les tissus, qui retient le médicament dans le compartiment sanguin, c'est une forme temporairement inactive et constitue une réserve du principe actif qui est progressivement libéré.

### II.2.2. Protéines transportant les médicaments dans le sang

Les principales protéines plasmatiques capable de lier réversiblement et transportant les médicaments sont:

- l'albumine qui lie de façon prépondérante les médicaments acides faibles tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains hypolipémiants;
- l'alpha-1-glycoprotéine qui lie à la fois les médicaments basiques;
- les lipoprotéines lient seulement les médicaments lipophiles qui sont en fait une dissolution dans la partie lipidique de la lipoprotéine;
- Les immunoglobulines comme les IgG participent peu au transport sanguin des médicaments;

- Les médicaments peuvent également se trouver en quantité non négligeable dans les cellules sanguines érythrocytaires (cyclosporine A) ou leucocytaires (thiamine).

### II.2.3. Facteurs de variations de la liaison aux protéines plasmatiques

- La concentration de la protéine fixatrice, cette concentration peut varier dans certains états physiologiques : elles sont ainsi diminuées chez le nouveau-né ou chez la femme enceinte (hémodilution) entraînant un risque potentiel de toxicité par augmentation de la forme libre du médicament;
- La constante d'affinité qui définit la force de la liaison;
- Le nombre de sites de liaison sur la protéine;
- Les modifications pathologiques de la liaison comme:
  - Hypo-albuminémie rencontrée chez les sujets dénutris;
  - Diminution de l'affinité de l'albumine pour de nombreux médicaments chez les sujets insuffisants rénaux (cationisation de l'albumine par l'urée);
  - Présence en quantité anormalement élevée d'inhibiteurs endogènes de la liaison tels que l'urée, les acides gras libres, ... entraînant des augmentations de la forme active et/ou toxique du médicament;
  - Augmentation de la concentration d'alpha-1-glycoprotéine acide dans les syndromes inflammatoires ou le cancer diminuant au contraire la forme libre du médicament.

On voit donc que l'efficacité d'un médicament et sa toxicité éventuelle dépendent des caractéristiques plasmatiques de l'individu auquel il est administré. Il convient donc, pour le thérapeute, de bien comprendre et connaître les facteurs modifiant la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques.

### II.3. Diffusion tissulaire des médicaments

La diffusion tissulaire désigne la progression du médicament du sang vers les tissus. Cette diffusion dans les tissus nécessitant le franchissement de membranes, les mécanismes du transport du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption mais essentiellement ceux de la diffusion passive.

Le médicament se distribue dans tous les tissus plus ou moins rapidement, la diffusion s'effectuant d'autant plus facilement que le tissu est mieux perfusé; les organes richement vascularisés permettent une diffusion plus importante. On divise ainsi les tissus en 4 groupes:

- Tissus bien perfusés (forte vascularisation ou très irrigués): cœur, poumons, foie, reins, cerveau, rate et glandes endocrines qui reçoivent 70% de la dose administrée;
- Tissus modérément perfusés: (vascularisation moyenne) peau et muscles qui reçoivent 15% de la dose administrée;
- Tissus adipeux (peu perfusés ou peu vascularisés), dans ce cas la liposolubilité des substances est un facteur déterminant de la diffusion, plus important que le degré de perfusion;

- Tissus de vascularisation ou perfusion négligeable : OS, moelle osseuse, dents, tendons qui reçoit environ 5% de la dose administrée.

**NB:** On peut facilement comprendre qu'il soit très difficile d'atteindre certains tissus par voie générale et que l'on préférera alors un mode d'administration locale (injection intra articulaire).

#### II.4. Notion de volume de distribution (VD)

Le calcul de volume de distribution de la substance est nécessaire pour caractériser la distribution dans le corps humain.

Le VD d'un médicament est le volume dans lequel, la quantité totale administrée de médicament ( $D_0$ : mg) devrait être diluée pour produire la concentration plasmatique mesurée. Il représente la dilution apparente d'un médicament (par exemple un agent anesthésique) de sa forme concentrée dans la seringue à une concentration plus diluée dans le sang ou le plasma.

$$VD = \frac{D_0}{C} \text{ (l/kg)} \quad D_0 : \text{dose administrée (mg/kg), } C : \text{concentration plasmatique (mg/l)}$$

**NB:** VD permet de définir la répartition du médicament (entre les tissus du milieu extra plasmatique et le plasma), la vitesse d'élimination et la durée de vie du principe actif dans l'organisme.

Un grand volume de distribution signifiera une élimination en général lente et réciproquement. La connaissance du volume de distribution peut guider la prescription médicamenteuse. Le tableau ci-dessous montre le volume de distribution de quelques médicaments

#### II. 5. Facteurs influençant la distribution des médicaments

La distribution est un phénomène passif dont les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution tels que:

- Le taux de fixation protéique qui dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison sur la protéine. Sa liaison avec les protéines plasmatiques constitue une réserve qui est progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale.
- La nature tissulaire;
- l'irrigation tissulaire (vascularisation);
- caractère physico-chimique (liposolubilité, etc...) du principe actif ;
- Modification des protéines plasmatiques :
  - Diminution de la concentration d'albumine (grossesse);
  - Diminution d'acide alpha 1 glycoprotéine (grossesse, nouveau -né) ;

- Augmentation de la concentration d'acide alpha 1 glycoprotéine (états inflammatoires, affection rhumatologiques, état infectieux sévères);

### III. Métabolismes ou biotransformation des médicaments

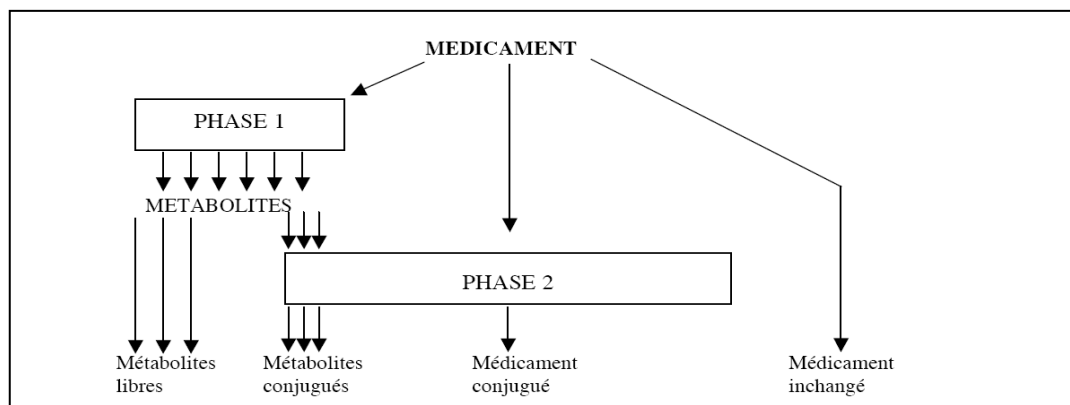
Le métabolisme des médicaments est la transformation chimique par une réaction enzymatique (biotransformation) d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites.

Le but ultime du métabolisme est de faciliter l'élimination des médicaments hors de l'organisme. Les différentes étapes du métabolisme est en général associée à une perte d'activité et à une augmentation du caractère hydrophile par la formation de substances hydrosolubles -métabolite inactif - plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive, etc).

De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (foie, poumon, rein, intestins). Néanmoins le principal organe de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

Les transformations des médicaments sont classées en deux phases de nature et de signification différentes (figure 09):

- Les réactions de phase I (rapides): phase de métabolisation ou de fonctionnalisation
- Les réactions de phase II (lentes): phase de conjugaison



**Figure 9.** Les phases des transformations des médicaments - phase I: métabolisation, phase II: conjugaisons.

### III. 1. Processus de biotransformation

#### III.1.1. Réactions de phase I - réactions de fonctionnalisation-

Les réactions de phase I impliquent une biotransformation du médicament en un ou plusieurs métabolites polaire qui peut être éliminé directement où poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Cette première phase n'est pas obligatoire, certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II. La signification de cette phase est variable:

- le métabolite formé peut être pharmacologiquement « **métabolite actif** », C'est un processus d'activation. Son pouvoir est plus ou moins grand par rapport au composé initial comme le cas des précurseurs ou prodrugs qui sont 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 macromolécules tissulaires et d'être ainsi à l'origine d'accidents toxique (hépatites en particulier) ou même de cancers. Ces métabolites réactifs sont normalement réduits en présence de glutathion;
- Les métabolites formés peuvent être inactifs « **métabolite réactif** », (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale (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).

Les réactions de phase I sont:

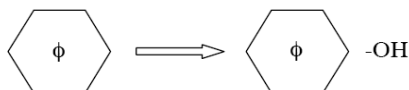
##### III.1.1.1. Réactions d'oxydation

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme, elle est quantitativement la plus importante réaction de phase I. les réactions d'oxydation surtout mise en œuvre au niveau du réticulum endoplasmique hépatique, Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par le système des oxydases non spécifiques (isoenzymes) que l'on appelle des cytochromes P450 (Cyt p450). Certains processus d'oxydation peuvent cependant avoir d'autres localisations (cytosol du foie, mitochondries).

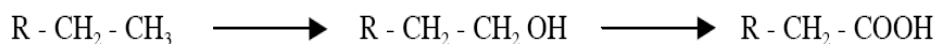
Les réactions d'oxydation sont de deux types: celles où un oxygène est ajouté à la molécule, et celles où une partie de la molécule sera éliminée à la suite d'une oxydation primaire.

**A. Réactions d'oxydation ou un O<sub>2</sub> est ajouté à la molécule:** La fixation d'oxygène, augmente l'hydrosolubilité du dérivé et facilitent l'élimination.

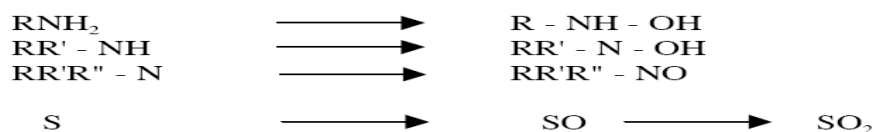
- **Oxydation des cycles aromatiques:** Les cycles aromatiques sont oxydés en phénols.



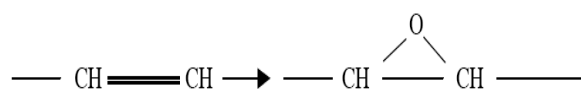
- **Oxydation des chaînes alkyles:** Les chaînes alkyles sont oxydées avec formation d'alcools. Eventuellement, l'alcool primaire formé pourra être à nouveau oxydé en acide.



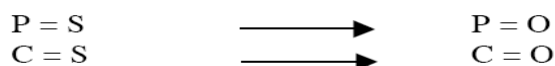
- **N et S oxydation:** l'oxydation peut se faire sur un atome d'azote (appartenant à une amine) ou sur un atome de soufre. Dans le premier cas, il se forme une hydroxylamine et dans le second, un sulfoxyde (ou un sulfone);



- **Epoxydation:** Ce processus consiste à fixer un atome d'oxygène en pont entre deux carbones unis par une double liaison aromatique qui est ainsi supprimée. L'époxyde formé est très réactif (toxique) et habituellement il ne s'agit que d'une étape intermédiaire dans le catabolisme du médicament;

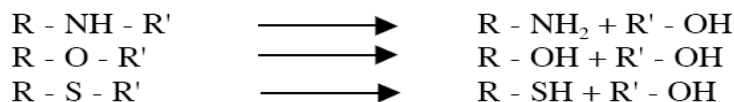


- **Remplacement de S par O:** Un atome de soufre fixé par une double liaison sur un atome de carbone ou de phosphore peut être remplacé par un atome d'oxygène;

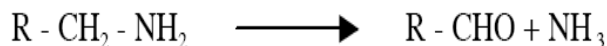


**B. Réactions d'oxydations ou une partie de la molécule sera éliminée:**

- **La réaction de désalkylation oxydative:** La désalkylation oxydative élimine les radicaux alkyls (surtout CH<sub>3</sub>) fixés sur un atome d'azote (N-désalkylation), d'oxygène (O-désalkylation) ou de soufre (S-désalkylation). Elle aboutit au départ d'un aldéhyde (surtout d'aldéhyde formique) et à la création d'une fonction amine, alcool, ou sulfhydrile;

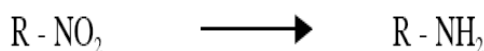


- **La réaction de désamination oxydative:** La désamination oxydative concerne les amines primaires. Elle entraîne le départ du radical aminé sous la forme d'une molécule d'ammoniac avec oxydation de la partie restante de la molécule en aldéhyde. Celui-ci sera éventuellement oxydé ensuite en acide;

**III.1.1.2. Réactions des 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, l'intestin via la flore microbienne, cœur et cerveau;

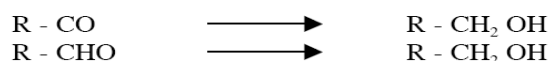
- A. Réduction des dérivés nitrés:** Les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une **nitroréductase**;



- B. Réduction des azoïques:** Les azoïques (double liaison unissant deux atomes d'azote) sont réduits avec formation de deux amines primaires. Cette réaction se produit dans les microsomes du foie grâce à une **azoréductase**, elle est aussi possible dans d'autres tissus et dans l'intestin sous l'action des colibacilles;



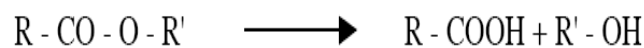
- C. Réduction des cétones et des aldéhydes :** Certaines cétones (et exceptionnellement des aldéhydes) peuvent être réduites en alcool



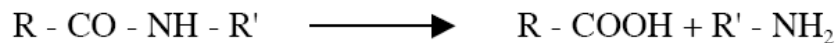
### III.1.1. 3. Réactions d'hydrolyses

Elles ont lieu au niveau des organes comme le rein, le foie, ... mais aussi au niveau de plasma. 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.

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



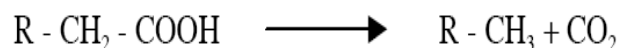
- B. Hydrolyse des amides :** Par hydrolyse, les amides donnent l'acide et l'amine qui les composent. Cette réaction est effectuée par des **amidases**, surtout dans le foie. Chez l'homme, ces enzymes sont relativement peu actives et les amides sont beaucoup plus difficilement hydrolysés que les esters;



- C. Hydrolyse des protéines et des peptides :** par des **protéases** et de **peptidases** présentes dans le sang et de nombreux tissus.

### III.1.1. 4. Réaction de décarboxylation

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



### III.1.1. 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.

### III.1.2. Réactions de phase II- Conjugaison-

Les réactions de phase II est constituée par les processus de conjugaison, les conjugaisons réalisent l'union des médicaments ou de leurs métabolites avec un agent conjuguant provenant du métabolisme physiologique (l'acide glucuronique, glutathion, sulfate, acétate, méthyl et la glycine) (figure 10).

Le produit formé appelé conjugué, est inactif, hydrosolubles et donc facilement éliminées par le rein. Le siège des conjugaisons est essentiellement hépatique.

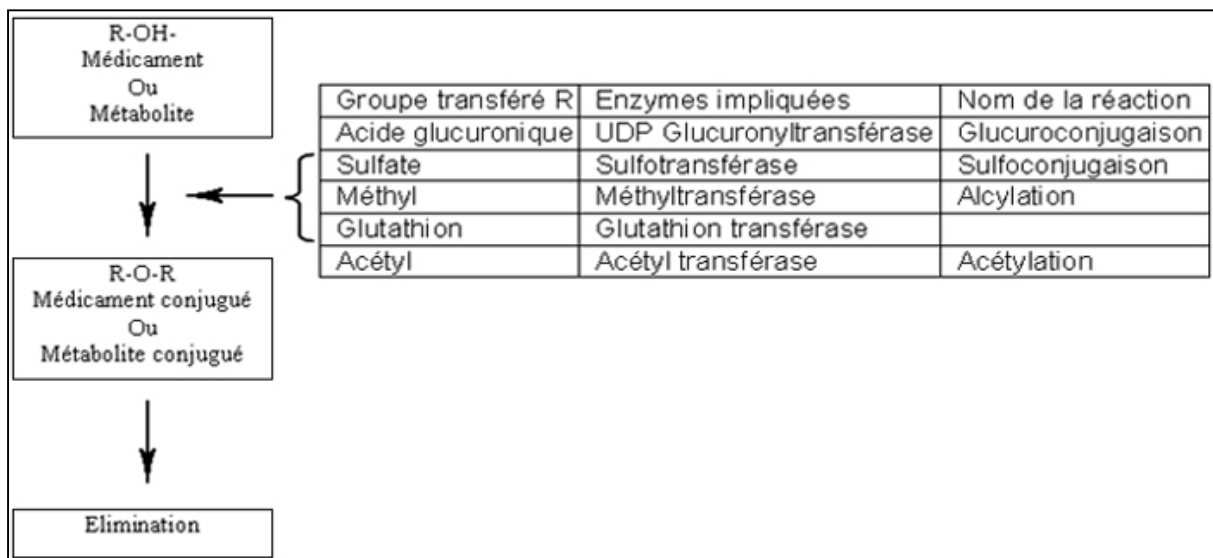


Figure 10. Différents types des réactions de phase II

#### III.1.2.1 Réaction de glycurono-conjugaison

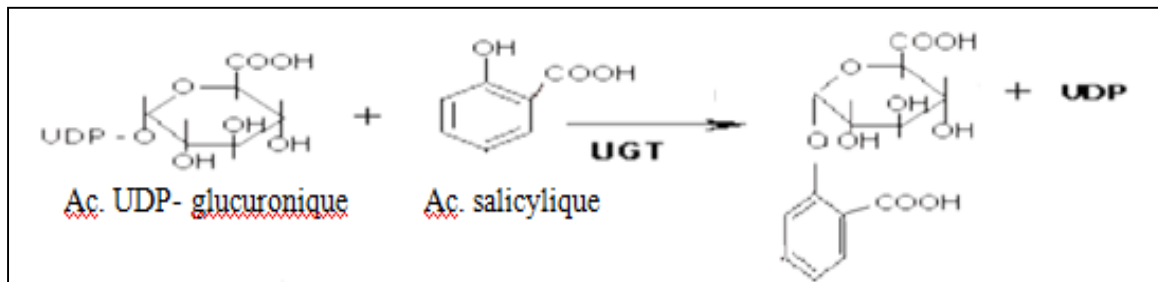
La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glucuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose.

Les substances intéressées par cette réaction sont surtout des alcools, des phénols et des acides organiques.

La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin, elle ne se produit pas spontanément mais seulement lorsque l'acide glucuronique se trouve sous forme active, lié à l'UDP (uridine diphosphate), Elle est catalysée par l'enzyme -uridine diphosphoglucuronyl transférase (UGT) qui transfèrent l'acide glucuronique de ce complexe à la molécule réceptrice (le médicament).

Lorsque le médicament est un phénol ou un alcool, le résultat est un éther-glucuronide, s'il s'agit d'un groupement carboxyle se forme un ester-glucuronide, dans les deux cas, les molécules formées sont des O-glucuronides, alors que avec les médicaments qui sont des amines, le résultat est les N-glucuronides.

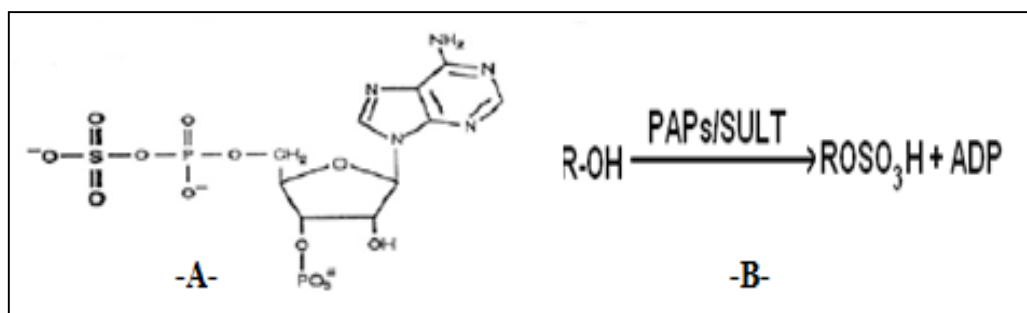
Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile (figure 11).



