

Faculté de médecine
Département de pharmacie
Module de pharmacologie générale

2012/2013

Dr. Guergouri F.Z

INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE

I-INTRODUCTION :

D'un point de vue étymologique, le terme pharmacologie pourrait avoir plusieurs significations selon le mot grec dont on le fait dériver, Pharmakon, désigne à la fois un remède, un poison. Tout objet technique est pharmacologique, à la fois poison et remède. C'est une autre manière de dire que là où croit le danger, croit aussi ce qui sauve. Mais actuellement, on s'accorde pour lui faire désigner la science des médicaments.

Il a été aussi proposé de définir la pharmacologie comme la science qui étudie les interactions de toute substance et tout système biologique dans le but d'applications thérapeutiques.

L'O.M.S. définit la pharmacologie clinique comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage :

La pharmacocinétique, c'est le sort ou bien le devenir du médicament dans l'organisme.

Elle comprend l'étude de quatre étapes « ADME » :

Absorption (résorption), Distribution, Métabolisme (biotransformation), Elimination.

La pharmacodynamie, ou pharmacodynamique, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction récepteur/substance active

La pharmacologie moléculaire qui permet de comprendre l'action d'un médicament précisément au niveau des molécules entrant dans la constitution d'une cellule

La psychopharmacologie quant à elle, constitue une branche de la pharmacologie permettant d'étudier les effets, le mode d'action et les résultats thérapeutiques des produits au sens large du terme ayant un impact sur le psychisme

La pharmacochimie, ici on parle de la chimie thérapeutique ayant comme objectif la synthèse et la conception de nouvelles molécules à visées thérapeutiques, autrement dit, la recherche de nouveaux produits chefs de fil « leader », lorsqu'on trouve ce leader, on passe à l'amélioration de ses propriétés pharmacologiques et physico-chimiques pour aboutir en fin au produit fini qu'on peut administrer en toute sécurité à l'homme et le commercialiser par la suite.

Pharmacogénétique, **variation** des effets ou de la cinétique des médicaments en fonction des caractères génétiques de l'individu.

La pharmacoeconomie, qui est l'évaluation des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament par l'analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité.

La pharmacovigilance, qui est la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments.

La pharmacoépidémiologie, discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle.

II-LE MEDICAMENT :

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

Origine :

*origine naturelle :-règne animal : insuline à partir du pancréas du porc, bœuf
-règne végétal : pénicilline à partir du champignon pénicillium
-règne minéral : fer, magnésium...

*origine synthétique : 80% des médicaments.

*origine semi-synthétique : une substance naturelle inactive peut être modifiée au laboratoire et transformée en médicament exp. Des pénicillines hémisynthétiques ont été obtenues à partir de L'acide 6-aminopénicillanique

Dénomination :

-Dénomination scientifique : dénomination chimique de la formule donnée par l'IUPAC (Union internationale de la chimie pure et appliquée)

-Dénomination commerciale : nom de fantaisie proposé par la firme ou le laboratoire qui a conçu le médicament.

-Dénomination commune internationale(DCI) : nom simplifié proposé par l'OMS utilisé par tout dans le monde.

Classification :

Selon les effets qu'ils permettent d'obtenir, on distingue :

-médicaments préventifs : destinés au sujet sain en vue d'éviter une future maladie (vaccins)

-médicaments substitutifs : ils pallient une carence de l'organisme qui peut être d'origine exogène alimentaire (vitamines) soit d'origine endogène (insuline chez le diabétique)

-médicaments curatifs : ils suppriment la cause de la maladie, il s'agit d'un traitement causal permettant d'obtenir la guérison (antibiotiques, anticancéreux).

-médicaments symptomatologiques : ils atténuent les troubles qui résultent d'un état pathologique (analgésique, antipyrétiques).

Composition :

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives (aussi désigné principe actif) et d'un ou plusieurs excipients.

La ou les substances actives sont constituées d'une quantité de produit actif (dose) ayant un effet pharmacologique démontré et un intérêt thérapeutique également démontré cliniquement.

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique (l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.)

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament. Sans excipient, pas de médicament.

III-La pharmacocinétique :

Il faut décrire deux concepts : la dispersion et la destiné.

La dispersion du médicament comprend son absorption et sa distribution.

Sa destiné peut être : -élimination sous forme inchangée dans les urines

-élimination après métabolisation par le foie

1-la dispersion :

*Absorption : L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra-veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale

L'effet de premier passage consiste en une perte de médicament par métabolisme, par action des enzymes d'un organe, dès le premier contact de la substance médicamenteuse avec cet organe.

La biodisponibilité : la notion de biodisponibilité est née à la suite d'une constatation d'une inéquivalence thérapeutique entre plusieurs spécialités renferment le même principe actif, à la même dose, donc jusque là considérées interchangeables.

