

Pharmacologie

Sommaire

1 Généralités	3
1.1 Définition	3
1.2 Catégories	3
1.3 Fonction du médicament	3
1.4 Composition du médicament	3
1.5 Formes du médicament	4
1.6 Dénomination du médicament	4
1.7 Type de médicament	4
1.8 Ordonnance du médecin	4
2 Médicaments	5
2.1 Cycle de vie	5
3 Type de médicaments	6
4 Voies d'administration et formes galéniques	6
4.1 Voies parentérales	6
4.2 Voies orale (per os, PO)	8
4.3 Voies cutanée (transdermique)	8
4.4 Voies transmuqueuses (transmucosales)	8
5 Pharmacocinétique	9
5.1 ADME	9
6 Pharmacodynamie	11
7 Pharmacovigilance	11

1 Généralités

1.1 Définition

(1) *Pharmaco* : drogue, médicament, poison.

logie : science, étude.

Le symbole des pharmaciens est la coupe d'Hygie qui sert à recueillir le venin d'un serpent.

(2) Qui guérit.

La **pharmacologie**⁽¹⁾ est l'étude des **médicaments** et de leurs actions.

Un **médicament** est une substance industrielle utilisé comme **curatif**⁽²⁾ ou **préventif** à l'égard des maladies. Il **modifie les fonctions physiologiques** par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Le **pharmacien** est le garant de la qualité du médicament.

La **pharmacopée** est un ouvrage réglementaire avec les critères de pureté pour la fabrication des médicaments, les matières premières et les préparations.

1.2 Catégories

La **pharmacologie** se décompose en ;

- **Générale** : étude des modalités de **prescription** et d'**administration** des médicaments ;
 - Pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme, élimination.
 - Pharmacodynamie : étudie les mécanismes et les effets d'une molécule.
 - Pharmacovigilance : détection et prévention des effets indésirables.
- **Fondamentale** : étude de la **conception** du produit, structure chimique, procédés de **fabrication**, purification ;
- **Spéciale** : étude des médicaments regroupés par différents classements :
 - Physiologique (anticoagulants...).
 - Spectre d'action (antibiotiques, antiinflammatoires...).
 - Affinité thérapeutiques (anticancéreux, antipaludiques...).
 - Structure chimique (benzodiazépines...).
- **Clinique** : étude des **effets** des médicaments, essais cliniques avant et après mise sur le marché.
- **Pharmacogénétique** : étude des gènes impliqué dans le métabolisme des médicaments ou dans leurs effets.

1.3 Fonction du médicament

Les médicaments ont des fonctions :

- **Thérapeutique** : traite la maladie ;
 - Préventif** (vaccins...) ;
 - Curatif** (guérir) :
 - Etiologique : Le médicament s'attaque à la cause (anibiotique...).
 - Substitutive : apport l'élément manquant (diabète et insuline).
 - Symptomatique : enlève les manifestations mais pas la cause (antalgiques).
- **Diagnostique** : établir un diagnostic (traceur, opacifiant...) ;

1.4 Composition du médicament

Il contient :

- Le **principe actif** (PA) est une substance chimique détenant un effet spécifique dans l'organisme. Il produit l'effet thérapeutique ;
- **Excipient** : substance auxiliaire qui facilite l'emploi, la mise en forme, la conservation et le gout du médicament.

La synthèse chimique repose sur l'identification des principes actifs dans les substances naturelles. La production⁽¹⁾ doit être standardisé pour garantir l'homogénéité des médicaments.

(1) Au 19eme siècle, la plupart des premières firmes pharmaceutiques sont issues de l'industrie des colorants (Bayer Allemagne, Geigy Suisse).

1.5 Formes du médicament

Les médicaments peuvent être :

- Solides : en comprimés, en capsule (gélule), en poudre, en granulés ;
- Liquide buvables : Sirops, ampoules, gouttes, suspensions (à reconstituer avec de l'eau) ;
- Liquides injectables :
- Formes voie cutanées : pommades (monophasé hydrophile ou lipophile), crèmes (multiphasé aqueuses et lipophiles, fluide), gels (hydrophile ou hydrophobe, visqueux), lotions, patchs.
- Formes transmuqueuses : sprays, solutions nasales, gouttes, suppositoires, ovules gynécologiques.