**Figure 11.** Métabolisme de l'acide salicylique par une réaction de glycurono-conjugaison

### III.1.2.2. Réaction de sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique sous forme active d'ions sulfate-  $\text{SO}_4^{2-}$  (3-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate -PAPs-). Les **sulfotransférases (SULT)** transfèrent un groupement sulfate active sur un alcool ou un phénol (le médicament), donnant naissance à un ester sulfurique; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates (figure 12).



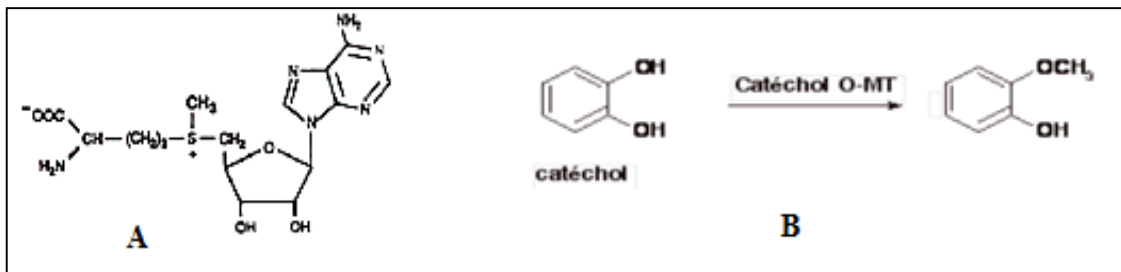
**Figure 12.** (A): Structure de la forme active de l'acide sulfurique -PAPs-, (B): métabolisme de l'alcool par une réaction de sulfo-conjugaison

### III.1.2.3. Réaction d'acétylation (-CO-CH<sub>3</sub>)

L'acétylation est la conjugaison entre un groupement alcool ou un phénol et une molécule d'acide acétique sous forme d'acétate activé (acétyl-coenzyme A abrégée en acétyl-CoA), sous l'action de **N acétyl transférase –NAT-**.

### III.1.2.4. Réaction de méthylation

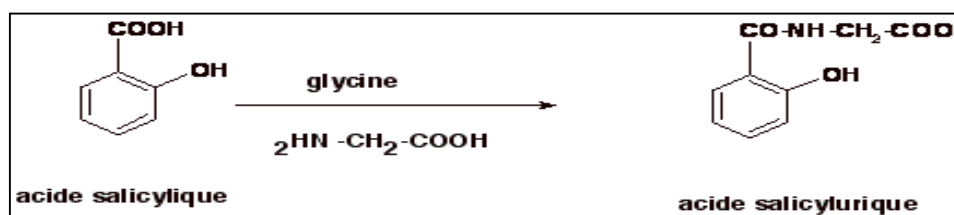
La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) sous une forme activée qui est S-adénosyl méthionine (SAM ou ado MET); la réaction est catalysée par les **méthyltransférases (MT)**. La fixation du méthyle peut se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation des sulfhydriles) (figure 13)..



**Figure 13.** (A): Structure de la forme active de méthyle -SAM-. (B): Métabolisme de catéchol par une réaction de méthylation

### III.1.2.5. Réaction de glycy-conjugaison -conjugaison aux acides aminés-

Dans la glycy-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, l'enzyme est l'**aminoacide transférase**. 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 (figure 14). .



**Figure 14 .** Métabolisme de l'acide salicylique par une réaction de glycy-conjugaison

### III. 1.2.6. Réaction de glutathion-conjugaison

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétyl-cystéine qui dérive du glutathion (un tripeptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine), 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. L'enzyme est le **glutathion S- transférase (GST)**.

## III. 2. Systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des médicaments

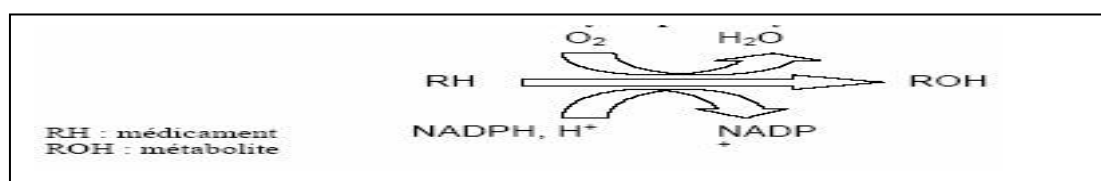
Le catabolisme des médicaments s'effectue principalement grâce à des systèmes enzymatiques, ceux qui participent à la physiologie et ceux dont le rôle est de dégrader les molécules étrangères à l'organisme (xénobiotiques) qui peuvent accidentellement y pénétrer. A l'échelle cellulaire, les enzymes de métabolisme sont principalement présentes dans la fraction lisse du réticulum endoplasmique (enzymes microsomiales) et dans le cytoplasme (enzymes cytosoliques).

### III. 2.1. Système microsomal

Le principal système enzymatique est situé au niveau du réticulum endoplasmique (lorsqu'on sépare les constituants cellulaires par centrifugation différentielle, ce réticulum se rompt et on obtient des fragments, appelés « microsomes »; on parle ainsi d'« enzymes microsomiales »).

#### III.2.1.1. Les cytochromes P450

Les réactions d'oxydation de phase I ont lieu au niveau des microsomes qui impliquent la présence de nicotinamide-adeninodinucléotide phosphate (NADPH), de l'oxygène moléculaire (l'un des atomes sert à hydroxylé le médicament, l'autre à générer de l'eau) et deux enzymes clés : **la flavoprotéine (NADPH-cytochrome P 450 réductase)** et **cytochrome P450** qui agit comme une oxydase de fin de réaction (figure 15).



**Figure 15.** La réaction générale d'oxydation par le CytP450

Le Cyp P450 est un hémoprotéine composée de: hème ( $Fe^{+3}$ ), Protéine, cystéinate et un site actif. Il semble que ces enzymes ont une structure globulaire et qu'elles soient fortement

ancrées dans la couche bi-lipidique du réticulum endoplasmique. Cette configuration leur permet d'avoir accès autant aux substrats lipophiles qu'aux composés hydrophiles.

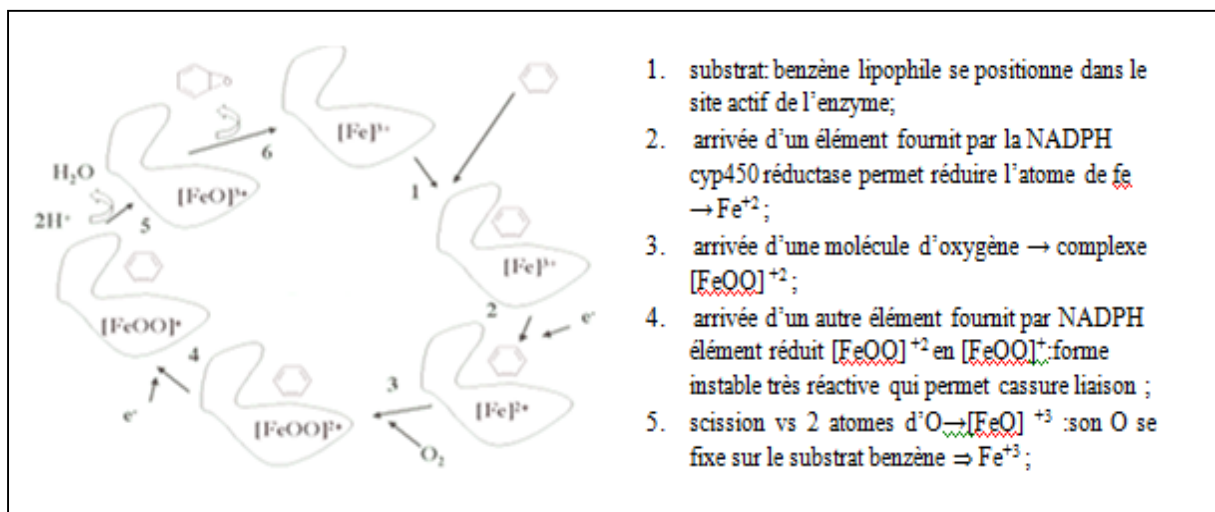
Les cytochromes et tout particulièrement le P450, existe dans l'organisme en de nombreuses variantes, les « iso-enzymes » ou « isoformes ». Ils constituent une « super famille » dénommée CYP, la nomenclature indique ensuite la famille (1 à 4), la sous-famille (A à F), et enfin l'allèle (numéro), l'isoforme principale de tout le système est ainsi appelée CYP 3A4, elle contribue au métabolisme d'environ 25 % des médicaments.

Chaque substrat est concerné plus particulièrement par certaines isoformes, chacune de ces isoformes correspond à un gène qui peut présenter une variabilité allélique, chaque individu possède donc son propre équipement enzymatique.

Les principales réactions d'oxydation par Cyp 450 sont: Hydroxylation aliphatique et aromatique ( $R-CH_2 \rightarrow R-CH_2-OH$ ), O-N-S-désalkylation, N-hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation et l'époxydation.

Le Cyp 450 microsomial est également capable d'intervenir dans les désaminations, les déshalogénations, les époxydations.

La figure 16 ci-dessous montre le cycle catalytique du Cyt P450 pendant l'oxydation d'un benzène liposoluble:



**Figure 16.** Cycle catalytique du Cyt P450 pendant l'oxydation d'un benzène liposoluble

**Remarque :** Chez les mammifères, les Cyp450 peuvent être divisés en deux classes selon la localisation intracellulaire du système enzymatique, mitochondriale et microsomial. La première classe mitochondriale contient deux familles de cytochromes localisées dans le cortex surrénalien et impliquées uniquement dans la synthèse des stéroïdes. La grande

majorité des iso-enzymes du cytochrome P450 appartient à la deuxième classe, soit des enzymes membranaires.

### III. 2.2. Enzymes non microsomales -enzymes cytosoliques-

Des enzymes non microsomales sont réparties dans un grand nombre de tissus. Les principales sont des oxydases (alcool-déshydrogénase), les estérases, les réductases de cétone, les oxydases d'alcool (alcool-déshydrogénase) et d'aldéhyde, la xanthine-oxydase, les monoamino- oxydases, les enzymes des conjugaisons et les estérases sont des enzymes cytosoliques.

Certaines enzymes telles l'époxide hydrolase et la glutathion S-transférase sont présentes dans les deux fractions, cytosoliques et microsomiales

## IV. Elimination des médicaments

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse et /ou de leurs métabolites hors de l'organisme, Du point de vue cinétique, c'est une disparition physique de la substance du sang.

Elle est assurée par divers organes: le rein, le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel. Quantitativement, les organes d'élimination les plus importants sont les reins(Urine), la bile et les poumons.

### IV.1. Voies d'éliminations

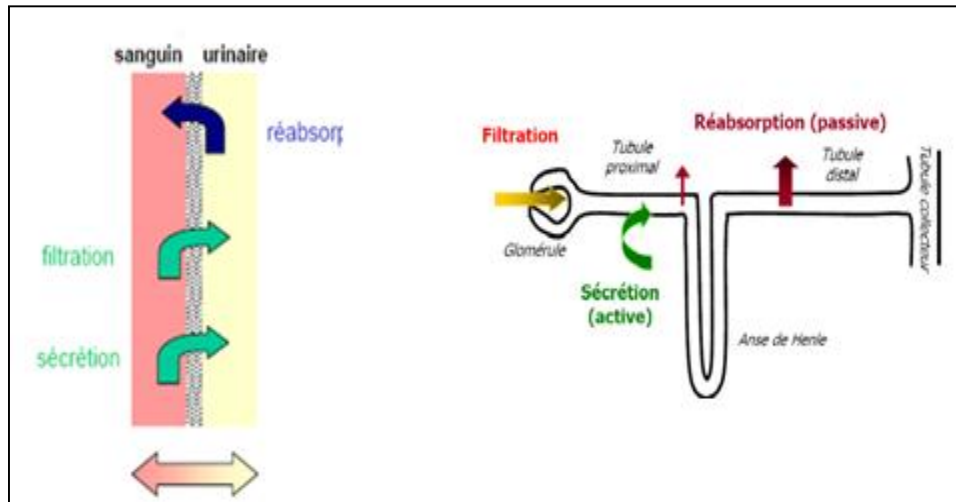
#### IV.1.1. Elimination rénale

La plupart des médicaments sont éliminés par le rein dans l'urine, soit intacts, soit sous forme métabolisée. Du fait qu'il reçoit une fraction importante du débit sanguin cardiaque, le rein est l'organe le mieux adapté à l'élimination des médicaments et de leurs métabolites.

Physiologiquement, l'élimination rénale est le résultat de phénomènes complexes se produisant dans le néphron, unité fonctionnelle du rein, constitué d'un glomérule et d'un tube urinaire, C'est donc lui qui, à travers ses divers segments, permettra l'élimination des médicaments par trois mécanismes différents: filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire (figure 17).

La condition essentielle de passage des médicaments 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.

L'élimination rénale d'un médicament est réduite au cours de l'insuffisance rénale, dans ce cas il faut réduire la posologie des médicaments à élimination rénale prédominante, comme les antibiotiques du groupe des aminosides.



**Figure 17.** Représentation schématique de l'élimination rénale dans le néphron

#### IV.1.1. 1. Filtration glomérulaire

L'élimination rénale est liée à la structure particulière de l'endothélium au niveau des capillaires du glomérule qui se comporte comme un filtre non sélectif semi-perméable qui laisse passer (filtrant) par simple diffusion passive toutes les substances dont le poids moléculaire est inférieur à environ 65000, c'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma.

La filtration est proportionnelle à la concentration plasmatique des médicaments non liés aux protéines. Ce phénomène est fonction de l'état du glomérule et du débit sanguin rénal.

#### IV.1.1.2. Sécrétion tubulaire active

La sécrétion tubulaire est un phénomène actif qui s'effectue essentiellement au niveau du tube contourné proximal (figure 17) faisant suite à la filtration glomérulaire passive, permet le passage de molécules du sang des capillaires péri-tubulaires vers le filtrat (la lumière tubulaire) à travers la cellule du tube. Elle permet d'éliminer dans l'urine des médicaments qui n'ont pas (ou insuffisamment) été filtrés par le glomérule.

Ce processus nécessite de l'énergie ainsi que de la présence des transporteurs spécifiques pour les molécules transportées qui permet la sécrétion de la molécule contre un gradient de concentration.

Quand il est arrivé dans l'urine tubulaire, le médicament peut alors emprunter différentes voies. Il peut rester définitivement dans l'urine sans être réabsorbé, il peut être, et c'est souvent le cas, partiellement réabsorbé par diffusion passive. Ce type de réabsorption concerne les substances liposolubles et la fraction non ionisée des acides et des bases, tandis que les substances hydrosolubles et ionisées sont éliminées par l'urine qui est un milieu aqueux.

### IV.1.1.3. Réabsorption tubulaire passive

La réabsorption tubulaire qui intervient tout au long du néphron, consiste en le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang (figure 17).

Du fait de la réabsorption passive d'eau, un certain nombre de médicaments vont se trouver dans le liquide tubulaire à une concentration plus élevée que dans le liquide péritubulaire. Dès lors, la seule condition pour que ces substances soient réabsorbées passivement après filtration est qu'elle puisse traverser la membrane, c'est-à-dire qu'elles soient neutres et liposolubles (non ionisée).

Elle peut se faire selon un mécanisme actif, phénomènes identiques à ceux de la sécrétion active, mais en sens inverse, cette réabsorption active concerne essentiellement les substances endogènes telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés, et quelques médicaments dont la structure est très proche de celle des acides aminés, par exemple l' $\alpha$ - méthyl-dopa.

### IV.1.2. Elimination hépatique - élimination biliaire-

Le foie constitue avec les reins l'organe principal de l'élimination des médicaments. Les médicaments atteignent le foie par deux voies différentes:

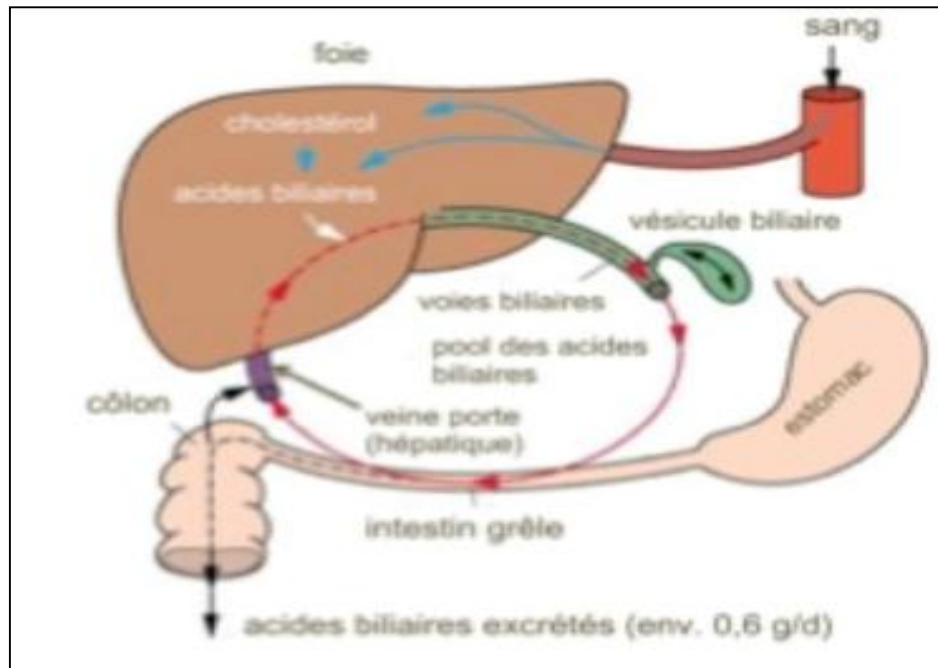
- Le système veineux après absorption digestive et, dans ce cas, la totalité du médicament absorbé passe par le foie avant d'être distribué dans l'ensemble de l'organisme;
- L'artère hépatique après administration parentérale, dans ce cas, le médicament véhiculé par le sang est distribué à l'ensemble de l'organisme et seule une fraction de la quantité administrée passe d'emblée par le foie.

Le foie est l'organe principal des biotransformations des médicaments dans l'organisme, ces biotransformations produisent des molécules plus polaires et de poids moléculaire plus élevé, deux caractéristiques qui favorisent l'élimination biliaire, après excrétion dans la bile, Les substances (sous forme intacte ou bien souvent après avoir été métabolisé ou conjugué) éliminées gagnent l'intestin. Elles peuvent ensuite:

- Soit être éliminées dans les selles directement; c'est le cas des substances les plus Fortement polaires;
- Soit être réabsorbées : c'est le cycle **entéro-hépatique** (figure 18); les conjugués sont souvent hydrolysés par des enzymes de la flore microbienne, Libérant ainsi les substances initiales moins hydrosolubles et capables donc de franchir la barrière intestinale.

Le cycle entéro-hépatique prolonge la présence du médicament dans l'organisme et augmente la durée d'action d'un médicament.

En cas d'insuffisance hépatique ou d'obstruction des voies biliaires, le risque d'accumulation de ces médicaments est majoré.



**Figure 18.** Schéma représente le cycle entéro-hépatique

#### IV.1.3. Elimination pulmonaire

L'élimination pulmonaire ne concerne qu'un faible nombre de médicaments, mais pour lesquels elle peut représenter la principale voie d'élimination; il s'agit de produits volatils (C'est-à-dire à forte tension de vapeur) qui sont rejetées dans l'air expiré, comme certains anesthésiques généraux (protoxyde d'azote, halothane..), antiseptiques pulmonaires (l'eucalyptol) et certains broncho-dilatateurs.

Il peut s'agir du médicament lui même ou l'un de ses métabolites ; il n'est pas forcé qu'il ait été administré par voie pulmonaire ni sous forme gazeuse. L'élimination se fait par diffusion passive à travers la paroi alvéolaire et l'expiration rejetant la vapeur médicamenteuse à l'extérieur.

#### IV.1.4. Autres voies d'élimination

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

#### IV.1.4.1. Elimination salivaire

Ce phénomène est réalisé par diffusion passive de la forme lipophile (non ionisée) du médicament à travers les cellules épithéliales glandulaires. Les glandes salivaires éliminent électivement les métaux, certains alcaloïdes certains antibiotiques (macrolides). Ces substances peuvent être ensuite avalées.