On distingue la biodisponibilité absolue et la biodisponibilité relative.

La biodisponibilité absolue, c'est la fraction du principe actif atteignant la circulation sanguine et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

La biodisponibilité relative, elle permet de comparer entre elles plusieurs présentations galéniques d'un même médicament.

*Distribution : une fois dans le sang, le médicament va se fixer aux protéines plasmatiques (fixation protéique) pour donner un complexe médicament-protéine, donc il va se trouver sous deux formes : libre et liée .Il faut savoir qu'uniquement la forme libre qui est pharmacologiquement active → distribution sanguine.

Le médicament quitte le système sanguin, pour diffuser jusqu'à son site d'action au niveau de l'organe cible (interaction médicament/récepteur) → distribution tissulaire.

Il y a une corrélation entre la perfusion tissulaire et le temps nécessaire pour distribuer le médicament dans le tissu donné, or les tissus bien vascularisés reçoivent le médicament plus rapidement que les tissus moins vascularisés.

Le volume de distribution est un volume fictif dans lequel se distribue une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique, c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

2-Destiné :

*Métabolisme : l'organe le plus impliqué, c'est le foie, une véritable usine biochimique, il se déroule en deux phases :

-Les réactions de la phase I, sont des réactions de fonctionnalisation, elles ont pour but de créer ou de libérer des fonctions polaires a fin d'augmenter l'hydrophilie de la molécule c'est à dire augmenter sa solubilité en milieu aqueux pour faciliter son élimination.

On classe dans cette catégorie les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.

-Les réactions de la phase II, sont des réactions de conjugaison, elles ont pour but d'amplifier la polarité, elles sont catalysées par des transférases, et consistent à transférer une biomolécule sur une fonction polaire de la molécule médicamenteuse, déjà existante ou créée par la phase I

*Élimination : -Élimination hépatique : Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle **entéro-hépatique**.

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

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

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

-Autres voies d'excrétion : Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

Néanmoins on soulignera l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement.

Notion de clairance :

La clairance correspond au volume sanguin totalement débarrassé de la substance médicamenteuse par unité de temps. (ml/min)

Demi-vie d'un médicament :

Paramètre synthétique largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme.

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour se débarrasser de la moitié de la substance médicamenteuse.

LE BUT DE LA PHARMACOCINETIQUE : est de fournir les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie pour obtenir des concentrations plasmatiques d'un médicament entraînant l'effet optimum c'est à dire la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables. Il y a une proportionnalité entre la concentration du médicament et son action, pour atteindre un objectif thérapeutique, il est nécessaire de maintenir une concentration adéquate du médicament au niveau du site d'action durant tout le traitement. Il est rare que l'on puisse doser un médicament au site d'action, en général, on dose le médicament dans le plasma, ce qui nous donne une bonne appréciation de la concentration du médicament au site d'action, donc une **thérapie optimale** peut être définie comme étant celle qui maintient la concentration d'un médicament dans la marge thérapeutique.

La dose et la fréquence d'administration dépendent de deux facteurs :

La largeur de la marge thérapeutique et la vitesse d'élimination du médicament.

Le monitoring nous permet de suivre les concentrations plasmatiques des médicaments dans le temps surtout ceux à marge thérapeutique étroite (phénytoïne, lidocaïne, warfarine...).

IV-La pharmacodynamie :

En biochimie, un **récepteur** est une protéine de la membrane cellulaire ou du cytoplasme ou du noyau cellulaire qui se lie spécifiquement à un facteur spécifique (un ligand, tels un neurotransmetteur, une hormone, ou une autre substance), induisant une réponse cellulaire à ce ligand. Les modifications du comportement du récepteur protéique induites par le ligand conduisent à des modifications physiologiques qui constituent les "effets biologiques" du ligand.

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

Récepteurs membranaires : Un récepteur membranaire comporte une partie extracellulaire où se trouve le site de reconnaissance de la molécule informative, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire.

On peut distinguer schématiquement trois types de récepteurs membranaires : les récepteurs canaux, les récepteurs enzymes et les récepteurs liés aux protéines G. (RCPG)

Récepteurs intracellulaires : Le messenger, en raison de son caractère lipophile, traverse la membrane plasmique et interagit soit avec le récepteur présent dans le cytoplasme et c'est le complexe messenger-récepteur qui pénètre dans le noyau et se lie au DNA, soit avec le récepteur présent dans le noyau et c'est le complexe formé qui interagit avec le DNA.

La partie du DNA où le complexe hormone-récepteur se fixe est désignée par HRE (hormone response element).

La conséquence de l'interaction entre le complexe récepteur-messenger et la partie régulatrice du gène est soit une activation soit une inhibition de la transcription du DNA en mRNA qui commande la biosynthèse des protéines correspondantes.