1.6 Dénomination du médicament

Les dénominations sont :

- **Chimique** (pénicilline, 3,3-Diméthyl-5-oxo-6-phényl-...);
- **Dénomination Commune Internationale (DCI)**(paracétamol) ;
- **Commerciale** (Doliprane®).

1.7 Type de médicament

Un médicament **générique** est une copie du médicament d'origine (princeps) dont le brevet est expiré.

Un médicament **homéopathique** est une escroquerie avec du sucre dans de l'eau.

Une **thérapie génique** transfère du matériel génétique.

Phase **curative** : améliorer la quantité de vie du patient.

Phase **palliative** : améliorer la qualité de vie du patient.

Phase **terminale** : soulager l'inconfort.

Sédatif : qui agit contre la douleur.

On appelle obstination déraisonnable les actes pour maintenir artificiellement la vie.

On appelle le secret professionnel le droit au respect de la vie privée (1 an de prison 15000€).

(1) A

Un médicament psychotrope : traiter les troubles psychiques

Un antihistaminique : traiter les allergies.

Un ulcère gastrique est une plaie profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac. Il résulte d'une inflammation chronique de cette paroi, favorisée par la bactérie *Helicobacter pylori* présente dans le tube digestif.

1.8 Ordonnance du médecin

1 Informations concernant le prescripteur

2 Date (3 mois maximum)

3 Informations patient, poids, âge

4 Nom chimique et nom commercial ou laboratoire

5 Posologie, moment, durée

6 Mention Non Substituable

7 Mention A Renouveler

8 Mention Quantité Suffisante Pour

9 Mention Non Remboursable

10 Conseils médicaux

11 Signature du prescripteur

12 Nombre de médicaments

The image shows a medical prescription form with the following details:

- 1** Doctor information: Doctor, Médecine Générale, Diplômé de la Faculté de Marseille, L. rue de la République, 13 000 Marseille, Tél cabinet : 04 01 02 03 04, Tél urgences : 04 02 03 04 05.
- 2** Date: Marseille, le 10 janvier 2015.
- 3** Patient information: Madame DURAND Michelle, 57 ans, 64 kg.
- 4** Medication list:
 - MÉDICAMENT A 1 gélule matin midi et soir pendant 4 jours. (Non Substituable (NRS))
 - MÉDICAMENT B 2 comprimés en mangeant le matin pendant 1 mois. (NRS) AIR 3 fois
 - MÉDICAMENT C 1 sachet dans un verre d'eau le matin. (NRS) QSP 8 jours
 - MÉDICAMENT D 1 à 2 comprimés par jour en cas de douleur. (Non Remboursable (ou NRS))
- 5** Posology: Pratiquer 45 minutes de marche par jour à rythme lent.
- 6** Advice: Éviter les aliments salés, ne pas ajouter de sel dans la préparation des plats.
- 11** Signature: A box for the prescriber's signature.

Exemple :

L'acronyme **qsp**, quantité suffisante pour, indique au pharmacien qu'il devra délivrer la quantité adapté.

30 comprimés qsp, indique que le pharmacien doit délivrer suffisamment de comprimés pour 30 jours.

2 Médicaments

2.1 Cycle de vie

Recherche et développement

Le **criblage pharmacologique** automatisé permet de tester en parallèle un grand nombre de molécules sur une cible biologique.

Ainsi sur 10 000 molécules étudiées, seule une quinzaine sera sélectionnée pour subir les tests cliniques.

L'**anthropologie** est l'étude des groupes humains et de leur culture.

L'étude des objets technique comme les médicaments fait partie de l'anthropologie car ils contribuent à organiser la vie sociale.

Découverte : caractérisation d'un nouveau fait scientifique.

Invention : mise au point d'un nouvel objet ou technique.