#### IV.1.4.2. Elimination lactée (par les glandes mammaires)

L'élimination lactée ne constitue en règle générale qu'une voie accessoire d'élimination chez la femme. Les substances sécrétées sont souvent liposolubles, de faible PM (<1000).

Les mécanismes de passage des médicaments dans le lait peuvent être passifs ou actifs. L'élimination des médicaments par les glandes mammaires présente des risques particuliers :

- en cas d'allaitement, les médicaments ainsi rejetés peuvent intoxiquer le nouveau né allaité.
- les produits administrés au bétail en médecine vétérinaire peuvent être insidieusement

Absorbés par l'homme avec les produits laitiers.

#### IV.1.4.3. Elimination par la peau

Réalisée par transpiration avec la sueur.

### VI.2. Paramètre pharmacocinétique de l'élimination – quantification de l'élimination-

#### VI.2.1. Clairance (Cl)

La clairance est la capacité à éliminer une substance donnée elle est quantifiée comme un volume de plasma totalement épuré par unité de temps; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min. Elle existe sous plusieurs formes:

- La clairance rénale : capacité du rein à éliminer le médicament dans l'urine.  
 $Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$
- La clairance hépatique : indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. la clairance hépatique se décompose en clairance métabolique et clairance biliaire
- La clairance totale ou systémique : est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament, clairance rénale, Clairance hépatique, clairance pulmonaire....

$$\text{Clairance totale (Cl}_T\text{)} = \text{Clairance rénale} + \text{Clairance non rénale}$$

#### IV.2.2. Temps de demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ )

Indique le temps nécessaire pour que la concentration sanguine en principe actif diminue d'une valeur donnée à la moitié (50% de  $C_0$ ), la valeur du temps de demi-vie d'élimination est fonction de processus de métabolisme, d'élimination et de l'état physiologique individuel.

Pour bien saisir ce concept, prenons l'exemple de l'acétaminophène, dont la demi-vie est de 3 heures. Si la concentration initiale d'acétaminophène est de 300 mg, la demi-vie sera de 150 mg après 3 heures (1<sup>re</sup> demi vie), de 75 mg après 6 heures (2<sup>e</sup> demi-vie), de 37,5 mg après 9 heures (3<sup>e</sup> demi-vie), de 18,8 mg après 12 heures (4<sup>e</sup> demi-vie), etc.

La demi-vie est un paramètre pharmacocinétique important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament (le nombre de prise en 24 heures). Plus la demi vie d'un médicament est courte plus la fréquence d'administration est rapprochée.

L'insuffisance de l'élimination d'un médicament se traduit par un allongement de sa demi-vie et un risque d'accumulation pouvant entraîner des effets toxiques. Ceci est particulièrement vrai en cas d'insuffisance rénale.

- **Règle de 7  $T_{1/2}$ :** le temps nécessaire pour qu'un médicament soit complètement éliminé (c'est-à-dire une concentration sanguine inférieure à 1% de la concentration maximale du médicament, c'est le temps de séjour du médicament dans l'organisme.

## CHAPITRE IV. PHARMACODYNAMIQUE

### (NOTIONS DE RECEPTEURS ET FIXATION DES MEDICAMENTS SUR LES RECEPTEURS BIOLOGIQUES)

#### I. Généralité

##### I.1. Notion d'effet pharmacodynamique

La pharmacodynamie est l'étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme, en particulier du mode d'action, qui se caractérise par la liaison d'un médicament à un ou plusieurs cibles du corps.

Un médicament possède un effet principal, utilisé en thérapeutique et des effets secondaires.

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

##### I.2. Principales cibles de l'action d'un médicament

Les structures sur les quelles les médicaments agissent sont appelées « cibles ». Les principales cibles pour l'action d'un médicament sur les cellules de mammifères peuvent grossièrement être divisées en: récepteurs, enzymes, transporteurs de molécules et canaux ioniques. Mais on peut diviser l'action des médicaments en:

###### I.2.1. Action par fixation spécifique

###### I.2.1.1. Fixation sur une protéine

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

**A. Récepteurs (voir II: Notion des récepteurs);**

**B. Enzymes :** Un certain nombre de médicaments agissent sur des enzymes. Les médicaments peuvent :

- Activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible. Plus communément, la molécule active du médicament est un substrat qui agit comme inhibiteur compétitif de l'enzyme (la néostigmine sur l'acétylcholinestérase), mais il ya également beaucoup de médicaments qui inhibent l'enzyme d'une manière non compétitive (l'aspirine sur la cyclo-oxygénase);
- Détourner l'activité enzymatique, c'est le cas des anti-métabolites, le médicament comme un faux substrat qui ressemble au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs. Dans ce cas le médicament emprunte les voies de transformation chimique, ce qui aboutit à une production non physiologique qui permet de détourner les voies métaboliques normales. C'est le cas, par exemple, de

l'alpha-méthyl dopa, médicament anti-hypertenseur ancien, qui se substitue au précurseur de la noradrénaline, la dopa, ce qui a pour résultat le remplacement partiel de la noradrénaline par la méthélynoradrénaline, diminuant ainsi l'activité du système nerveux sympathique. C'est un précurseur de faux neuromédiateur ;

**C. Transporteurs de molécules :** Le transport des certaines molécules physiologiques organiques trop polaires à travers les membranes cellulaires nécessite généralement une protéine de transport. Il y a de nombreux exemples de tels transporteurs, comprenant ceux qui sont responsables du transport du glucose et des acides aminés à l'intérieur des cellules;

**D. Canaux ioniques :** Les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction ou une sécrétion. La fonction du canal est modulée par la liaison de médicaments directement sur la protéine qui forme le canal.

Un exemple intéressant de l'action des médicaments sur des canaux ioniques est apporté par les canaux  $\text{K}_{\text{ATP}}$  des cellules pancréatiques béta (qui sécrètent l'insuline quand la glycémie augmente), au repos, ces canaux sont ouverts. Quand la glycémie augmente, le rapport ATP/ADP augmente et les canaux se ferment. Ces canaux sont également bloqués par des médicaments de la famille des sulfonurées (glibenclamide, glipizide) qui sont utilisés dans le traitement du diabète. La fermeture des canaux potassium cause une dépolarisation des cellules béta et ainsi stimule la sécrétion d'insuline.

### I.2.1.2. Fixation sur le génome

Des médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées). Ils peuvent moduler l'expression génétique. Certains peuvent empêcher la prolifération cellulaire.

### I.2.2. Action sur des organismes étrangers

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

## II. Notions de récepteurs

Les différentes parties de tous les organismes doivent communiquer, afin que les cellules même les plus éloignées soient informées des événements importants, le fonctionnement de ces systèmes de signalisation intercellulaire repose sur diverses molécules véhiculées (neurotransmetteurs, hormones, facteurs de croissance, médicaments, ect...) dans

tout l'organisme. Elles agissent sur leurs cellules cibles, qui les reconnaissent spécifiquement par l'intermédiaire de récepteurs.

## II.1. Définition

Les récepteurs sont des protéines particulières qui font partie des systèmes physiologiques de communication intercellulaire (transmission de l'information), qui coordonne les fonctions des différentes cellules de l'organisme. Un récepteur reçoit, traite et transmet de l'information.

La stimulation des récepteurs déclenche un processus de régulation et /ou de contrôle du fonctionnement de divers systèmes enzymatiques, ces derniers inhibent ou activent les fonctions physiologiques spécifiques telles que l'état contractile des fibres musculaires, la sécrétion de neuromédiateurs et hormonale, les modifications métaboliques dont le métabolisme des glucides, lipides et le processus de la synthèse protéique.

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.

## II.2. Structure et classification

On distingue 4 types de récepteurs qui diffèrent en fonction de la structure moléculaire et de la fonction (mécanisme de traduction du signal).

- La famille des récepteurs transmembranaire couplés aux protéines G (systèmes de transduction de signal);
- La famille des récepteurs transmembranaires incluant des canaux ioniques: responsables de reconnaissance et de fixation de médiateurs ainsi que du transport ionique;
- La famille des récepteurs transmembranaires à activité enzymatique (récepteurs enzymes) dans ce cas une seule protéine transmembranaire assure le rôle récepteur et le rôle enzymatique;
- La famille de récepteurs intracellulaires: ce sont les récepteurs des médiateurs liposolubles et les substance de nature stéroïdiennes, franchissent la membrane plasmique et se lient à des protéines réceptrices cytosoliques (récepteurs cytosoliques), ou plus généralement nucléaires (récepteurs nucléaires).

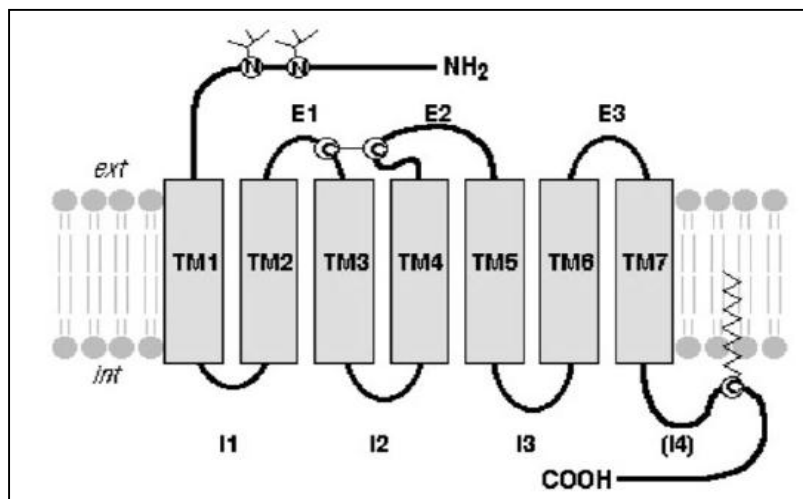
### II.2.1. Récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG)

Cette famille de récepteurs comprend la plupart des récepteurs, ce type est caractérisé par l'intervention de protéines appelées protéines G.

Les RCPG<sub>S</sub> sont des macromolécules transmembranaires de nature glycoprotéiques, pouvant être activés par divers ligands extracellulaires de natures diverses.

Ils sont souvent constitués de 7 chaînes polypeptidiques formant des hélices alpha transmembranaires, chaque hélice alpha comporte de 25 à 35 résidus amino acyls (selon les différents récepteurs), dont les séquences hydrophiles extracellulaires (N-terminales) riches en sites de glycosylation (résidus asparagins), sont responsables de la fixation du médiateur et /ou du médicament spécifique.

La partie intra membranaire hydrophobe comporte les sites de fixation à la membrane et une partie cytoplasmique assure l'interaction avec les segments de différentes protéines G et en fin une extrémité COOH terminale (partie cytosolique) hydrophile riche en sites de phosphorylation (résidus sérils, thréonyles) sur lesquels des kinases spécifiques catalysent un effet inhibiteur, qui entre en jeu dans la désensibilisation de ces récepteurs lors d'une hyperstimulation (évitant une réponse excessive de la cellule) permettant un système de régulation ou de rétrocontrôle, cette partie assure l'interaction avec les segments de différentes protéines G (figure 19)



**Figure 19.** Schéma d'un récepteur couplé avec une protéine G

## II.2.2. Récepteurs à activité enzymatique

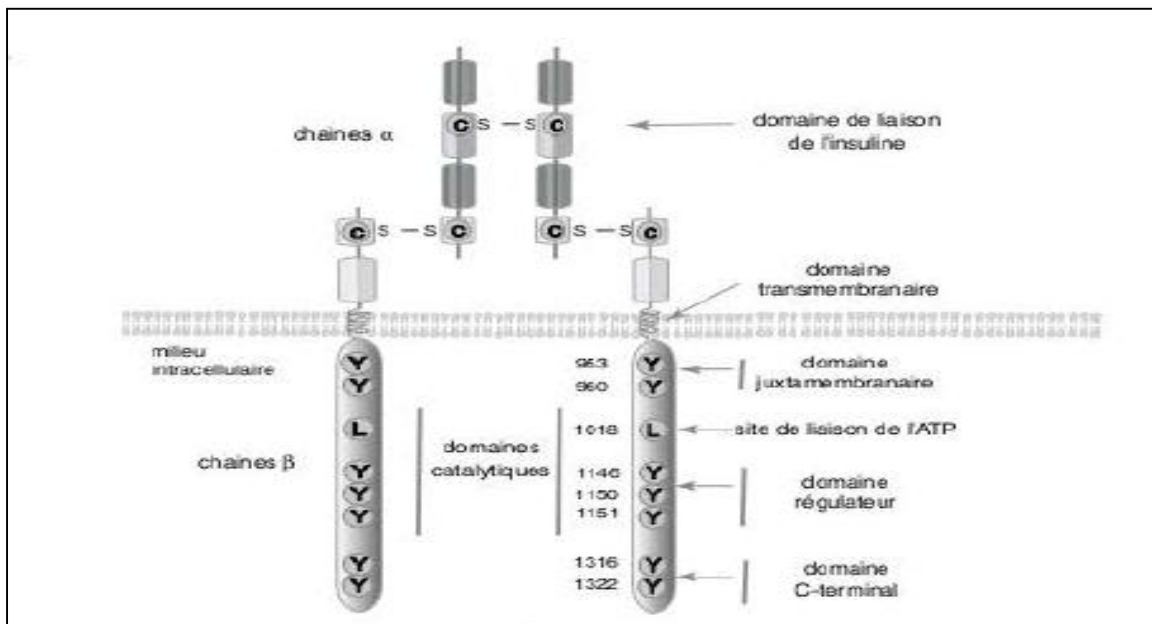
Il s'agit d'une protéine transmembranaire souvent polymérique dont l'extrémité extracellulaire (NH<sub>2</sub>) lie le médicament concerné et un domaine intracellulaire (COOH) activé par la liaison du médicament douée d'une activité enzymatique. Selon l'activité enzymatique de leur région cellulaire, trois familles se distinguent :

- Récepteurs tyrosine kinase;
- Récepteurs à activité guanylate-cyclase;
- Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase;

### I.2.2.1. Récepteurs tyrosine kinase

Très fréquents pour les principales hormones peptidiques, dont font partie les récepteurs à l'insuline et à divers facteurs de croissance.

Le récepteur de l'insuline par exemple est un tétramère composé de deux chaînes alpha extracellulaires, chacune avec un site de liaison pour l'insuline liés à deux chaînes beta transmembranaires, avec chacune un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase responsable de la transduction du message. Les deux hétérodimères  $\alpha$ ,  $\beta$  sont liés par deux ponts disulfures (figure 20).



**Figure 20.** Récepteur à activité tyrosine kinase (récepteur de l'insuline)

### II.2.2.2. Récepteurs Guanylate Cyclase (GC)

Ils sont localisés au sein de la membrane plasmique (récepteurs membranaires à activité guanylate cyclase) et dans le cytosol (récepteurs guanylate-cyclases cytosoliques) et sont exprimés dans la plupart des types cellulaires. Elles jouent le rôle de récepteurs pour des agonistes extracellulaires (médiateurs peptidiques, toxines bactériennes, NO), et pour des agents intracellulaires ( $\text{Ca}^{2+}$ , nucléotides).

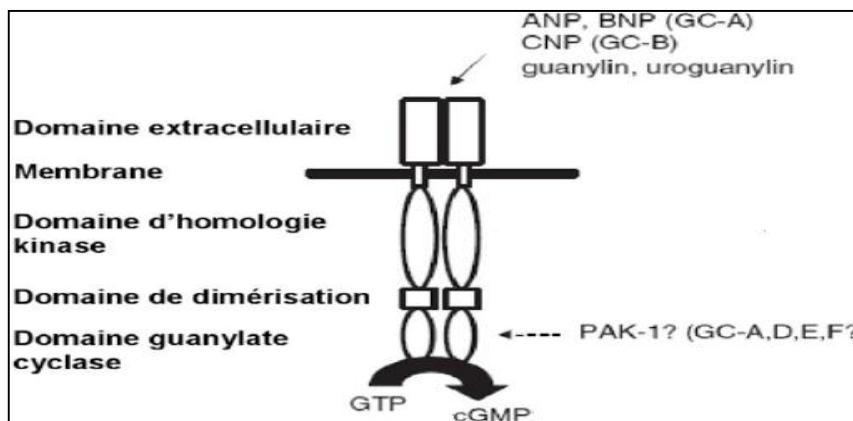
L'effet de plusieurs médicaments largement utilisés relève de l'augmentation du GMPc, comme les dérivés nitrés, activateurs de guanylate-cyclase cytosolique, et les inhibiteurs des phosphodiésterases des nucléotides cycliques.

Les guanylate-cyclases sont des systèmes enzymatiques qui transforment le GTP en GMP cyclique (GMPc). Le GMPc est un messager cellulaire contrôle principalement la vision, la relaxation des muscles lisses et les flux ioniques rénaux et intestinaux.

**A. Récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase :** Ils sont des systèmes protéiques constitués d'un homo-dimère transmembranaire et comportent dans la même molécule une fonction de liaison du ligand et une fonction enzymatique effectrice qui transforme le GTP en GMP cyclique, ou GMPc (un messenger cellulaire). Chaque monomère des homodimères transmembranaires comporte (figure 21):

- L'extrémité N-terminale est extracellulaire assure la liaison des ligands;
- L'hélice  $\alpha$  transmembranaire permet l'insertion dans la bicouche lipidique;
- Un domaine régulateur d'homologie kinase qui comporte des sites allostériques qui fixent des nucléotides adényliques, ADP et ATP;
- Une région-charnière qui interviendrait surtout dans la dimérisation;
- Le domaine catalytique qui transforme le GTP en GMPc assurant la transduction du message délivré au récepteur par les peptides; la dimérisation est nécessaire à l'activité enzymatique, chaque dimère des GC membranaires fixe et hydrolyse deux molécules de GTP simultanément;

Les guanylate-cyclases membranaires sont les récepteurs pour des ligands extracellulaires tel que : le peptide auriculaire natriurétique, ANP ou atrium natriuretic peptide, aussi dénommé facteur natriurétique auriculaire, ANF; sécrété par les oreillettes cardiaques, est hypotenseur par vasodilatation et par augmentation de la diurèse et de la natriurèse due à l'accroissement de la filtration glomérulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium et du chlore par effet direct sur les tubules rénaux.



**Figure 21.** Schéma d'un récepteur guanylate-cyclases membranaire

**B. Guanylate-cyclases cytosoliques ou solubles :** sont exprimées dans la plupart des cellules et sont activées par le monoxyde d'azote, NO, strictement : radical NO $\cdot$

Elles contrôlent des fonctions physiologiques importantes : inhibition de l'agrégation plaquettaire, relaxation des muscles lisses (vasodilatation), immunomodulation et transmission neuronale. Ils sont des hétérodimères constitués de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  dont la co-expression est nécessaire à l'activité enzymatique. Chaque sous-unité présente 3 domaines caractéristiques :

- L'extrémité N-terminale fixe une molécule d'hème pour chaque hétérodimère; la présence de l'hème est nécessaire à la liaison de ligand (NO);
- Le domaine intermédiaire de dimérisation;
- Le domaine catalytique C-terminal à activité guanylate-cyclase qui présente une analogie de structure avec le domaine catalytique des guanylate cyclase membranaires chaque dimère ne fixe et n'hydrolyse qu'une seule molécule de GTP.

### II.2.2.3. Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase

Sont des récepteurs multi-mériques possèdent une activité sérine/thréonine-kinase sur leur partie intracellulaire de chacune de leurs protéines constituante, et sont couplés aux protéines Smad à fonction de facteurs de transcription.

Les médiateurs concernés sont des facteurs de différenciation cellulaire constituant la superfamille du TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ), un peptide à fonction de cytokine (régule la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose, la migration cellulaire, la production de la matrice extracellulaire et il est impliqué dans le développement embryonnaire, la cicatrisation des plaies, l'angiogénèse, les fonctions immunitaires, et :régule la croissance tumorale) . Là aussi le récepteur est un tétramère comme le récepteurs de l'insuline. Il est formé de quatre sous-unités transmembranaires (deux types : RI et RII) chacune ayant une activité sérine-thréonine kinase.

