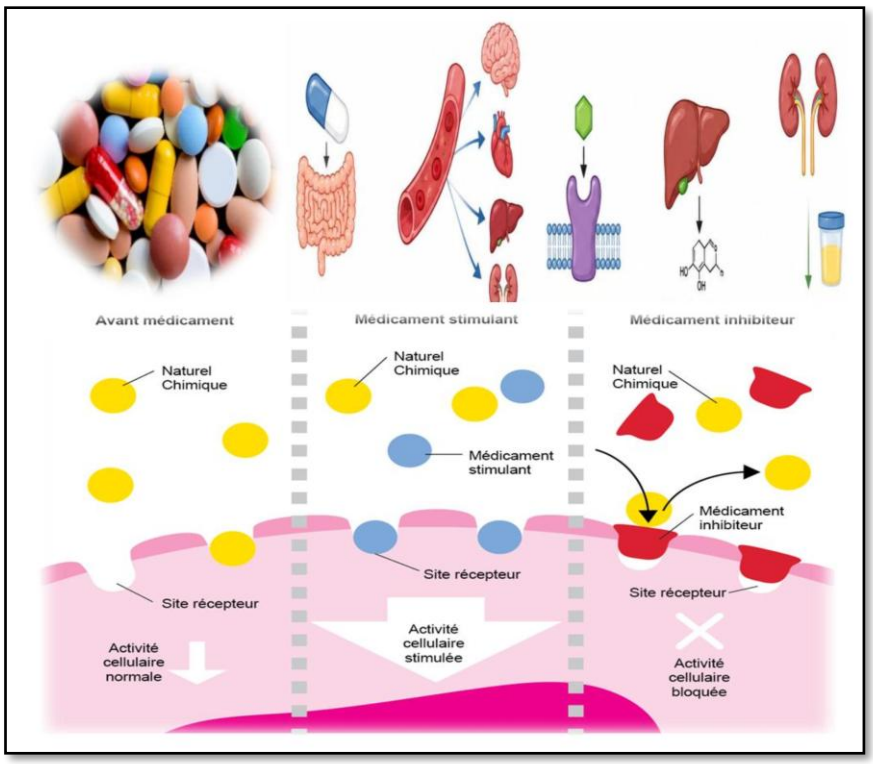
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سطيف 1 - فرحات عباس
Setif 1 University – Ferhat ABBAS
Faculté SNV
Département de Biologie et Physiologie Animale

Polycopié de Cours en Pharmacologie Générale

Destiné aux étudiants de **Master 1**
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie



Elaboré par : Dr BOUCENNA M.

Année universitaire : 2025/2026

Avant-propos

L'objectif de la formation en spécialité Physiologie cellulaire et physiopathologie est de permettre aux étudiants d'acquérir des connaissances fondamentales et approfondies sur le fonctionnement normal des cellules, des tissus et des organes, ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies.

La pharmacologie générale occupe une place centrale dans les sciences biologiques et médicales modernes, en établissant le lien entre les mécanismes physiologiques, les processus physiopathologiques et les stratégies thérapeutiques. Elle permet de comprendre comment les médicaments interagissent avec les systèmes biologiques afin de prévenir, corriger ou atténuer les dysfonctionnements de l'organisme.

Ce polycopié de cours est destiné aux étudiants de Master 1 en Physiologie Cellulaire et Physiopathologie. Il a pour objectif de fournir les bases scientifiques indispensables à la compréhension des mécanismes d'action des médicaments, de leur devenir dans l'organisme ainsi que des réponses biologiques qu'ils induisent au niveau cellulaire, tissulaire et systémique.

En effet l'étude de la pharmacologie nécessite une approche intégrée mobilisant plusieurs disciplines fondamentales telles que la biologie cellulaire, la physiologie, la biochimie, la biologie moléculaire et la physiopathologie. Dans cette perspective, Nous aborderons ainsi les notions essentielles de :

- La pharmacocinétique : que fait l'organisme au médicament ? (absorption, distribution, métabolisme, excrétion).
- La pharmacodynamie : que fait le médicament à l'organisme ? (récepteurs, canaux, enzymes, voies de signalisation).
- Les relations dose-réponse et la notion d'effet toxique : concepts centraux pour tout biologiste amené à manipuler des composés bioactifs.
- Les principaux substances actives et leurres modes d'action : (antibiotiques, hormones, vitamines et médiateurs chimiques).

Une attention particulière est accordée aux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'action des agents pharmacologiques, afin de permettre aux étudiants de développer une compréhension approfondie des bases rationnelles de la thérapeutique moderne.

Les connaissances acquises contribueront également à l'analyse critique des approches thérapeutiques utilisées dans diverses pathologies humaines.

Nous espérons que ce support pédagogique contribuera à renforcer les acquis théoriques et méthodologiques des étudiants et constituera une base solide pour leur future cursus académique et scientifique.