Innovation processus d'insertion d'une invention ou découverte dans la pratique sociale.

La **galénique** est l'étude des formes pharmaceutiques.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Nombre de patients	< 20	< 100	> 100	Population
Format	Un seul groupe de patients	Contrôlé et randomisé	Contrôlé et randomisé	Observationnel
Objectifs	Toxicité	Toxicité efficacité	Toxicité efficacité	Pharmacovigilance, étude épidémiologique

Etude contrôlée : comparaison de 2 groupes : un médicament et un placebo.

Etude randomisé : répartition aléatoire dans les groupes.

Chaque phase doit être validé. Pour être validé, il faut que la **balance bénéfice/risque** doit être positive.

Les règles encadrant la recherche clinique sont :

- Code de Nuremberg ;
- Déclaration d'Helsinki ;
- Loi Huriet-Serusclet.

Pour être inclus dans un essai clinique, un sujet doit notamment :

- Exprimer son **consentement éclairé** ;
- Ne pas être exposé à des risques exagérés.

Autorisation de mise sur le marché

Les médicaments doit avoir une **autorisation de mise sur le marché** (AMM) de l'**agence nationale de sécurité du médicament** (ANSM). Elle repose sur la vérification du respect des règles durant le processus d'innovation. Il y a donc toujours une incertitude sur la dangerosité des médicaments.



Un risque **iatrogène** est une manifestation pathologique due à un acte médical, spécialement à un médicament.

La régulation est un ensemble de règles qui conditionnent la mise sur le marché d'un nouveau médicament.

Le dossier d'AMM passe alors devant la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) où les tests effectués par le laboratoire sont méticuleusement étudiés. C'est également à cette étape que sera fixé le prix du médicament et son taux de remboursement.

Utilisation

Leur délivrance engage le médecin et le pharmacien.

Chute du brevet

Au bout de 20 ans, le brevet de la molécule initialement développée par le laboratoire expire. On peut produire des génériques.

3 Type de médicaments

Analgésique : contre la douleur

Antiinflammatoire : contre les inflammations

Antitussif : contre la toux

Antalgique : contre la douleur sans en traiter la cause

Antifongiques : contre les mycoses (champignon et levures)

Anticoagulant : contre les caillots dans le sang

Antiseptique : pour soigner les lésions cutanées

Collutoire : contre le mal de gorge sans fièvre

4 Voies d'administration et formes galéniques

La forme galénique est la forme de Galien, la forme médicamenteuse.

4.1 Voies parentérales

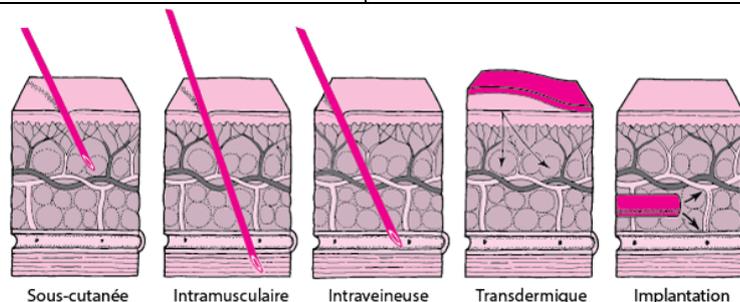
(1) para : à côté

entéral : tube digestif

La voie entérale s'oppose à la voie parentérale.

On appelle voies **parentérales**⁽¹⁾ les **injections** et non par le tube digestif.

Avantages	Inconvénients
Rapide	Stérile
Contrôle du dosage	Protocole
Pas de passage hépatique	Appréhension du patient.
Utilisable chez les patients inconscients ou incapable d'avaler	Risque de surdosage



Voie intradermique

Injection **dans le derme.**

Avantages	Inconvénients
	Douloureuses
	Petites quantités
	Réussir la piqure

Voie sous-cutané (SC)

Injection **sous la peau.**

Avantages	Inconvénients
Protocole facile	Douloureuses
	Petites quantités
	Résorption lente
	Réussir la piqure

Exemple :

Face externe de la cuisse, du bras, face antérolatérale de l'abdomen.