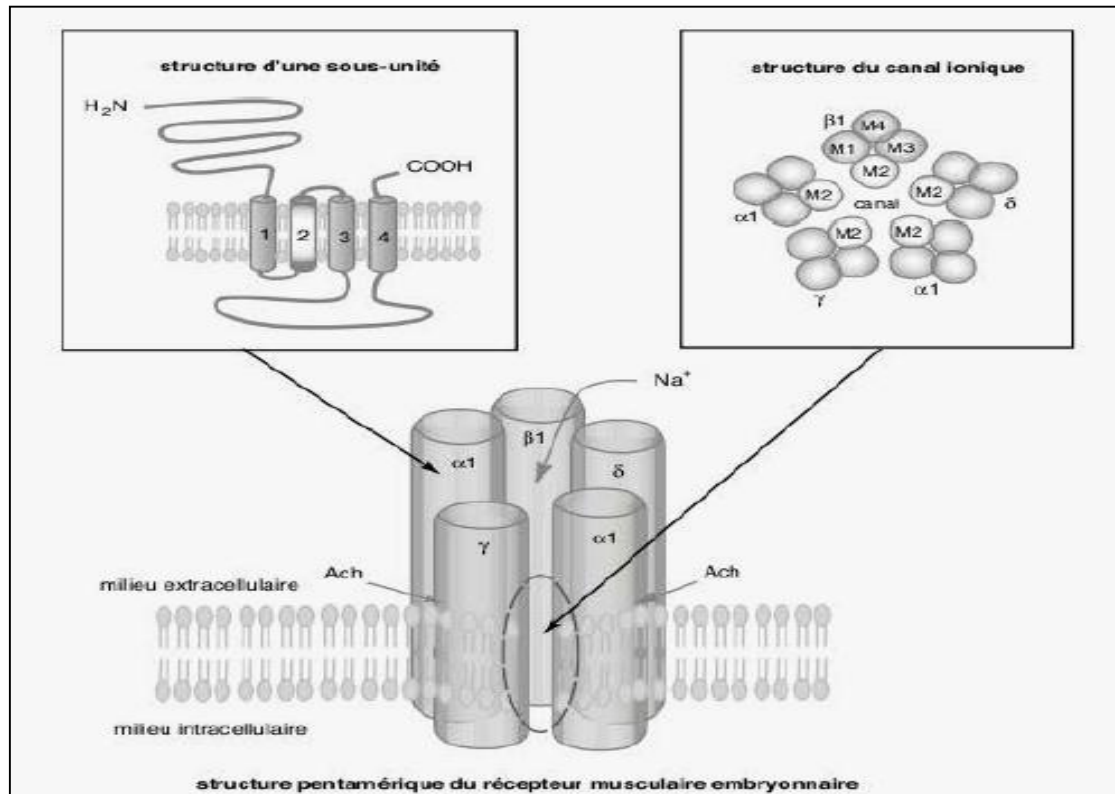
### II.2.3. Récepteurs transmembranaires incluant des canaux ioniques

Appelée aussi récepteurs ionotropes, c'est une superfamille comporte peu de membres, mais ils présentent des rôles physiologiques majeurs et sont des cibles pharmacologiques importantes, ils sont des protéines transmembranaires polymériques semblable, généralement pentamérique, située à la surface des cellules comme des canaux, chaque monomère présente 4 hélices transmembranaires, les extrémités N- et C-terminales sont extracellulaires (figure 22).

Ces récepteurs s'ouvrent ou activés lorsqu'un ligand se fixe du côté extracellulaire de la protéine qui constitue le canal; permettant le passage sélectif des ions suivant le gradient électrochimique.

La perméabilité ionique associée aux récepteurs-canaux peut être anionique (ions  $\text{Cl}^-$  et quelques anions organiques tel que l'acétate et phosphate) ou cationique, ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ) comme les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

On trouve généralement ces récepteurs, dans le tissu nerveux, situés au niveau des synapses et permettent une transmission directe et rapide du signal chimique qu'ils convertissent en un signal électrique par modification du voltage de la membrane (dépoléarisation ou l'hyperpolarisation).



**Figure 22.** Structure des récepteurs transmembranaires incluant des canaux ioniques -le récepteur nicotinique musculaire de l'acétylcholine.

#### II.2.4. Récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires constituent une superfamille de protéines se fixent sur des séquences d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse, situés à proximité des gènes qu'ils régulent (la région promotrice des gènes) pour augmenter ou réprimer leur transcription en ARN messagers, ils sont donc des facteurs de transcription particuliers, activés par liaison d'un ligand agoniste leur conférant la propriété de récepteur.

Les récepteurs nucléaires sont activés par des ligands lipophiles (stéroïdiens), hormones thyroïdiennes, vitamine D<sub>3</sub> ou composé xénobiotique de l'environnement. Certains récepteurs nucléaires sont présents dans le cytosol et migrent dans le noyau après liaison de leur ligand.

Ils sont constitués de 2 domaines :

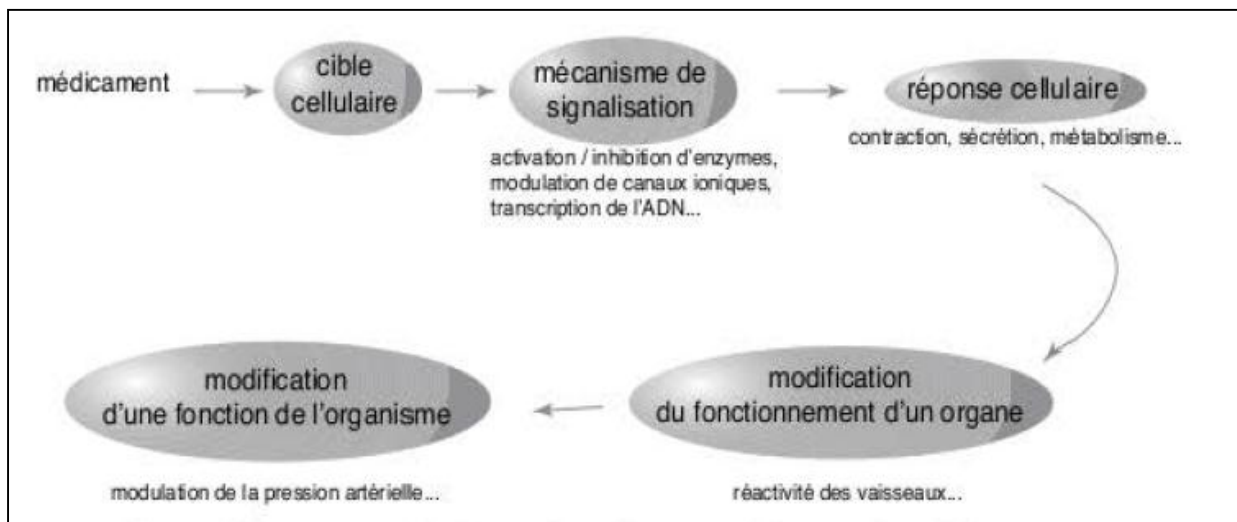
- Un domaine de liaison au ligand ("Ligand Binding Domain" - LBD);

- Un domaine de liaison à l'ADN ("DNA Binding Domain"- DBD) sur des séquences d'ADN particulières qui se trouvent à proximité des gènes qu'ils régulent. Ces séquences sont appelées éléments de réponse ("Hormone Responsive Element" - HRE).

### III. Fixation des médicaments sur les récepteurs biologiques (Action des médicaments)

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque une réponse globale caractéristique de l'effet thérapeutique désiré des médicaments tels l'effet antihypertenseur, antidiabétique, anti-inflammatoire, qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

Dans tous les cas, le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur, celui-ci déclenchera alors des mécanismes biochimiques (voies de signalisation, considérant la liaison du médicament à sa cible comme un signal qui engendrent la réponse de la cellule. (figure 23).



**Figure 23.** Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments

Au niveau cellulaire, l'interaction médicament-récepteur déclenche souvent une réponse spécifique, dépend de type de tissu cible, la nature des récepteurs existants, de système de couplage et de seconds messagers impliqués dans les différents processus physiologique dans l'organisme.

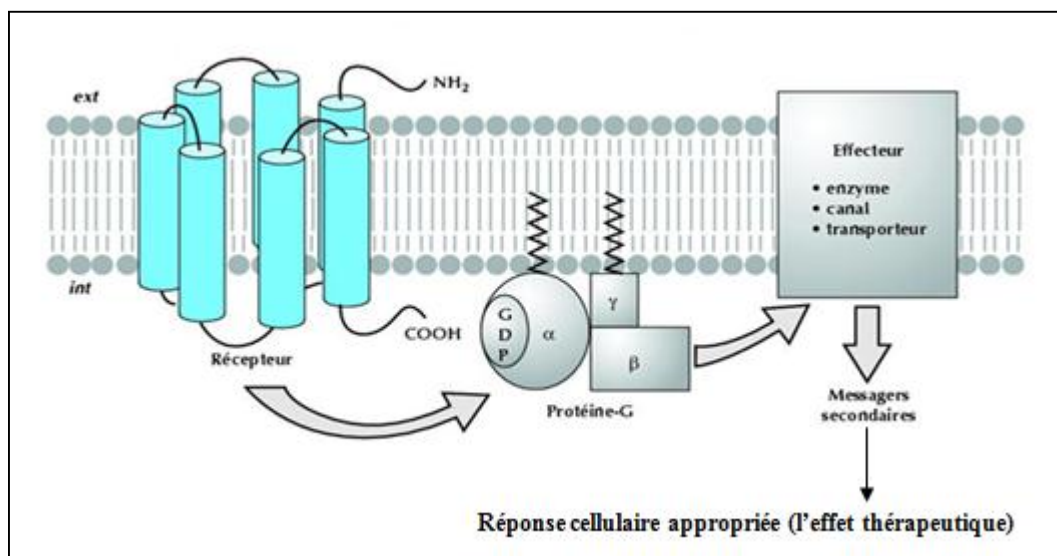
Le médicament agit en fonction de sa liaison sur le récepteur (le médicament est un ligand de récepteur), il agit comme agoniste ou antagoniste. C'est-à-dire comme un inhibiteur ou comme un activateur de réaction par sa liaison sur le récepteur cible.

- **Agoniste** : substance qui se fixe sur un récepteur, le stimule et entraîne une réponse biologique (stimuler la fonction naturelle de la cellule) un agoniste mime les effets d'un ligand endogène du récepteur;
- **Antagoniste** : substance qui se fixe sur un récepteur, sans déclencher de réponse biologique. Un antagoniste agit en inhibant les effets produits par un ligand endogène, empêchant ainsi les substances naturelles stimulatrices de s'y fixer.

### III.1. Mécanisme d'activation des RCPG par les médicaments

Plus de la moitié des médicaments agissent sur les RCPG, ils sont donc une classe de protéines d'importance thérapeutique. Ces médicaments sont principalement des agonistes et des antagonistes de ces récepteurs.

La fixation d'une molécule agoniste (principe actif d'un médicament) au RCPG entraîne une modification de conformation de celui-ci, ce qui favorise la fixation du complexe (médicament-récepteur) à la protéine G (système de transduction du signal). La protéine G transmet le signal provenant du récepteur à différents effecteurs intracellulaires (enzymes ou canaux ioniques), ce qui permettant la génération d'une réponse cellulaire appropriée (figure 24)



**Figure 24 .** Schéma général des RCPG avec la protéine G et les effecteurs

#### III.1.1. Fixation des médicaments sur RCPG

La fixation d'un médicament sur les séquences hydrophiles extracellulaires N-terminales (riches en sites de glycosylation -résidus asparginyls-) du RCPG entraîne une modification

de conformation de celui-ci, ce qui favorise la fixation du complexe (médicament-récepteur) à la protéine G.

### III.1.2. Système de transduction du signal (protéines G et leur rôle)

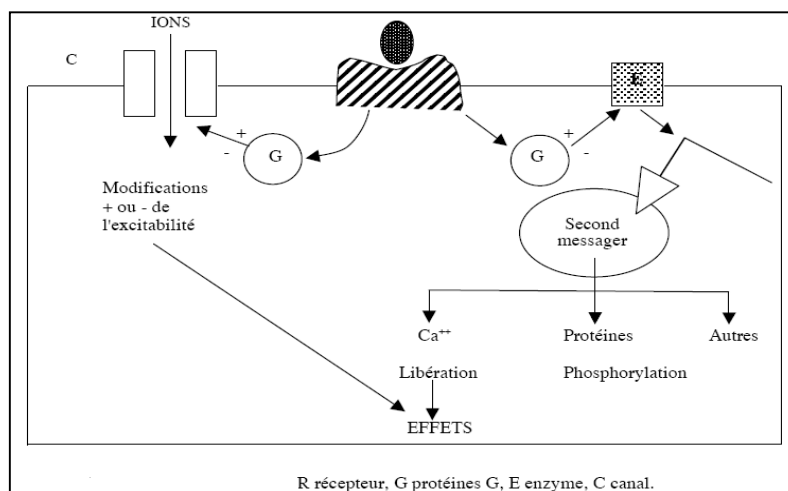
La protéine G porte leur nom du fait de sa capacité à hydrolyser le GTP en GDP pendant le déroulement des voies de signalisation. La protéine G assure la transduction de l'activation d'un récepteur par un ligand pour à une réponse cellulaire particulière (capable de communiquer entre les récepteurs et les enzymes effectrices ou les canaux ioniques (figure 25), dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messager aboutissant à l'hyperpolarisation de la cellule).

C'est une molécule protéique solidement liée à la face cytoplasmique de la membrane cellulaire où elle est attachée par un ancre lipidique, ces protéines G sont constituées de trois sous unités polypeptidique (trimérique) ; alpha, bêta (les plus volumineuses, environ 40 kDa) et gamma (plus petite, environ 10 kDa), Les sous unités bêta et gamma existent toujours associées en dimère, même quand la protéine G se dissocie sont communs dans toutes les protéines G et servaient d'ancrage au récepteur spécifique et à la membrane plasmique et l'interaction avec différents effecteurs.

La sous unité alpha c'est la partie active (catalytique), régulatrice et caractéristique de chaque protéine G. On connaît 20 isoformes de la sous-unité  $\alpha$ , qui possèdent des régions très similaires, à savoir les sites de fixation et d'hydrolyse du GTP.

La sous-unité  $\alpha$  porte :

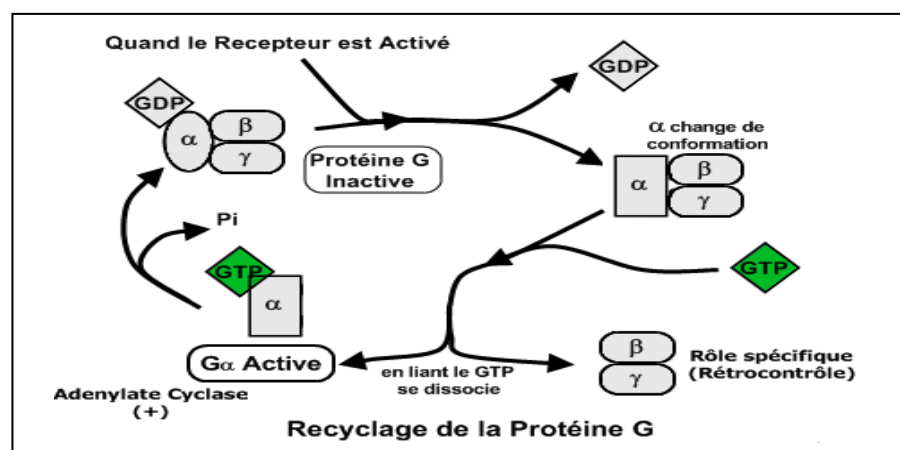
- le site de liaison avec le récepteur;
- le site catalytique possède une activité enzymatique (GTPase) catalysant la conversion du GTP en GDP+Pi;
- le site de liaison avec l'adénylate cyclase.



**Figure 25.** Schéma d'un récepteur couplé à la protéine G avec les deux effecteurs (enzyme et canal ionique)

### III.1.2.1. Cycle fonctionnel de la protéine G (cycle d'activation des protéines G)

- A. au repos :** la protéine G existe sous forme de trimère alpha-bêta-gamma avec un GDP occupant le site sur la sous-unité alpha;
- B. Activation du récepteur:** La fixation d'une molécule agoniste (principe actif d'un médicament) à son récepteur entraîne une modification de conformation de celui-ci, ce qui favorise la fixation du complexe (médicament-récepteur) à la protéine G. L'association d'alpha- bêta-gamma avec le récepteur influence la sous unité alpha qui se détache de GDP et capte le GTP (perd son affinité pour le GDP), entraînant la dissociation de l'alpha GTP des sous unités bêta-gamma. L'alpha-GTP est la forme active de la protéine G qui diffuse dans la membrane et peut s'associer à différents effecteur (enzymes ou canaux ioniques), ce qui peut causer soit une activation, soit une inhibition selon le cas;
- C. Hydrolyse du GTP:** La signalisation se termine par l'hydrolyse de GTP en GDP grâce à l'action de la GTPase de la sous unité alpha ce qui la rend inactive, celle-ci n'est plus capable d'activer l'enzyme cible. L'alpha-GDP résultant se détache et se réassocie de nouveau avec bêta – gamma (la trimerisation), ce qui finit le cycle et termine l'action du médicament. le médicament se détache de son récepteur et le système se retrouve à l'état de repos (ce qui termine l'action du médicament) ( figure 26).



**Figure 26.** Cycle fonctionnel (Activation/désactivation) de la protéine G

### III.1.2.2. Différents types de protéines G

Les protéines G sont multiples. Une même cellule peut posséder plusieurs types de protéines G. Chacune peut répondre à plusieurs récepteurs et réguler plusieurs effecteurs. Les protéines G de transduction se différencient selon la sous-unité alpha caractéristique, chaque type de sous-unité alpha interagit et active sélectivement un groupe d'enzymes donné.

- A. Protéine G alpha stimulatrice (G<sub>αs</sub>):** C'est une protéine de transduction de signal à sous-unité régulatrice alpha S est couplée à l'enzyme effecteur, comme : Adénylate Cyclase (AC) ou canal ionique (K<sup>+</sup> or Ca<sup>2+</sup>).
- B. Protéine G alpha inhibitrice (G<sub>αi</sub>):** C'est la protéine de transduction qui comporte une sous-unité régulatrice alpha I. L'activation de protéine G<sub>αi</sub> (suite d'interaction médicament - récepteur) entraîne l'inhibition de l'enzyme cible AC et la diminution de la concentration du second messager AMPc locale;
- C. Protéine G alpha q (G<sub>αq</sub>):** Cette protéine couplerait certains récepteurs (dont les récepteurs de la noradrénaline, dopamine, sérotonine, etc..) avec l'enzyme membranaire phospholipase C (PLC).

### III.1.3. Voies effectrices des protéines G (cibles ou effecteurs des protéines G)

L'effecteur est une protéine cible qui présente une activité altérée lorsqu'elle interagit avec des sous-unités activées de protéines-G.

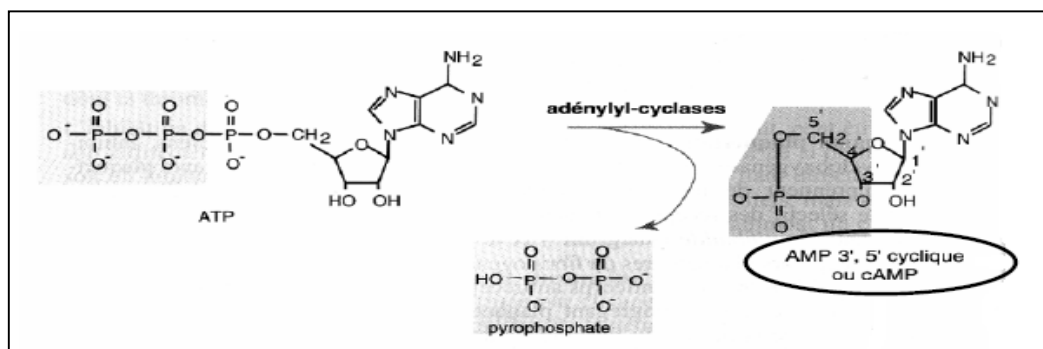
Trois de ces systèmes effecteurs couplés à des protéines G vont être étudiés plus en détail. Il s'agit du:

- Système adénylate cyclase/AMP cyclique;
- Système phospholipase C/inositol phosphate;
- Système de régulation des canaux ioniques.

#### III.1.3.1. Voie de l'adénylate cyclase (AC)

- A. Premier effecteur –AC-:** Certaines protéines G agissent sur une enzyme, AC. Les unes la stimulent (G<sub>αs</sub>), les autres l'inhibent (G<sub>αi</sub>). Le rôle de l'adénylate cyclase est d'hydrolyser l'ATP en AMPc. Selon les cas, la stimulation du récepteur entraîne donc l'accroissement ou à la diminution de la formation du second messager l'AMPc. AC une glycoprotéine transmembranaire dont les parties N et C terminales sont intracellulaires. phosphorylés par des PKA (de manière à diminuer l'activité de l'enzyme ce qui constitue donc un rétrocontrôle inhibiteur), des PKC ou encore par des Kinases Calcium-Calmoduline dépendantes (CamK);
- B. Second messager - 3'5' adénosine monophosphate cyclique- (l'AMPc) :** L'AMPc est un nucléotide synthétisé à l'intérieur de la cellule à partir de l'ATP sous l'action d'AC (figure 27). Il est produit continuellement et inactivé par hydrolyse

en 5'AMP par l'action des Phospho-Di-Estérases (PDE). De nombreux hormones et neurotransmetteurs produisent leurs effets par la stimulation ou l'inhibition de l'activité catalytique de l'adénylate cyclase et augmentent ou diminuent ainsi la concentration intracellulaire de l'AMPc. Les effets de l'AMPc sur la fonction cellulaire sont nombreux et variés, incluant par exemple les enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique, la division cellulaire et la différenciation cellulaire... ces effets variés sont tous organisés autour d'un même mécanisme commun, l'activation de différentes protéines kinases par l'AMPc principalement avec les Protéine-Kinases AMPc dépendantes (PKA). Ces enzyme catalysent la phosphorylation des résidus de sérine et de thréonine dans différentes protéines cellulaires utilisant l'ATP comme source de groupe phosphate et comme régulateurs de leur fonction;



**Figure 27.** Formation de l'AMPc par l'hydrolyse de l'ATP par l'adénylate cyclase

**C. Deuxième effecteur -Protéine-Kinase AMPc dépendantes- (PKA) :** Ce sont des hétérotétramères cytosoliques. La PKA inactive, sous forme de tétramère, regroupe les quatre sous-unités identiques deux à deux : elle comprend **deux sous-unités régulatrices R2**, toujours sous forme d'homodimère, et qui possèdent chacune deux site de fixation de l'AMPc ; et **deux sous-unités catalytiques C2** à activité Sér yl-Thréonyl-Kinase, ancrées aux sous-unités R2 au repos, et actives sous forme libre. La fixation de l'AMPc sur les sous-unités R2 induisent la modification de leur conformation, et la perte d'affinité pour les sous-unités C2 qui sont alors libérées et activées. Les sous-unités C2 catalysent la phosphorylation des sérines et thréonines de la séquence : Arg-Arg-X-Ser/Thr (si elle est accessible à l'enzyme), les PKA régulent ainsi, par la diversité de leurs cibles, plusieurs voies complètement différentes.

- **Le métabolisme énergétique :** (glycogénolyse, lipolyse) : les PKA phosphorylent les enzymes clé de ces voies cataboliques (figure 29);
- **La transcription du génôme :** les PKA phosphorylent des facteurs de transcription, transloqués au niveau du noyau et devenant facteurs de

transcription; les facteurs de transduction vont ensuite activer ou inhiber la transcription de certains gènes.

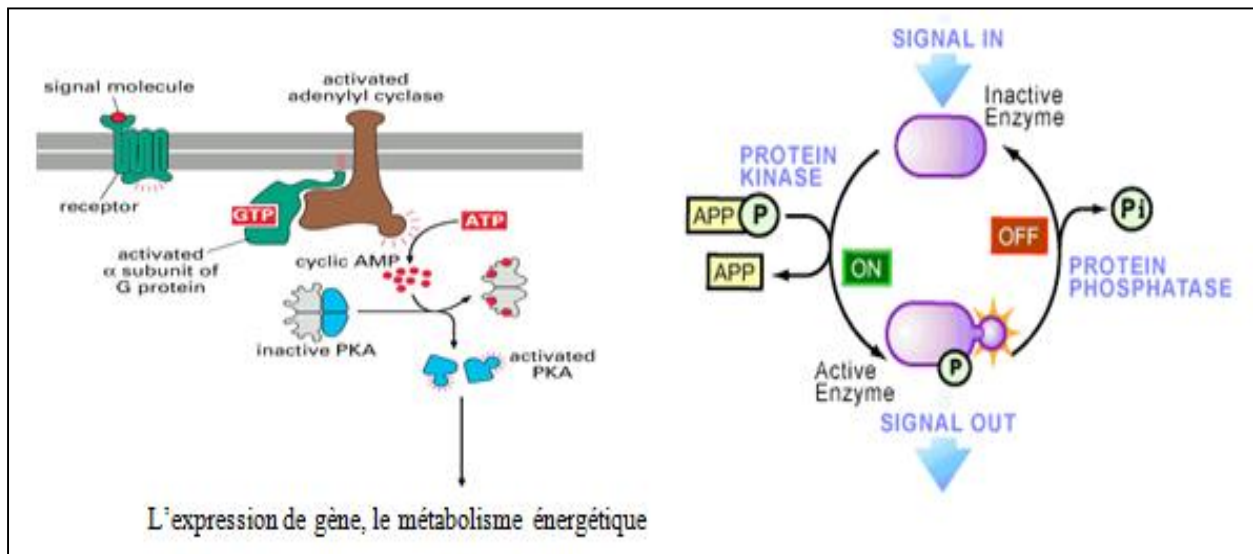


Figure 28. Activation de PKA par AMPc et cascade de phosphorylation

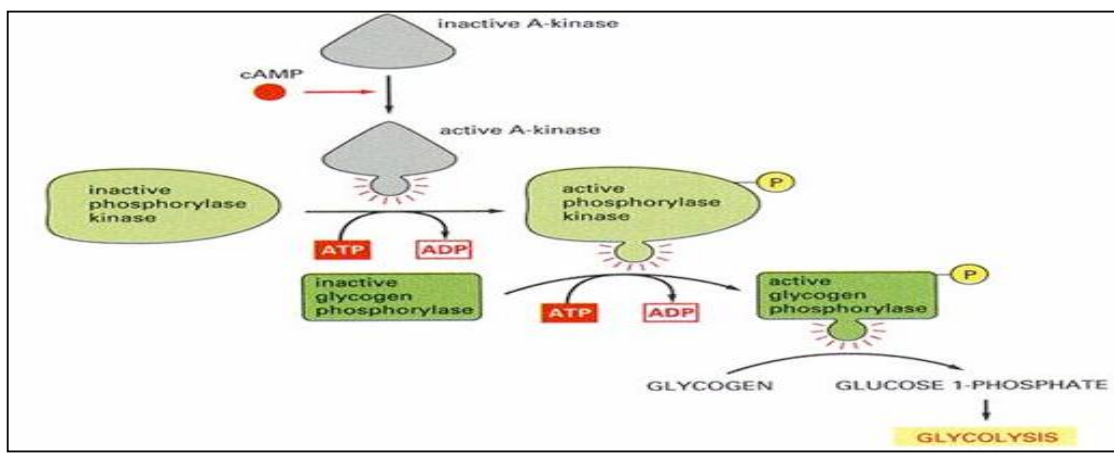


Figure 29. Exemple de l'effet d'AMPc -Métabolisme du Glycogène

### III.1.3.2. Voie de phospholipase C (PLC)

**A. Premier effecteur (les phospholipase C)** La voie de la PLC est activée par l'intermédiaire des RCPG<sub>q</sub>. La PLC peut être cytosolique ou membranaire, mais seule la forme membranaire peut induire un effet cellulaire. Elle hydrolyse spécifiquement les phosphatidylinositol-monophosphate et -diphosphate (PIP et PIP<sub>2</sub>), phospholipides membranaires présents en quantité infime dans les membranes

plasmiques) enclenchant la formation des seconds messagers; Inositol triphosphate (IP3) et diacylglycerol (DAG) (figure 28);

### B. Seconds messagers de la voie phospholipase C

- **Inositol triphosphate (IP3) :** L'IP3 produit par l'hydrolyse du PIP2. il induit la libération de calcium  $Ca^{++}$  intracellulaire à partir des réserves du RE via canaux Ca-IP3-sensibles qui est responsable, selon les cas, de la contraction du muscle lisse ou du myocarde, de sécrétions exocrines ou hormonales... , l'IP3 peut être recyclé dans le cycle des phospho-inositides pour la resynthèse de PIP2 (figure 28);
- **Diacylglycérol (DAG) :** Le DAG, produit par l'hydrolyse de n'importe quel phospholipide, reste ancré à la membrane plasmique, il augmente comme l'IP3 la concentration d'ion  $Ca^{++}$  par l'activation de l'entrée du  $Ca^{++}$  extracellulaire par l'activation de la protéine kinase DAG dépendante et active les protéines Kinase C PKC (enzymes membranaires) qui catalysent la phosphorylation des résidus sérine et thréonine d'une certaine variété de protéines intracellulaires. en présence de calcium (figure 28).

DAG et IP3 travaillent donc en synergie dans la transduction du message. L'augmentation de la concentration du  $Ca^{++}$  intracellulaire stimule d'autres activités cellulaires dont la contraction des fibres lisses vasculaires. Ce ci explique l'effet pharmacologique de certaines substances à action hypotensive (d'où l'utilisation des antagonistes spécifiques de ces facteurs dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Le nombre de réponses cellulaires à l'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire est trop vaste. Des exemples présentent une importance particulière en pharmacologie:

- Contraction du muscle lisse;
- Augmentation de la force de contraction du myocarde;
- Sécrétions des glandes exocrines et les transmetteurs libérés par les neurones;
- Libération d'hormones par de nombreuses glandes endocrines...

Ces nombreux effets du calcium sont réalisés par liaison à des protéines liant  $Ca^{+2}$ , surtout calmodulin, qui est activée lorsque la concentration de calcium cytosolique augmente de 0.1 à 0.5  $\mu M$ . La calmoduline, ensuite, lie diverses protéines cibles, par exemple Ca-calmoduline kinases (CaMK) (figure 30).

La concentration cellulaire de  $Ca^{+2}$  est maintenue faible par des pompes qui transporte le calcium à travers la membrane plasmique et du cytosol à l'intérieur du réticulum endoplasmique.

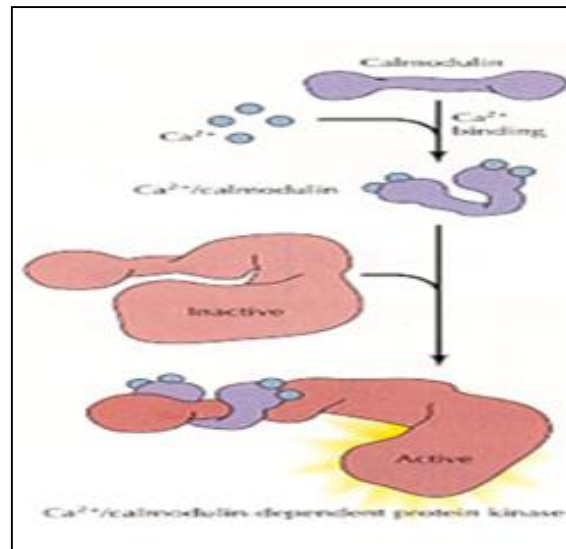


Figure 30. Activation de Ca-calmoduline kinase (CaMK) par Ca<sup>+2</sup>/calmodulin

**C. Deuxième effecteur : les PKC (calcium dépendantes) :** Ce sont des protéines membranaires possédant un domaine régulateur côté N-terminal et un domaine catalytique côté C-terminal à activité Sér-yl-Thréon-yl-kinase. Les PKC ont 4 domaines fonctionnels particuliers : C1 et C2 sont les domaines régulateurs où se fixent respectivement le DAG et le calcium, C3 et C4 sont les domaines catalytiques où se fixent respectivement l'ATP et le substrat. Parmi les rôles des PKC est le contrôle de l'expression génique, en particulier celle des gènes impliqués dans les processus de prolifération cellulaire (figure 31).

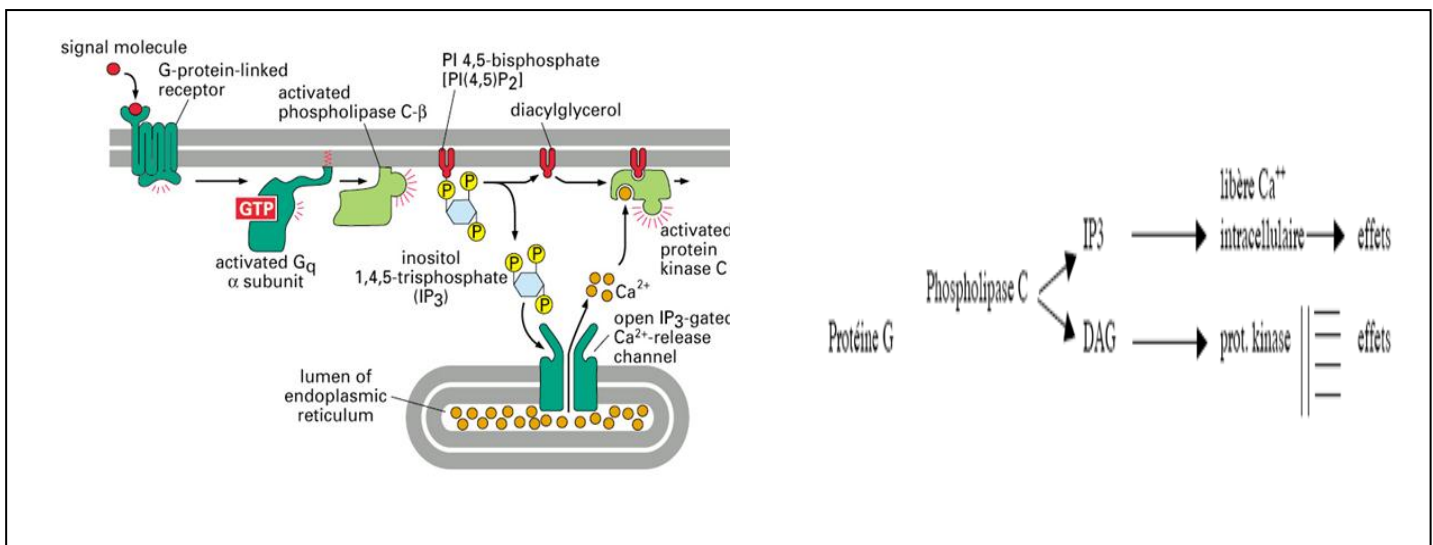


Figure 31. Mécanisme d'activation des RCPG αq selon la voie de PLC

## III.2. Mécanisme d'activation des récepteurs à activité enzymatique par les médicaments

### III.2.1. Activation des récepteurs tyrosine kinase

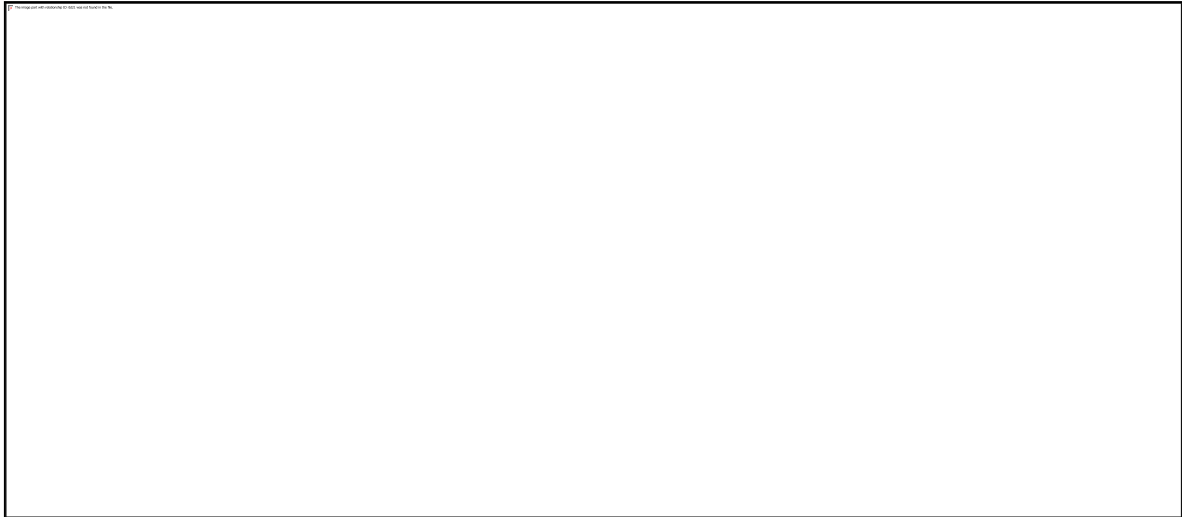
Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont la cible de nombreux médicaments, dont les médiateurs eux-mêmes comme l'insuline, des anticorps monoclonaux anti-récepteurs et des inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase. Les domaines d'application thérapeutique sont très variés: cancers, inflammations, maladies auto-immunes et le diabète.

#### ➤ Exemple : Activation des récepteurs tyrosine kinase par l'insuline

Le récepteur de l'insuline est un tétramère composé de deux chaînes alpha extracellulaires, Chacune avec un site de liaison pour l'insuline liés à deux chaînes beta transmembranaires, avec chacune un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase responsable de la transduction du message. Les deux hétérodimères  $\alpha$ ,  $\beta$  sont liés par deux ponts disulfures.

Lorsque l'insuline se fixe sur les sous-unités  $\alpha$  il y a changement de conformation spatiale et le récepteur peut se dimériser, ceci activant le domaine kinasique des deux sous-unités  $\beta$ . Les tyrosines des sous-unités  $\beta$  sont alors phosphorylées par l'influence de la sous-unité  $\beta$  opposée ou adjacent (autophosphorylation). Le récepteur phosphorylé va recruter vers la membrane des protéines substrat du récepteur « Insulin Receptor Substrates » (IRSs) qui peuvent être des protéines de structure, des protéines de régulation, des enzymes, etc. pour les phosphoryler à son tour (forme active) (figure 32). Les IRSs activés vont principalement contrôler le métabolisme glucidique par :

- Augmentation de l'influx de glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes (conduit à la baisse de la glycémie) par l'augmentation du nombre de transporteurs membranaires de glucose;
- Inactivation de la glycogène-synthase-kinase afin de l'empêcher d'inhiber la synthèse du glycogène ;
- Inhibition des voies de la lipolyse (effet - antilipolytique )



**Figure 32.** Mécanisme d'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase

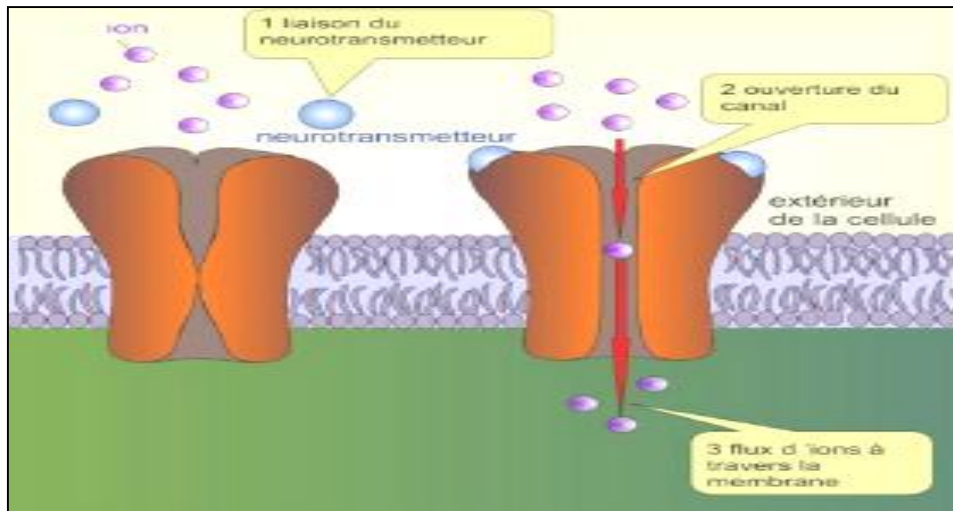
### **III.3. Mécanisme d'activation des récepteurs transmembranaires incluant des canaux ioniques**

L'effet de près de 15 % des médicaments est dû à leur liaison aux protéines responsables des équilibres ioniques transmembranaires, pompes, canaux; échangeurs et transporteurs, localisées essentiellement sur la membrane plasmique des cellules. Nous ne donnerons ici l'exemple de récepteur nicotinique de l'acétylcholine

#### **III.3.1. Mécanisme d'activation des récepteurs nicotinique de l'acétylcholine**

Les récepteurs nicotiques sont localisés sur les muscles striés squelettiques (plaque motrice) et sur les neurones centraux et périphériques, notamment les corps cellulaires des neurones postganglionnaires des voies sympathiques et parasympathiques.