Voie intramusculaire (IM)

Injection **dans un muscle.**

Avantages	Inconvénients
Résorption ⁽²⁾ rapide	Isotonique, aqueuse, neutre, non irritante
	Contre-indication si anticoagulant
	Réussir la piqure

Exemple :

Quadrant supéro-externe du muscle de la fesse.

Voie intraveineuse (IV)

Injection **dans une veine**, avec une seringue ou une perfusion. C'est la voie de référence.

Avantages	Inconvénients
Résorption très rapide	La vitesse doit être lente et le mélange dilué.
	Réussir la piqure

Voie intra-artérielle

Injection **dans une artère.**

Avantages	Inconvénients
	Protocole complexe
	Réussir la piqure

(2) Disparition

4.2 Voies orale (per os, PO)

Introduction **dans le tube digestif via la bouche**. C'est la **voie entérale**. C'est un traitement local ou général, et le plus fréquent.

Avantages	Inconvénients
Coût faible	Interactions alimentaires possibles
Protocole facile	Premier passage hépatique
Dose élevée possible	Non utilisable pour les prématurés, les comateux, si problème de flore microbienne.
	Lent

Exemple :

Estomac : 1 m², pH acide, débit sanguin 0,2 L/min

Intestin : 200-300 m², pH basique (6-8), débit sanguin 1 L/min

4.3 Voies cutanée (transdermique)

Introduction **sur la peau**. Elle est utilisée pour les traitements locaux.

Avantages	Inconvénients
	Condition de liposolubilité
	Dépend de la qualité de la peau
	Lent

4.4 Voies transmuqueuses (transmucosales)

Introduction **sur les muqueuses**. Elle est utilisée pour les traitements locaux.

Avantages	Inconvénients
Protocole	Condition de liposolubilité
Rapide	Dépend de la qualité de la peau
Pas de passage hépatique	

Voie pulmonaire

Introduction **dans les poumons**.

Voie nasale

Introduction **dans le nez**.

Voies bucco-pharyngées

Introduction **perlinguale** ou **sublinguale** (sous).

Voies auriculaire

Introduction **dans les oreilles**.

Voies oculaire

Introduction **sur les yeux**.

Voies vaginale

Injection **dans le vagin**.

Voies rectale

Injection **dans le rectum**.

5 Pharmacocinétique

(1) *pharmakon* : poison, remède

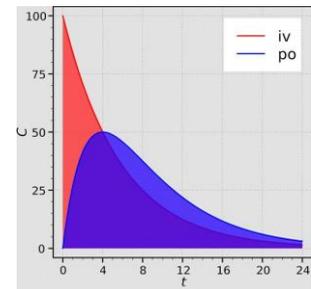
kinētikos : qui se met en mouvement

La **pharmacocinétique**⁽¹⁾ (PK) est l'étude des **métabolismes** et de l'évolution des **concentrations des médicaments**.

C'est une branche de la pharmacologie.

La **biodisponibilité** correspond à la vitesse et à l'intensité du passage du principe actif dans la circulation générale puis dans le site d'action.

Le pH représente le rapport ionisé/non-ionisé. Le pH peut être modifié pour une cause endogène (stress), ou exogène (autre médicament, aliments acides, pathologie du tube digestif).