En l'absence du transmetteur (l'acétylcholine), le canal est fermé. Lorsque l'acétylcholine se fixe, le canal s'ouvre dans un laps de temps de l'ordre de la milliseconde; et permettant le passage sélectif aux ions sodium et potassium suivant le gradient électrochimique qui dépolarisent la membrane plasmique (figure 33). Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction ou une sécrétion cellulaire.



**Figure 33.** Activation des récepteurs nicotinique de l'acétylcholine

#### III.4. Mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires qui sont des facteurs de transcription sont constitués de deux domaines :

- Un domaine de liaison au ligand ("*Ligand Binding Domain*" - *LBD*)
- Un domaine de liaison à l'ADN ("*DNA Binding Domain*" - *DBD*) sur des séquences d'ADN particulières qui se trouvent à proximité des gènes qu'ils régulent. Ces séquences sont appelées éléments de réponse ("*Hormone Responsive Element*" - *HRE*)

En absence de ligand (médicament) les récepteurs restent dans le cytoplasme complexés par d'autres protéines qui les empêchent de pénétrer dans le noyau. Alors que en présence d'hormone qui traverse librement la membrane cytoplasmique (elle est hydrophobe) et dans le cytoplasme, les molécules d'hormones reconnaissent leur récepteur, celui-ci débarrasse des protéines aux quelles il était lié et le complexe hormone-récepteur ainsi formé se transport dans le noyau (via pores) agit sur les gènes cibles en modifiant leur activité, c'est-à-dire leur activation ou inhibition de la transcription en ARNm (figure 34) . Les premiers ligands de ces récepteurs qui ont été isolés étaient des hormones sexuelles stéroïdes dérivées du cholestérol (testostérone, oestrogènes, progestérone etc...), les hormones sexuelles, la testostérone, la progestérone et les œstrogènes qui commandent la différenciation et le fonctionnement des organes reproducteurs, ainsi l'apparition des caractères sexuels secondaires.

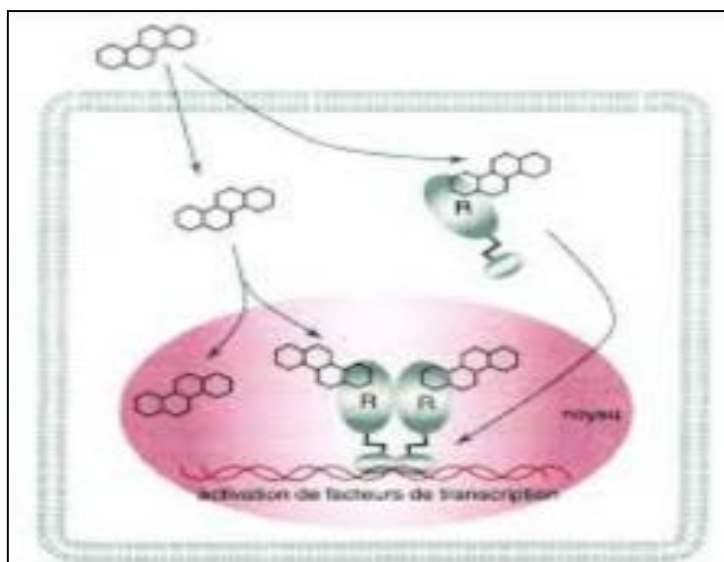


Figure 34. Mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires

## **Chapitre V: Réactions indésirables rencontrées suite à l'administration des médicaments**

La médecine moderne a mis sur le marché de nombreux médicaments efficaces dans de nombreuses maladies aiguës et chroniques. Mais cette offre a aussi un côté négatif ne pas sous-estimer issus aux réactions indésirables rencontrées suite à l'administration des médicaments.

Les réactions indésirables des médicaments sont des réactions secondaires fréquents, néfastes, non voulues et entraînent des symptômes très différents, observées à des doses normalement utilisées. Elles sont soit des réactions prévisibles liées à un effet pharmacologique à partir des propriétés pharmacologiques connues d'un médicament comme l'interaction médicamenteuse et l'intoxication ou des réactions imprévisibles comme l'Hyper-Sensibilité Médicamenteuse (HSM) qui peuvent relever d'un mécanisme immunologique (hypersensibilité allergique) ou non immunologique (hypersensibilité non allergique), qui surviennent chez un sous-groupe de patients et qui présentent des signes et des symptômes différents de l'action pharmacologique attendue du médicament.

### **I. Interactions médicamenteuses**

La fréquence des traitements associant deux ou plusieurs médicaments est source d'effets indésirables parfois graves liés à une interaction des médicaments.

#### **I.1. Définition**

On entend par interactions médicamenteuses la modification de l'activité thérapeutique d'un médicament par un autre médicament en cas d'administration concomitante chez un même patient. Autrement dit, une interaction médicamenteuse sont des modifications de la pharmacodynamique (mode d'action) et/ou de la pharmacocinétique (Absorption, distribution, métabolisme et élimination) d'un médicament résultant de la prise simultanée d'un traitement médicamenteux. Le résultat de cette interaction peut être bénéfique et prévu, ou au contraire indésirable et non souhaité pour le malade et pouvant entraîner selon le cas un risque mortel et un effet cliniquement très grave.

#### **I.2. Mécanismes des interactions médicamenteuses**

Les interactions ont trois mécanismes principaux ; interactions médicamenteuses d'origine galénique, les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques

##### **I.2.1. Interactions d'origine galénique**

Les interactions d'origine galénique sont liées à une incompatibilité physico-chimique à la suite du mélange de deux médicaments lorsqu'ils sont pris par le patient en même temps. Elles peuvent entraîner une précipitation, également des réactions chimiques invisibles

conduisant par exemple à un pH inadapté ou à une dénaturation des substances aboutissent à une inefficacité des traitements. Par exemple :

- Le furosémide sous forme injectable ne doit pas être mélangé avec d'autres substances dans la même seringue, car une acidification du milieu provoque sa précipitation;
- Le dispositif transdermique norelgestromine, éthinylestradiol ne doit pas être appliqué sur une peau recouverte de crème, de lotion ou de poudre afin de permettre une bonne adhérence du dispositif.

### **I.2.2. Interactions d'ordre pharmacocinétique**

C'est l'action d'un premier médicament sur le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) de second médicament. Elles peuvent intervenir à une ou plusieurs étapes pharmacocinétique. -Absorption (principalement gastro-intestinale), Distribution, métabolisme (principalement hépatique) et élimination (principalement rénale).

Le résultat de ce type d'interaction est l'augmentation ou la diminution de la concentration plasmatique et tissulaire du médicament, se traduisant surtout par une modification de l'intensité de l'activité pharmacologique.

Dans le cas d'une augmentation de concentration du médicament, les effets seront majorés et pourront parfois entraîner des effets toxiques. A l'inverse, une baisse de concentration conduira à une diminution, voire à une disparition de l'efficacité thérapeutique du médicament.

#### **I.2.2.1. Interactions médicamenteuses au niveau de l'absorption**

Le passage du premier médicament dans la circulation générale (sang) à partir de son lieu d'administration ou la fraction de la dose du premier médicament administré qui sera disponible dans la circulation sanguine (la biodisponibilité) peut être modifié par le deuxième médicament par deux types d'interaction:

- Modification de la vitesse d'absorption;
- Modification de la quantité totale absorbée.

En cas de baisse importante de la quantité absorbée, on risque d'obtenir des concentrations plasmatiques inférieures aux concentrations thérapeutiques.

Parmi les facteurs d'interactions, on peut citer:

- Modification du pH: tout médicament abaissant le pH augmente l'absorption des médicaments faiblement acides, inversement tout médicament augmentant le pH augmente l'absorption des médicaments faiblement basiques);
- Formation d'un composé insoluble non absorbé par des liaisons chélatrices ; par exemple la précipitation du sels de calcium et du magnésium avec les oxalates ou avec les tétracyclines;

- Modification de la durée de contact d'un médicament avec la muqueuse (donc de son absorption), Certaines médicaments peuvent accélérer la vidange gastrique et le transit digestif par exemple les laxatifs diminuent l'absorption digestive des antivitamines K, ou à l'inverse, les ralentir avec des conséquences variables sur la résorption de certains principes actifs associés;
- Modification de la flore bactérienne qui peut être utile à la dégradation en produits non toxiques de médicaments très toxiques tel le méthotrexate;
- Interférences avec un transport actif: la L-Dopa est absorbée grâce à un transport actif d'acides aminés. En cas de surdosage en acides aminés, il peut apparaître une compétition avec diminution de l'absorption de la L-Dopa;
- Certains médicaments comme les antiacides anti-ulcéreux à base d'aluminium utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal peuvent réduire la résorption d'autres médicaments pris au même moment, en empêchant le contact avec la muqueuse qu'ils tapissent (comme le Maalox), ou en modifiant le pH gastro-intestinal et l'état d'ionisation des principes actifs, il faut les administrer à distance des autres médicaments (1h à 1h30) car ils limitent leur absorption gastrique.

### I.2.2.2. Interactions médicamenteuses au niveau de la distribution

Dans le sang les protéines, plasmatiques surtout (l'albumine) sont impliquées dans la fixation, le transport et la diffusion de certains médicaments. Ces protéines de transport ne possèdent qu'un nombre réduit de sites de fixation des médicaments.

Un médicament circule dans le sang sous deux formes : une forme inactive, liée aux protéines plasmatiques, et une forme active libre dissoute dans le plasma, l'administration conjointe de deux médicaments peut entraîner leur compétition pour occuper les mêmes sites de liaison sur la protéine, Un médicament qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et majore le second médicament, c'est le déplacement de la liaison protéique de médicament 1 par le médicament 2, (figure 35) qui se trouvera alors sous forme libre active dans le sang avec une concentration qui va entraîner un risque de surdosage et de la toxicité. Par exemple de nombreux médicaments comme l'aspirine et miconazole déplacent les anticoagulants oraux (Sintrom) avec augmentation d'un risque hémorragique.

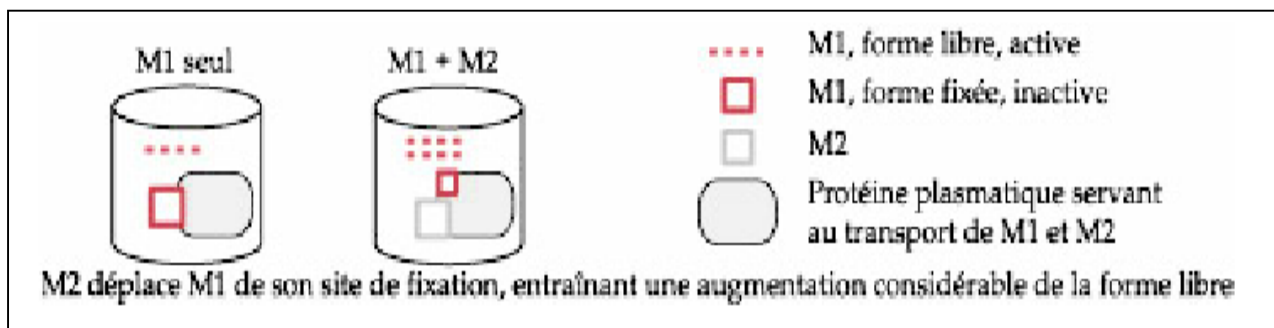


Figure 35. Schéma représente la compétition des médicaments au niveau de la liaison aux protéines de distribution

### I.2.2.3. Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme

C'est surtout au niveau de l'hépatocyte et en particulier au niveau des enzymes microsomaux que peuvent apparaître des interactions entre des médicaments métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques, soit sous forme d'induction, soit sous forme d'inhibition. Ces interactions par induction ou inhibition enzymatiques constituent 30 à 50 % des interactions médicamenteuses. Les interactions par induction enzymatique sont à effets retardés. Elles demandent en effet la mise en route d'un processus de synthèse protidique (synthèse de l'enzyme du métabolisme) tandis que les interactions par inhibition enzymatique sont à effets immédiats.

**A. Induction des enzymes du métabolisme :** Un certain nombre de médicaments sont appelés inducteurs enzymatiques ont la capacité de stimuler l'activité microsomiale hépatique par l'augmentation de la synthèse d'enzymes hépatiques qui vont accélérer leur propre métabolisme ou celui de médicaments pris conjointement, ceci entraîne une baisse des concentrations plasmatiques de médicament métabolisé, aboutissant à une diminution de leur activité thérapeutique ou à une inefficacité; c'est l'échappement du traitement. C'est le cas avec certains médicaments comme le catabolisme accru de contraceptif oral (oestroprogestatif) et le développement de grossesses (rend inefficace la pilule) chez les patientes traitées par la rifampicine

**B. Inhibition des enzymes du métabolisme :** Inversement à l'induction enzymatique, Un médicament peut diminuer ou freiner le métabolisme hépatique par l'inhibition de l'enzyme de la dégradation d'un second médicament, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique réalisant ainsi des effets indésirables toxique liés à un surdosage du second médicament. Le tableau 11 présente certains effets d'interactions liées à une inhibition enzymatique.

**Tableau 11.** Exemples d'interactions médicamenteuses liées à une inhibition enzymatique.

médicaments	risque
Cimétidine+ Warfarine+	Hypocoagulabilité
Cisapride et les antifongiques azolés	Troubles du rythme ventriculaire, en particulier torsade de pointes
Cisapride + Tous les macrolides sauf spiramycine per os	Troubles du rythme ventriculaire, en particulier torsade de pointes
Anticoagulants oraux + miconazole	hémorragie
Sulfamides hypoglycémiant+ miconazole	hypoglycémie

### I.2.2.4. Interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination

Ces interactions apparaissent principalement au niveau de l'élimination rénale. Deux médicaments peuvent entrer en compétition pour être éliminés prioritairement. Le premier

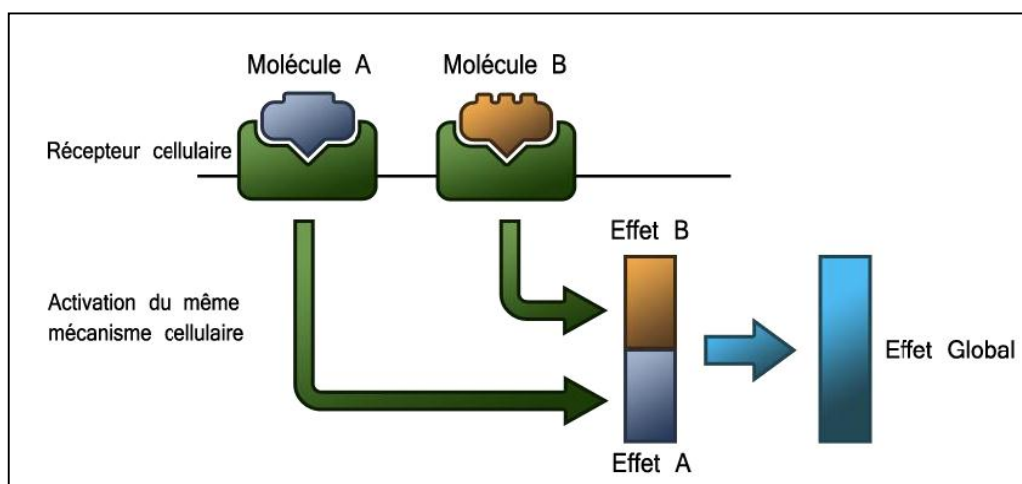
médicament peut faciliter ou empêcher l'élimination de deuxième médicament lors des deux étapes de l'élimination rénale : la filtration glomérulaire et surtout la sécrétion tubulaire active (compétition pour des transporteurs). C'est le cas par exemple de la réduction d'élimination des sulfamides hypoglycémifiants associés à certains anti-inflammatoires.

### **I.2.3. Interactions d'ordre pharmacodynamique**

Les interactions médicamenteuses d'origine pharmacodynamique sont en relation avec le mécanisme d'action des médicaments. C'est la modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par l'association d'un autre, agissant au niveau des sites d'action des médicaments (récepteurs, canaux ioniques, enzymes, ...), sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique se manifestent de trois mécanismes principaux : la synergique (augmentation de l'effet), la potentialisation et l'antagonisme (diminution de l'effet).

#### **I.2.3.1. Synergie**

Elle correspond à l'interaction simultanée entre deux ou plusieurs médicaments agissant sur le même récepteur et présentant une activité pharmacologique identique permettent d'obtenir un effet thérapeutique supérieur. L'action est augmentée en intensité ou en durée (accroître l'efficacité d'un traitement) par rapport à l'administration d'un seul médicament (figure 36) Par exemple de la synergie, en chimiothérapie anti-infectieuse, on associe deux ou plusieurs antibiotiques pour s'opposer aux agents microbiens. Parfois, l'association des médicaments permet de diminuer leur toxicité; par exemple l'association du paracétamol au tramadol permet pour la même efficacité antalgique de diminuer les doses des deux principes actifs, ce qui diminue d'autant les risques d'effets secondaires.,



**Figure 36.** Représentation schématique du mécanisme des interactions médicamenteuses par la synergie

La synergie se manifeste de trois façons différentes:

- Synergie complète ou additive lorsque les effets s'additionnent (l'effet thérapeutique global = l'effet du médicament A + l'effet du médicament B) ;
- Synergie partielle lorsque l'action observée est inférieure à la somme des deux actions s'additionnent (l'effet thérapeutique global < l'effet du médicament A + l'effet du médicament B) ;
- Synergie potentialisatrice, L'effet des deux médicaments administrés simultanément est supérieur à la somme des effets des médicaments administrés séparément (l'effet thérapeutique global > l'effet du médicament A + l'effet du médicament B).

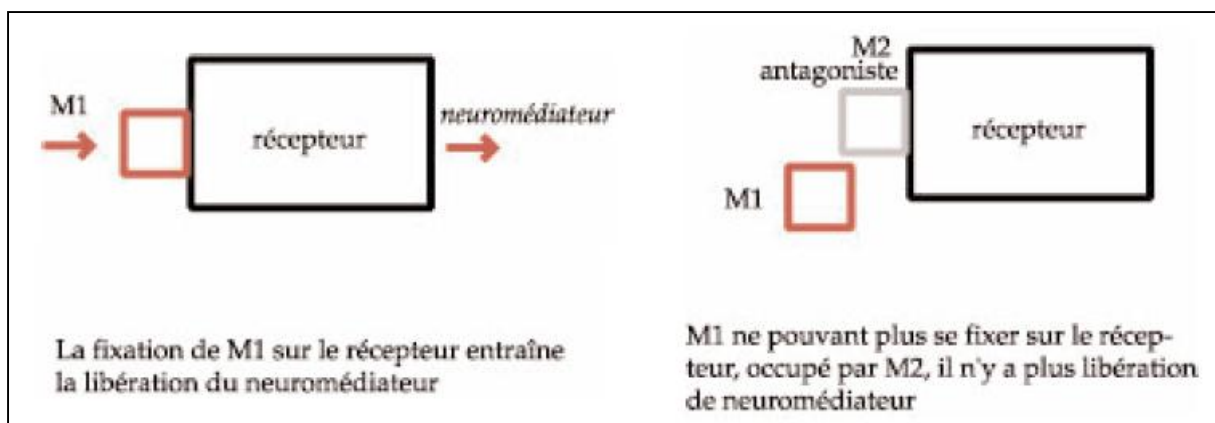
### **I.2.2.2. potentialisation**

C'est quand l'action d'un médicament A est augmentée en rapidité, en durée ou en intensité par l'administration simultanée d'un médicament B ayant une activité pharmacologique différente, comme exemple la potentialisation des effets digitaliques par les médicaments hypokaliémiant (diurétiques, laxatifs stimulant...).

### **I.2.3.3. Antagonisme**

Dans ce cas, l'administration simultanée de deux médicaments possédant des actions pharmacologiques identiques ou différentes dont la prise simultanée entraîne l'inhibition partiel (diminution) ou complète (annulation) de l'action de l'un d'entre eux, les deux médicaments produisent des effets opposés) (Figure ???). Les exemples sont nombreux : citons l'exemple de l'association de l'insuline et du glucagon ( hypoglycémiant/hyperglycémiant).

Dans le cas précis d'une intoxication médicamenteuse, il est parfois possible d'utiliser pour le traitement une substance qui va antagoniser les effets toxiques du médicament ; on parle alors d'antidote, par exemple le naloxone utilisé lors des intoxications aiguës morphiniques (figure 37 ).



**Figure 37.** Schéma représente le mécanisme des interactions médicamenteuses par antagonisme

Il en existe trois types d'antagonisme :

- A. Antagonisme Compétitif réversible: La molécule médicamenteuse et son antagoniste ont la même cible cellulaire, cependant l'antagoniste n'entraîne pas de réponse en se fixant sur la cible, sa fixation est réversible car l'augmentation de leur concentration entraîne l'effet pharmacologique recherché;
- B. antagonisme Non compétitif; Où l'agoniste et l'antagoniste se fixent sur le même récepteur mais au niveau de sites différents. Cette interaction est non surmontable par une forte concentration en agoniste
- C. Antagonisme fonctionnel ; Deux molécules ciblant la même fonction de l'organisme mais dans des directions opposées Exemple:
  - Béta bloquant non sélectif entraîne un blocage de la dilatation des bronches (Propranolol) ;
  - Béta agoniste entraînant la broncho dilatation (Salbutamol);

### **I.3. Classifications des interactions médicamenteuses**

Quelle que soit les mécanismes des interactions médicamenteuses (galénique, pharmacocinétique ou pharmacodynamique), ils sont classés selon les risques encourus :

- Associations contre-indiquées : à ne jamais délivrer;
- Associations déconseillées : Il s'agit d'une contre –indication relative, le risque existe, mais n'est pas fatal; l'association devant être de préférence évitée, sauf mise en œuvre de mesures adaptées dans des situations particulières;
- Associations avec précautions d'emploi: il s'agit du cas le plus général, l'association est possible en respectant les recommandations brièvement décrites et nécessitant une surveillance initiale et/ou tout au long du traitement;
- Associations à prendre en compte : le médecin doit penser à la possibilité d'une telle interaction au moment de la prescription de façon à en tenir compte dans la conduite du traitement.

## **II. Allergie provoquée par l'hypersensibilité aux médicaments**

### **II.1. définition**

L'HSM c'est une modification qualitative des effets consécutive liées aux administrations multiples des médicaments et recouvre l'ensemble des réactions cutanées, systémiques, des œdèmes ainsi que des chocs anaphylactique induites par la prise d'un médicament, elles peuvent être une cause de retrait des médicaments.

### **II.2. Classification**

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont classées en deux grands types en fonction du mécanisme d'apparition des symptômes:

- **Hypersensibilité allergique :** Réactions liées à un mécanisme immunologique, c'est-à-dire constituée par des réactions exagérées du système immunitaire;
- **Hypersensibilité non allergique :** Réactions liées à la structure intrinsèque pharmacologique, ressemble cliniquement aux réactions allergiques sans mécanisme immunologique prouvé.

### **II.2.1. Hypersensibilité Médicamenteuse Allergique (HSMA)**

Le terme HSMA est réservé aux effets secondaires défavorables dus aux réactions du système immunitaire contre l'antigène étranger que représente le médicament, utilisant des effecteurs de l'immunité spécifique - adaptative - c'est-à-dire des anticorps d'isotype E, G ou M ou par des lymphocytes T4 ou T8 spécifiques. Ces réactions font l'objet d'une mémoire immunitaire et sont donc amenées à se reproduire à chaque nouvelle exposition avec un délai plus court et une intensité plus forte.

Les réactions HSMA sont généralement imprévisibles non liées à la dose ou à un effet pharmacologique. Elles sont problématiques et nécessitent des changements de traitement, car les accidents peuvent être sévères et potentiellement mortelles, heureusement ces réactions sont rares et seul 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

Il existe quatre types de réactions d'HSMA définis dans la classification de Gell et Coombs (1963) (tableau 12) selon les mécanismes immuno-pathogéniques impliqués;

- A. Réactions de type I (réactions immédiates):** Appelées aussi allergie IgE-dépendante liée à la production d'anticorps de type IgE -spécifiques de médicament et les symptômes sont quasi-immédiats et survient très rapidement quelques minutes à 6 heures après la prise de médicaments (en général en moins d'une heure);
- B. Réactions de type II (réactions retardées):** Appelées aussi réactions de cytotoxicité liées aux anticorps, qui se déclarent généralement après quelques heures suivant la prise du médicament, mais qui peuvent parfois prendre plusieurs jours;
- C. Réactions de type III (réactions retardées):** déclare généralement après quelques heures suivant la prise du médicament mais qui peuvent parfois prendre plusieurs jours, elles sont dites réactions à complexes immuns de grande taille (médicament - IgG ou IgM), responsables de la maladie sérique;
- D. Hypersensibilité de type IV (réactions retardées):** est une réaction qui se déclare généralement après 3 jours de traitement, cependant, elle peut débuter plus tôt ou survenir quelques jours après l'arrêt du traitement (peut aller jusqu'à 6 semaines), via un mécanisme à médiation cellulaire.

**Tableau 12.** Classification des différents types de réactions allergiques provoquées par les médicaments (adaptée de la classification de Gell et coombs)

Classification de Gell et coombs	Nom commun	Médiateurs	Signes cliniques	Délai d'apparition des symptômes
<b>Type I</b>	Immédiate	IgE	Anaphylaxie, angioedème Bronchospasme, hypotension, Urticaire	De quelques minutes à une heure ( peut aller jusqu'à 6 heures)
<b>Type II</b>	Retardée cytotoxique	IgG, IgM	Anémie hémolytique, Cytopénies, auto-immunes	De quelques heures à plusieurs jours
<b>Type III</b>	Retardée à complexe immun	IgG, IgM, complément	Maladie sérique, maladie à complexes immun circulants (Vasculite, glomérulopathies..)	De quelques heures à plusieurs jours
<b>Type IV</b>	Retardée à médiation cellulaire	Lymphocytes TH CD4 <sup>+</sup> ou TC CD8 <sup>+</sup> spécifique à l'antigène	Eczémas, exanthèmes, maculopapuleux	De quelques heures à plusieurs jours (peut aller jusqu'à 6 semaines)

### II.2.2. Hypersensibilité médicamenteuse non allergique (HSMNA)

Les réactions d'hypersensibilité non allergique est une réaction défavorable imprévisible non spécifique, elle s'agit d'une réaction d'intolérance, souvent appelée pseudo-allergie, elle est la plus fréquente des effets indésirables des médicaments (90 % des accidents).

La réaction HSMNA mimant une réaction allergique -causée par les immunoglobulines E (IgE)- et qui sont cliniquement similaire, mais qui n'implique aucune activation du système immunitaire (le patient n'est pas immunisé, Il n'a pas développé d'anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament, elle peut survenir à la première exposition de médicament, sans sensibilisation préalable et ne sont pas soumises à une mémoire immunitaire.

Elles surviennent principalement chez des personnes susceptibles occasionnellement à une différence génétique. Plusieurs médicaments peuvent causer ces réactions comme les produits de contraste radiologiques et certains antibiotiques (la vancomycine), etc .....

### **II.3. Physiopathologie d'HSM**

#### **II.3.1. Physiopathologie d' HSMA**

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être des anticorps et/ ou des cellules T activées sont dirigés contre le médicament ou contre l'un de ses métabolites - Déterminants antigéniques médicamenteux-.

##### **II.3. 1. 1. Déterminants antigéniques médicamenteux**

La plupart des principes actifs des médicaments ne sont pas réactifs chimiquement. C'est classiquement au cours de leur métabolisme qu'apparaissent des composés intermédiaires réactifs, dits métabolites réactifs.

Le principe actif sous sa forme native –sans métabolisation- ou leurs métabolites ne sont que rarement des antigènes complets. Seuls peuvent se conduire ainsi ceux dont le poids moléculaire est élevé comme l'insuline, vaccins, enzymes, sérums, etc....

En général, ces substances sont de poids moléculaire faible et pour être allergisantes doivent se coupler à des protéines porteuses, la sensibilisation peut se produire de deux manières :

- Le principe actif ou leur métabolite doit agir en tant qu'haptène et se lier de manière irréversible avec des acides aminés spécifiques portés par des protéine porteuse endogène ou exogène pour former un complexe antigénique immunogène (responsable de l'allergie ou l'allergène) et contre lequel le système immunitaire réagit;
- Le principe actif ou leur métabolite 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.

Les B-lactamines natives constituent un exemple fréquent, et bien étudié, de cet aspect. Dans les liquides biologiques, le noyau B-lactame (azétidine- 2-one) s'ouvre spontanément, exposant son groupement carbonyle, capable de réagir avec le groupement amine d'une lysine ou d'une histidine portées par une protéine, pour former une liaison covalente amide ( figure 38). Le groupement pénicilloyl ainsi formé est le principal produit de dégradation immunogène (déterminant majeur 95 %), les autres molécules de pénicilline étant dégradées par d'autres voies en divers déterminants antigéniques mineurs, dont l'acide pénicillénique (ou pénicilloïque) et les pénicillamines, qui forment des ponts disulfures avec les groupements sulfhydryles des cystéines protéiques.

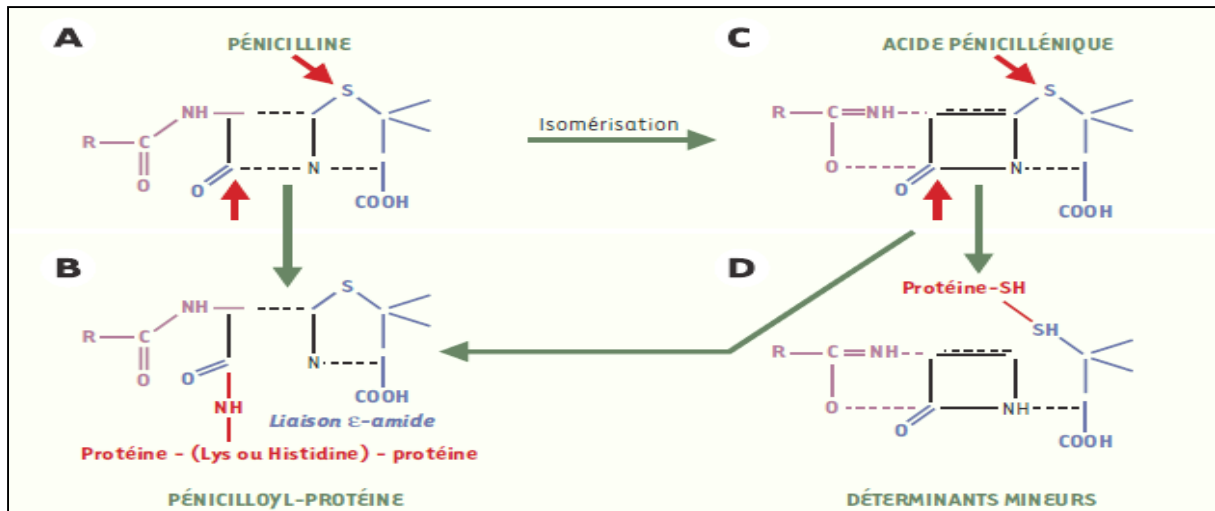


Figure 38. Déterminants antigéniques des pénicillines

Le noyau  $\beta$ -lactame (azétidine-2-one) s'ouvre spontanément (A), exposant son groupement carbonyle à l'attaque d'une protéine (d'une lysine ou d'une histidine) pour former une liaison covalente  $\epsilon$ -amide au sein d'une pénicilloyl-protéine (B). Divers autres déterminants, dits mineurs (D, pénicillamines), sont également formés: l'acide pénicillénique, produit de l'isomérisation de la pénicilline (C), peut ainsi réagir, par l'intermédiaire de son groupement sulfhydryle, avec des résidus cystéines de chaînes protéiques. Les attaques protéiques sont indiquées par des flèches rouges.

Une hypothèse alternative, le concept d'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires, suggère que les principes actifs ou leurs métabolites peuvent interagir directement avec les récepteurs immunitaires (récepteurs des cellules T ou des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et ainsi activer les cellules T en modifiant la structure du sillon de liaison du CMH. Comme, par exemple, Les sulfamides antibactériens qui peuvent directement réactiver les lymphocytes T, sans apprêtement ni métabolisme, en se fixant de façon non covalente sur les molécules CMH de classe II des cellules présentatrices de l'antigène.

Cependant, Les principes actifs ou leurs métabolites réactifs des médicaments ne sont pas seulement les responsables de l'allergie médicamenteuse dans tout les cas. Néanmoins le responsable de l'allergie peut être, l'excipient (colorant, conservateurs, édulcorant, additifs, etc...), comme les sulfites, les colorants azoïques, les parabens, les éthylènes diamine, propylène glycol, l'oxyde d'éthylène ou une impureté, dans le cas de la pénicilline, on note l'existence d'impuretés protéiques allergisantes, une tendance à la polymérisation.

Les mécanismes physiopathologiques des allergies aux médicaments peuvent facilement être classés dans les quatre types d'hypersensibilités de Gell et Coombs.

### II.3.1.2. Mécanisme des réactions de types I -réactions immédiates-

Beaucoup de médicaments peuvent induire une sensibilisation de type I ou IgE dépendante puis une allergie; les plus fréquemment incriminés sont: les bêta-lactamines, les

curares et les enzymes. La réaction allergique de type I ou immédiate se déroule en deux phases:

**A. Phase de sensibilisation :** C'est la phase d'induction de la réponse immunitaire au cours de laquelle le système immunitaire reconnaît, pour la première fois, le médicament comme un allergène. La cellule dendritique capte et apprête le médicament afin de le présenter au lymphocyte T, l'allergène est ainsi présenté au récepteur T auxiliaires de façon combinée aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II).

Dans le cadre de la réaction allergique les lymphocytes T auxiliaires produisent de l'IL-2 et de l'interféron- $\gamma$  favorisant ainsi l'activation des lymphocytes B qui sont alors maturé en plasmocytes après leur sensibilisation (figure 39 A). L'activation des lymphocytes B en cellules plasmocytes peut se faire aussi directement par la liaison au complexe protéique-haptène (figure 39 B).. L'immunité humorale est alors activée, ce qui aboutit à la synthèse d'anticorps de type IgE spécifique à l'allergène qui se fixent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

Les mastocytes sont particulièrement abondants dans la peau, les voies aériennes et le tube digestif, C'est une des raisons pour lesquelles les manifestations allergiques sont fréquentes au niveau de ces sites. Sur le plan clinique, cette première phase est silencieuse;

**B. Phase effectrice:** Lors de la seconde exposition à ce même médicament, l'antigène (probablement un complexe protéique-médicament) va spécifiquement reconnaître et se lier sur les IgE (spécifiques de médicament) présentes sur la surface des mastocytes tissulaires et des polynucléaires basophiles (cellules inflammatoires) du sang circulant, stimule ainsi la dégranulation des mastocytes et basophiles induisant la libération dans le sang des amines vasoactives notamment l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires) et la synthèse d'autre médiateurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes) (figure 39). Ces médiateurs ont des actions délétères sur les organes entraînant les symptômes cliniques de HSM allergique immédiates (vasodilatation, extravasation, broncho constriction, œdème, etc

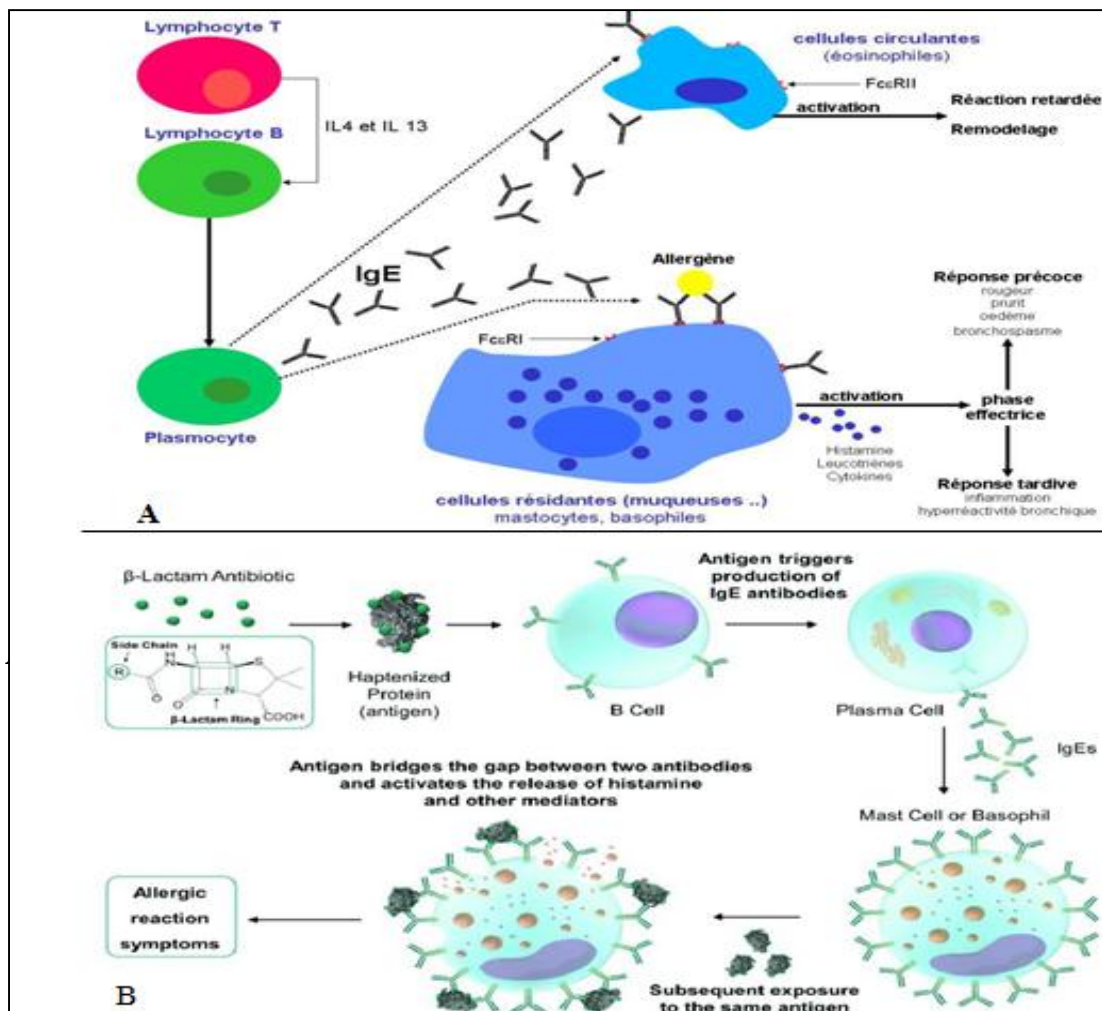
### **II.3.1.3. Mécanisme des réactions de types II -réactions retardées-**

Les réactions de types II sont des réactions cytotoxiques tardives dues à des anticorps de type IgM et IgG spécifiques au médicament. Ces anticorps sont libres dans le sérum, alors que le médicament est fixé à la surface de certaines cellules ou un composant de la membrane cellulaire elle-même et se comporte comme un allergène membranaire. Quand les anticorps réagissent avec le médicament, il se produit une activation du complément et une phagocytose qui aboutit à la destruction de la cellule cible pouvant aller jusqu'à sa lyse ou une cytotoxicité. Les manifestations liées à ce type d'HSMA sont essentiellement de certaines néphrites intersticielles et tubulointersticielles et de cytopénies (une carence quantitative d'un certain

type de cellules sanguines), le symptôme le plus fréquent de cette manifestation est l'anémie hémolytique induite par la pénicilline et les céphalosporines. Nous nous expliquons en détail les manifestations cliniques de l'hypersensibilité médicamenteuse un peu plus loin.