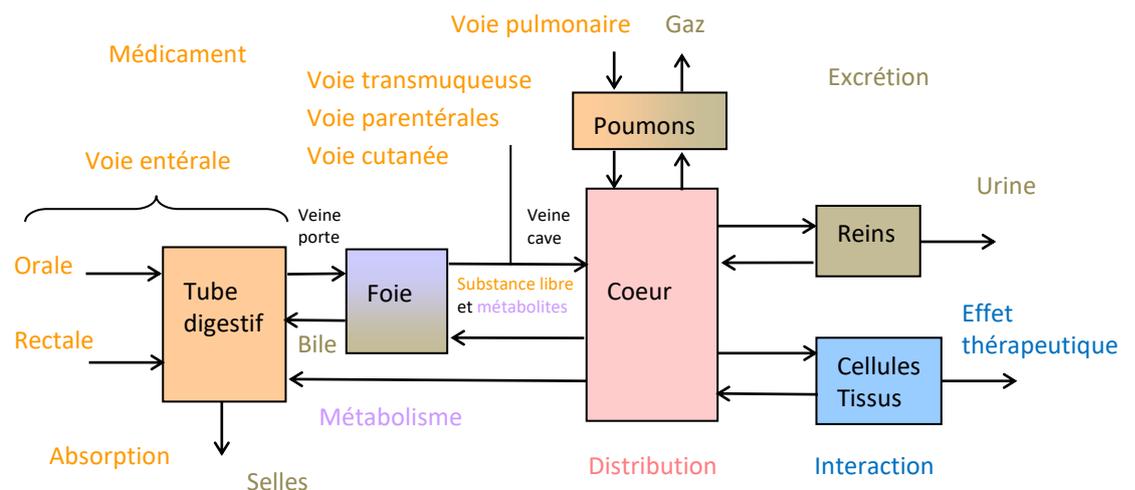


5.1 ADME

élimination

Absorption (résorption, disparition) : Processus par lequel le médicament passe de la voie d'absorption à la circulation générale.
Distribution : Répartition du principe actif dans les cellules et tissus.
Métabolisme : Transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en métabolite.
Excrétion : Evacuation des médicaments et leurs métabolites.

Etapes pharmacocinétiques :



Absorption

Le système digestif est un tube qui traverse notre corps. Les aliments y entrent. Tout ce qui est intéressant pour l'organisme (eau, nutriment, minéraux contenus dans les aliments) est absorbé et rejoint le sang ou la lymphe. Le reste poursuit son chemin.

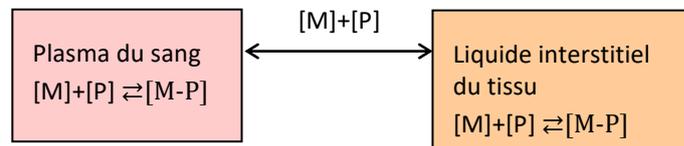
Le médicament traverse une barrière (peau, muqueuse...) et se retrouve dans la circulation sanguine ou alors est injecté directement dans un vaisseau sanguin.

Distribution

Il est ensuite acheminé à tous les organes, y compris à l'organe cible où il va par exemple agir sur une enzyme qui se trouve principalement dans cet organe.

Le **principe actif** (PA) peut se lier réversiblement aux protéines plasmatiques. On parle de complexe **médicament-protéine** (MP).

Seule la **forme libre** peut être distribuée vers le tissu.
La **forme liée** est une **forme de réserve**.



Métabolisme

Le **métabolisme** (biotransformation) est une réaction **enzymatique** qui transforme un **médicament** en **métabolites**.

A chaque **passage par le foie**, une partie des molécules de médicaments est dégradé au niveau des **microsomes**⁽¹⁾.

Le **premier passage hépatique** désigne la dégradation du PA lors d'une absorption entérale.

On distingue 2 réactions d'**oxydation enzymatiques** :

- Phase I : **fonctionnalisation, hydroxylation** par des cytochrome Le structure du PA est modifié ;
- Phase II : **conjugaison, époxydation** par des époxydes-hydrolases Le produit est plus hydrosoluble (polaire) pour être mieux excrété par voie urinaire. Les enzymes hépatiques (acide β -glucuronique, sulfate, acétyle...) catalysent le transfert de différents substrats hydrophiles sur le PA.

Elles peuvent se succéder ou être indépendantes.

De nombreux médicaments présentent des **interactions enzymatiques**, ils peuvent être inducteurs (augmenter) ou inhibiteur (réduire).

Une partie des médicaments se dégrade et s'abîme rien qu'en circulant dans l'organisme et interagissant avec les autres molécules à cause de l'agitation moléculaire. On parle de demi-vie des molécules.