### II.3.1.4. Mécanisme des réactions de types III -réactions retardées-

Sont des réactions tardives médiées par des Complexes Immuns Circulants (CIC) de grande taille formés par les anticorps IgG ou IgM spécifique et le médicament. Elles sont basées sur le dépôt local ou généralisé de ces CIC dans les parois des vaisseaux sanguins et y provoquent des lésions dues à une réaction inflammatoire et l'activation du système du complément. À titre d'exemple les CIC peuvent précipiter dans la lumière des petits vaisseaux et donner une cicatrice définitive ou vascularite touchant différents organes (peau, rein,...). Les symptômes communément rencontrés de ces réactions correspondent souvent à des maladies sériques, urticaire et purpura globale.



**Figure 39.** Mécanismes de l'HSMA de type 1 (exemple avec les lymphocytes B)

- A. Activation des lymphocytes B par les cellules lymphocytes T auxiliaires
- B. Activation direct des lymphocytes B par le complexe (protéines- médicament)

### II.3.1.5. Mécanisme des réactions de types VI -réactions retardées-

HSM allergique retardée représente une minorité des réactions au médicament, cette réaction. Se différencie des trois autres en ce sens qu'elle ne fait pas intervenir des anticorps mais via un mécanisme à médiation cellulaire par des lymphocytes T spécifiques de médicament - qui reconnaissent l'allergène (médicament).

Les cellules de Langerhans de l'épiderme ou les cellules dendritiques (cellules présentatrices) captent le médicament couplés à une protéine, migrent vers le ganglion lymphatique (organes lymphoïdes) et présentent l'antigène aux lymphocytes TH ou T cytotoxique dans le contexte du CMH, Ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité (des cytokines). L'immunité cellulaire est alors activée par trois voies différentes (**figure 40**) :

- Les cellules T auxiliaires de type 1 (TH1) reconnaissent les antigènes solubles (le médicament) et libèrent ensuite de l'Interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui permet le recrutement et l'activation des macrophages /monocyte, et causer les lésions tissulaires;
- Les cellules TH2 produisent des cytokines pour recruter et activer les éosinophiles, ce qui conduit à leur dé-granulation et le déclenchement des réactions tissulaire inflammatoire – de type cytotoxique-;
- Les dommages sont causés directement par les lymphocytes T cytotoxiques (**figure 40**) spécifiques. Ceux-ci développent une action cytotoxique induisant l'apoptose des cellules portant l'antigène (le médicament) et conduisent aux différentes manifestations cliniques comme exemple les eczémas de contact.

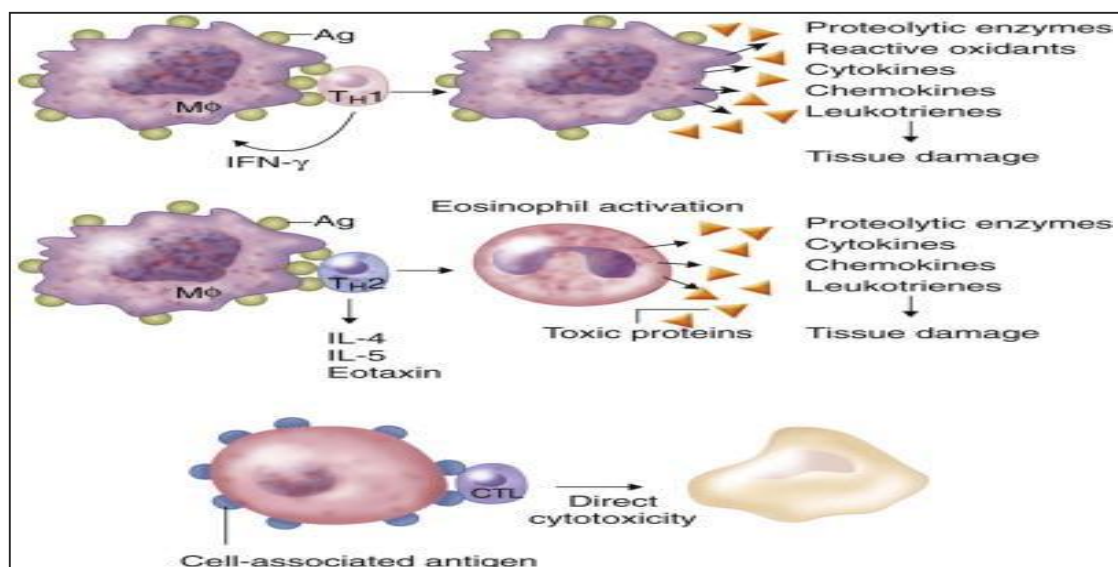


Figure 40. Mécanismes de l'HSMA de type IV

### **II.3.2. Physiopathologie d'HSM non-allergique– hypersensibilité non spécifique**

Les mécanismes des réactions de HSMNA sont nombreuses, les étiologies sont polymorphes et les réactions aux peuvent être elles aussi causées par différents types de mécanismes.

#### **II.3.2.1. Mécanisme de l'histamino-libération non immunologique**

Certains médicaments sont reconnus comme pouvant causer les réactions non-allergiques par la libération de l'histamine des mastocytes par un mécanisme non immunologique (sans la participation des IgE), dont les produits de contraste radiologiques, certains antibiotiques (vancomycine) et d'autres polypeptides basiques (polypeptide intestinal vasoactif), morphine, etc... sont en effet capables de libérer l'histamine tissulaire dès leur première administration, il ne s'agit donc pas d'un mécanisme immunitaire.

Les médicaments en cause peuvent se fixer sur des récepteurs mastocytaires induisant leur activation puis la dégranulation du mastocyte et la libération non spécifique d'histamine dans le liquide extracellulaire, par un mécanisme énergie dépendant. Ceci entraîne une dilatation dans les veinules, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une contraction des muscles lisses et une stimulation des glandes muqueuses.

#### **II.3.2.2. L'idiosyncrasie**

L'idiosyncrasie, correspond à une sensibilité anormale et inattendue et génétiquement contrôlée à la suite de la prise d'un médicament. Cette réaction est différente de son action pharmacologique et ne met pas en cause un mécanisme immunologique.

Les médicaments sont des produits chimiques appelés xénobiotiques (ce qui est étranger à l'organisme vivant) et sont donc doués de toxicité et de propriétés pro-inflammatoires. L'effet toxique va s'exprimer chez des individus particulièrement sensibles. Cette sensibilité dépend des individus (polymorphisme génétique) et de beaucoup de cofacteurs présents au moment de la réaction d'hypersensibilité, par exemple le médicament Acide Acétyl Salicylique (AAS) et les AINS peuvent produire une réaction d'asthme et de rhinite, de même que d'urticaire et d'angioœdème, par un mécanisme impliquant le blocage de la cyclo-oxygénase. L'exemple le plus courant est le déficit en glucose- 6-phosphate déshydrogénase qui favorise une hémolyse avec la prise de certains médicaments.

#### **II.3.2.3. L'intolérance**

Est une réaction anormale survenant avec une dose très faible ou minime (réaction quantitativement anormale par rapport à la dose utilisée) d'un médicament qui généralement ne produit cet effet qu'à plus forte dose (les acouphènes avec de petites doses d'acide acétylsalicylique), Cet effet défavorable peut être génétiquement déterminé.

## **II.4. Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques de HSM sont multiples, allant d'une simple urticaire au choc anaphylactique, elles peuvent être classées en deux groupes en fonction du mécanisme en cause.

### **II.4.1. Manifestations d'hypersensibilités immédiates**

Elles correspondent aux manifestations cliniques d'hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs. Mais également aux manifestations cliniques des réactions médicamenteuses non-allergiques.

Concernant ces réactions, le principal médiateur est schématiquement l'histamine, sécrétée par les mastocytes et basophiles, via un mécanisme IgE dépendant mais également par d'autres voies non spécifiques (d'où les hypersensibilités non allergique).

Les manifestations cliniques sont extrêmement variées, et peuvent toucher:

- Peau (dermatite atopique, urticaire et/ou angio-oedème);
- Voies respiratoires supérieures (rhinite ou rhinosinusite, souvent associée à une conjonctivite; laryngite ou trachéite, se traduisant par une toux spasmodique;, touchant la glotte et le larynx, asthme et pouvant être à l'origine d'une mort par asphyxie);
- Tube digestif (vomissements, diarrhée ; certaines colopathies chroniques);
- Système cardiovasculaire (tachycardie, hypotension artérielle, collapsus, arythmie, arrêt cardiovasculaire, vertige).

#### **II.4.1.1. Choc anaphylactique**

C'est la réaction immunologique la plus redoutée par les médecins et par les patients du fait de l'installation extrêmement rapide des symptômes et de son possible issu fatal. Elle apparaît rapidement suivant la dégranulation spécifique des mastocytes et la libération des médiateurs notamment l'histamine médiée par les IgE et qui implique plus d'un système du corps humain. Les produits de contrastes radiologiques et la vancomycine peuvent entraîner une anaphylaxie non immunologique (non IgE-médiée) suivant la dégranulation non spécifique des mastocytes de manière systémique (réaction pseudo-allergique).

Les symptômes de cette histamino-libération qu'elle soit médiée ou non par les IgE sont au premier plan d'ordre cutané (urticaire, démangeaisons, angioedème (lèvres, langue, gorge, visage), rougeurs, éruptions, etc...). Néanmoins des atteintes spécifiques d'organes et des effets systémiques existent avec des signes: cardiovasculaires (tachycardie, hypotension artérielle), respiratoires (toux, dyspnée, exacerbation asthmatique respiration sifflante, etc), digestifs (nausées ou vomissements, diarrhées ou crampes abdominales), l'issue fatale de choc anaphylactique peut survenir en quelques minutes cependant la mortalité par anaphylaxie est de l'ordre de 1 à 3 par million d'habitants.

#### **II.4.1.2. Angioedème**

Œdème localisé et de courte durée (qui persiste de quelques heures à quelques jours); Peut atteindre la peau, les muqueuses, le derme profond et le tissu sous-cutané (p.ex. : paupière, lèvre, langue, gorge); Peut survenir seul, accompagné d'urticaire ou dans le cadre d'une réaction anaphylactique.

#### **II.4.1.3. Urticaire**

L'urticaire est le modèle de la réaction d'HSM soit de type immunologique (nécessitant une sensibilisation préalable) ou non immunologique résultant d'un mécanisme d'intolérance ou de pseudo-allergie. C'est une lésion dermatologique. Il s'agit de papulo-oedémateux séparés les uns des autres (papule  $\leq$  1cm) ou de larges plaques érythémateuses oedémateuses ( $\geq$  1 cm), roses ou rouges, qui résulte de l'extravasation de liquide dans le derme superficiel, à bords nets (bien limités), d'évolution mobile (migrateur) et fugace, prurigineuses, variables en nombre et en taille (changent de forme) ou disparaissent en quelques heures (moins de 2-3 heures).

#### **II.4.2. Manifestations d'hypersensibilités retardées**

Correspondent principalement aux réactions d'HSM non immédiates de type IV, mais aussi à l'hypersensibilité de type II et III, elles surviennent quelques heures, jours ou semaines après la prise de médicaments et peuvent toucher tous les organes mais la peau est certainement celui le plus fréquemment atteint

##### **II.4.2.1. Eruption Maculo-Papuleuse (EMP)**

EMP ou exanthème maculopapuleuse apparaît entre 7 à 21 jours après le début du traitement si le patient n'est pas sensibilisé. Mais ce délai est raccourci à 24 - 48 heures après le début du traitement si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du traitement et disparaît en environ 10 jours après l'arrêt de celui-ci.

Elle correspond à une réaction retardée de type IV, c'est une éruption cutanée érythémateuse souvent prurigineuse pouvant s'effacer temporairement à la pression, débute sur le tronc ou à la racine des membres avec une extension en quelques jours.

L'exanthème est polymorphe, avec association des lésions maculeuses (érythème superficiel sans relief et sans infiltration) et des lésions papuleuses érythémateuses localisées du derme, surélevées et sans infiltration. Ces lésions peuvent rester séparées les unes des autres ou confluer en larges plaques (coalescence). Tous les médicaments peuvent induire un exanthème, en particulier les antibiotiques et plus spécialement les pénicillines.

#### **II.4.2.2. Maladie sérique**

La maladie sérique est rare, son intensité et sa durée sont très variables, elle apparaît au bout d'une dizaine de jours; habituellement entre 5 à 14 jours après injection de médicament. C'est une réaction de type III provoqué après l'administration des sérums hétérologues comme sérum de cheval ou autre espèce, d'où son nom ou certaines protéines étrangères tels les anticorps monoclonaux. Dans sa forme complète, elle comprend: fièvre, adénopathies (parfois), arthralgies, splénomégalie, éruption cutanée érythémateuse et prurigineuse (généralement une urticaire prurigineuse). Dans les cas sévères, il peut s'y associer des lésions viscérales, atteintes rénales (glomérulonéphrite aiguë) ou hépatiques, myocardiques et même encéphalitiques.

#### **II.4.2.3. Cytopénies Immuno-Allergiques (CIA)**

Les cytopénies immuno-allergiques sont des lyses des éléments figurés du sang, par un mécanisme de type II. Elles se traduisent par une anémie hémolytique, une leucopénie ou une thrombopénie, selon que les cellules sanguines détruites sont des hématies, des leucocytes ou des plaquettes, par exemple :

- **Purpura** : C'est une thrombopénie (lyse des plaquettes) comme les thrombopénies induites par la pénicilline dues à des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes de la membrane plaquettaire, modifiés par la pénicilline;
- **Anémie hémolytique** : induite par la pénicilline et les céphalosporines représentent l'exemple-type de cette hypersensibilité, certains métabolites de ces médicaments (radicaux penicilloil ou cephalosporoil) se fixent sur les hématies et, devenant ainsi immunogènes, induisent la synthèse d'anticorps cytotoxiques qui, en retour, viennent se fixer sur les radicaux penicilloil ou cephalosporoil adsorbés sur la membrane des hématies, dont ils induisent la lyse, soit en activant le complément, et/ou, surtout, en favorisant leur captation par les cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate.

Certains médicaments comme l' $\alpha$ -methyl-DOPA (Aldomet\*) peuvent induire des anémies hémolytiques qui sont dues à des anticorps anti-érythrocytaires (IgM et IgG anti-D), l'origine de ces anticorps résulte de la modification des antigènes rhesus, induite par la fixation de l'Aldomet sur la membrane érythrocytaire, les anticorps élaborés étant capables de réagir de façon croisée avec les antigènes rhesus natifs .

#### **II.4.2.4. Eczéma de contact**

L'eczéma de contact est le modèle de l'hypersensibilité retardée allergique de type IV. C'est une des plus fréquentes des maladies inflammatoires de la peau.

Les médicaments d'usage topique par application directe sur la peau (ou une muqueuse) peuvent être à l'origine de toxidermie à type d'eczéma généralisé.

Lorsqu'il est aigu, l'eczéma est essentiellement érythémateux, plus ou moins œdémateux et suintant, lorsqu'il est chronique le grattage induit des lichénifications (accentuation du relief cutané, épaissement).

## **II.5. Principes de traitement de HSM**

Le traitement de HSM comporte plusieurs indications: éviction ou arrêt du médicament, médication adaptée aux différents syndromes (traitement symptomatique) et parfois la désensibilisation.

### **II.5.1. Arrêt du médicament**

Le traitement de HSM consiste à arrêter le médicament en cause; si les risques de continuer le traitement emportent sur les bénéfices et toujours en cas de signes de gravité. La plupart des symptômes disparaissent dans les jours qui suivent l'arrêt du médicament.

### **II.5.2. Traitement symptomatique**

Parfois il s'agit d'une urgence et le traitement symptomatique est prioritaire. Les mesures d'éviction de médicament combinées aux traitements pharmacologiques permettent en général la disparition ou la limitation des symptômes afin que le sujet puisse mener une vie normale. Le traitement symptomatique et de soutien en cas de réactions aiguës peut comprendre: les antihistaminiques, les AINS; Les corticoïdes et l'adrénaline en cas d'anaphylaxie.

Les affections telles qu'une fièvre médicamenteuse, une éruption cutanée non prurigineuse, des réactions généralisées modérées ne nécessitent pas de traitement.

### **II.5.3. Désensibilisation**

La désensibilisation est définie comme l'induction d'un état temporaire de tolérance ou disparaître la sensibilité anormale d'un individu vis à vis d'une substance responsable d'une HSM, elle peut être nécessaire si une hypersensibilité médiée par les IgE a été établie et si le médicament incriminé est indispensable et qu'il n'existe aucune alternative ou leur utilisation peut engendrer une perte de chance pour le patient comme exemple les sulfamides antibiotiques chez les patients infectés HIV. La désensibilisation n'est généralement pas efficace dans les réactions médiées par les lymphocytes T et ne doit pas être effectuée dans de tels cas.

La désensibilisation repose sur une prise croissante de l'antigène toutes les 15 à 20 min, en commençant par une posologie minimale qui n'induirait qu'une anaphylaxie infra-clinique avant l'exposition à des doses thérapeutiques. Cette procédure repose sur la présence constante de médicaments dans le sérum et ne doit donc pas être interrompue; la désensibilisation est immédiatement suivie par des doses thérapeutiques pleines.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **AIACHE J.M., BEYSSAC E., CARDOT J.M., HOFFART V., RENOUX R.** Initiation à la connaissance du médicament, 5<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson, 2008.
2. **BRIK-BOUGHELLOUT N.** Cours de Pharmacologie 3<sup>ème</sup> année Médecine. Université des frères mentouri Constantine 1, 2019.
3. **CARON A.** Les pseudoallergies médicamenteuses : vraies ou fausses allergies?. le clinicien, 2002.
4. **CLAVERIE I., HEDDE H.** Pharmacologie générale Toxicologie, mécanismes fondamentaux, 2<sup>ème</sup> édition. Wolters Kluwer, 2008.
5. **DANGOUMAU J., MOORE N., MOLIMARD M., LATRY K., HARAMBURU F., MIREMONT-SALAME G., TITIER K.**, Pharmacologie generale. Université Victor Segalen-Bordeaux 2, 2006.
6. **DEMOLY P, ADKINSON N.F, BROCKOW K, CASTELLS CHIRIAC MA, GREENBERGER PA., KHAN DA., LANG DM., PARK HS., PICHLER W., SANCHEZ-BORGESM., SHIOHARA T., YU-HOR THONG B.** Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. Allergy, 2014 (69): 420–437.
7. **DEMOLY P., HILLAIRE-BUYS D., RAISON-PEYRON N., GODARD P., MICHEL F., BOUSQUET J.** Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. MEDECINE/SCIENCES ,2003 (19) : 327-36.
8. **DURAND D.V., LE JEUNNE C.** Guide pratique des médicaments, 39<sup>e</sup> édition. Maloine, 2020.
9. **GIES J.P.** Bases de pharmacologie moléculaire. Ellipses, 1993.
10. **LAFFONT C.** Introduction a la pharmacocinetique. Ecole nationale vétérinaire de toulouse, 2010.
11. **LANDRY Y., GIES J.P.** Pharmacologie des cibles à la thérapeutique, 3<sup>ème</sup> édition. DUNOD, 2014.
12. **LANDRY Y., RIVAL E.** Dictionnaire pharmaceutique. Pharmacologie et chimie des médicaments. Lavoisier, 2007.

13. **LECHAT P.** Pharmacologie. Université Paris-VI Pierre et Marie Curie, 2006.
14. **LECHAT P.** Pharmacologie. Université Paris-VI Pierre et Marie Curie, 2002.
15. **LULLMANN H., MOHR K., ZIEGLER A.**, 2<sup>ème</sup> édition. Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Sciences FLAMMARION, 1998.
16. **MESA-ARANGO AC, SCORZONI L, ZARAGOSA O.** Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Frontiers in microbiologie*, 2012(3).
17. **NICOLAS J-F., VIAL T., DUBOIS J-P.** Hypersensibilité aux médicaments. *La revue du praticien*, 2015(65).
18. **SOMOGYI A., MERIAN-BROSSE L.** Pharmacologie Thérapeutique. Elsevier Masson, 2008.
19. **STORA D.** Pharmacologie B.P. Classes pharmacologiques, 3<sup>ème</sup> édition. Wolters Kluwer, 2005.
20. **TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R.** Pharmaco clinique. Wolters Kluwer, 2009.
21. **TOUITOU Y.** Pharmacologie, 11e édition. Elsevier Masson, 2007.