Exemple :

Foie : débit sanguin 1,5 L/min

Excrétion

Les 3 voies d'excrétion du corps humain sont les suivantes :

- La **voie rénale** : rejette de l'**urée** (filtration glomérules, réabsorption tubulaire, sécrétion tubulaire).
- La **voie biliaire** : le foie rejettent de la **bile**, grâce au néphron ;
- La **voie pulmonaire** : rejettent le **CO₂** et l'**eau**.

Les autres voies d'excrétions comme la sueur, salive, phanères (poils...), lait maternelle... sont négligeables.

Les médicaments sont excrétés principalement par l'urine. A chaque passage par le rein, une partie des molécules de médicaments vont se retrouver dans l'urine.

Le foie participe à l'excrétion de certains principes actifs ou de leurs métabolites par les voies biliaires. Le cycle **entéro-hépatique** peut permettre un circuit fermée.

(1) Les microsomes sont des vésicules résultantes de la fragmentation des membranes du réticulum endoplasmique

6 Pharmacodynamie

(1) *pharmakon* : poison, remède

dunamis : force

La **pharmacodynamie**⁽¹⁾ (PD) est l'étude des **effets** des **médicaments**.

C'est une branche de la pharmacologie.

Une fois dans les tissus, le **principe actif** atteint sa **cible** au niveau du **site d'action** et engendre un effet pharmacologique.

Il peut y avoir une interaction avec les :

- récepteurs cellulaires : protéine (propriété affinité, spécificité) capable de fixer un ligand actif ;
- enzymes : la fixation du PA sur ces cibles enzymatiques provoque une activation ou une inhibition enzymatique responsable de l'effet thérapeutique ;
- transporteurs et pompes ioniques ;
- canaux ioniques : glycoprotéines membranaires assurant le passage des ions ;
récepteurs canaux ;
canaux ioniques voltage-dépendant
canaux ioniques activés par un ligand d'origine intracellulaire
- agents pathogènes.

Les ligands peuvent avoir une action agoniste (ex : exogène PA, endogène hormone...) ou antagoniste (ex : antidote).

7 Pharmacovigilance

(2) *iatros* : médecin

genès : qui est engendré

La **pharmacovigilance** est l'étude de la **détection** et de la **prévention** des **effets indésirables**.

Les médicaments ont des effets bénéfiques et indésirables, c'est l'iatrogenèse⁽²⁾ médicamenteuses.

Primum non nocere : en premier ne pas nuire.

En médecine on juge l'équilibre **bénéfice risque**.

Les effets indésirables peuvent être la conséquence de mésusage, abus, surdosage, erreur médicamenteuse.

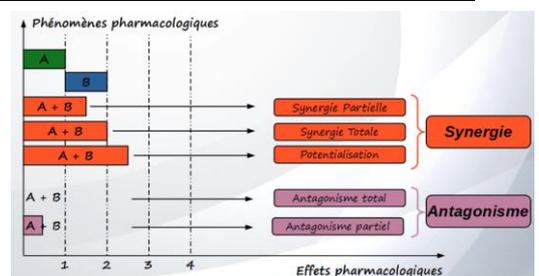
Les **interactions** peuvent se produire aux étapes **pharmacocinétiques** ADME.

Les **interactions** peuvent se produire en **pharmacodynamie** avec les mêmes récepteurs (homotropique) ou des récepteurs différents (hétérotropique).

Le **polymorphisme génétique** des allèles peut être responsable de métaboliseurs lents ou rapides.

On distingue les interactions :

- de potentialisation (non réciproque) ;
- additives (indépendant) ;
- synergiques (dépendant, augmente) ;
- antagonistes (diminue).



La relation dose-effet permet de prévoir la relation entre posologie-effet thérapeutique et posologie-effet indésirable.

Les facteurs de variabilité d'un effet sont l'âge, le sexe, la race, l'état pathologique, les interactions, l'environnement (alcool, tabac...)

Exemple :

Règle des 5B : bon patient, bon médicament, bonne dose, bonne voie, bon moment.

On parle de **pharmacodépendance** pour les addictions (drogue).