Intitulé du Master : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Semestre : 1

Intitulé de l'UE : UEF1(O/P)

Intitulé de la matière : **Pharmacologie générale**

Crédits : 6

Coefficients :3

Objectifs de l'enseignement : Acquérir les notions fondamentales de pharmacologie générale incluant la pharmacocinétique et les mécanismes d'action des médicaments.

Connaissances préalables recommandées : Grandes fonctions et physiologie cellulaire.

Contenu de la matière :

Chapitre 1. Généralités

1. Historique
2. Généralités sur la pharmacologie
3. Généralités sur les médicaments

Chapitre 2. Devenir des médicaments dans l'organisme

1. Aspects qualitatifs et quantitatif
2. Phase pharmacocinétique
3. Phase pharmacologique

Chapitre 3. Principaux groupes de substances actives

1. Antibiotiques
2. Antiseptiques
3. Hormones
4. Vitamines
5. Médiateurs chimiques

Table des matières

Chapitre I : Généralités 1
1. Historique 1
1.1. Introduction 1
1.2. Historique de pharmacologie 2
1.3. Historique des médicaments 6
2. Généralités sur la pharmacologie 7
2.1. Définitions & concepts clés de la pharmacologie générale 7
2.2.1. Définition de la pharmacologie 7
2.1.2. Définition de la pharmacocinétique (pharmacokinetics) 8
2.1.3. Définition de la pharmacodynamie (pharmacodynamy) 8
3. Généralités sur les Médicaments 9
3.1. Définition 9
3.2. Processus de recherche et développement du médicament 9
3.2.1. L'industrie pharmaceutique 11
3.2.2. Facteurs de croissance 12
3.2.3. Médicament original et générique 12
3.3. Composition des médicaments 13
3.3.1. Le principe actif 13
3.3.2. Les excipients 13
3.3.3. Autres éléments possibles 14
3.4. Origine des médicaments 15
3.4.1. Naturelle 16
3.4.2. Synthétique ou artificielle 16
3.4.3. Semi artificielle ou semi synthétique 16
3.5. Forme des médicaments 17
3.5.1. Les formes orales 17
3.5.2. Les formes injectables 18
3.5.3. Les formes dermiques ou transdermique 18
3.5.4. Les formes médicamenteuses passant au travers des muqueuses 18
3.6. Classifications des médicaments 19
3.6.1. Classification selon l'origine du principe actif 19
3.6.2. Selon la composition chimique 19
3.6.3. Selon le mécanisme d'action (pharmacologique) 19
3.6.4. Selon l'indication thérapeutique 19

3.6.5. Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) 20
3.6.6. Classification par statut légal : 20
3.7. Dénomination des médicaments 20
3.7.1. La dénomination scientifique ou chimique 20
3.7.2. La Dénomination commune internationale (DCI) 20
3.7.3. La dénomination commerciale, spéciale ou nom de la marque 21
3.8. Les médicaments à prescription médicale obligatoire (liste 1, 2/I, II & stupéfiants) 22
3.8.1. Les médicaments de la liste 1 (I) 22
3.8.2. Les médicaments de la liste 2 (II) 22
3.8.3. Les médicaments stupéfiants 23
3.8.4. Les médicaments à prescription restreinte 23
Chapitre II : Devenir des médicaments dans l'organisme 24
1. Aspects qualitatifs et quantitatifs 24
1.1. Aspects qualitatifs 24
1.2. Paramètres de l'aspect qualitatif 24
1.2.1. Nature de l'effet (Pharmacodynamie qualitative) 24
1.2.2. Mécanisme d'action (au niveau moléculaire, cellulaire, physiologique) 24
1.3. Aspects quantitatifs 25
1.3.1. Les objectifs 25
1.3.2. La phase de pharmacocinétique 25
1.3.3. Pharmacodynamie quantitative 26
1.3.4. La pharmacodynamie quantitative 26
1.3.4. Les paramètres de la pharmacodynamie quantitative 26
2. Phase de pharmacocinétique 27
2.1. Introduction 27
2.2. Notions de base en pharmacocinétique 27
2.2.1. La biodisponibilité 27
2.2.2. La Cmax 28
2.2.3. Temps / Tmax 28
2.2.4. L'Aire sous la courbe (ASC) 28
2.2.5. Le volume de distribution 28
2.2.6. La clairance 28
2.2.7. La demi-vie 28
2.3. Les phases de pharmacocinétique 29
2.3.1. L'Absorption 29
2.3.1.1. Paramètres expliquent la variabilité de l'absorption 30
2.3.1.2. Mécanismes de résorption par voie orale 32
2.3.1.3. Facteurs affectant l'absorption des médicaments 34

2.3.1.4. Voies d'administration des médicaments 37
2.3.1.4.1.Voies d'administration sans effraction cutanée ou muqueuse /à visée systémique 38
2.3.1.4.1.1. Administration orale ou per os 38
2.3.1.4.1.2. Administration perlinguale 39
2.3.1.4.1.3. Administration rectale 39
2.3.1.4.1.4. Administration pulmonaire ou par Inhalation 40
2.3.1.4.1.5. Administration percutanée ou transdermique 40
2.3.1.4.2. Voies d'administration sans effraction cutanée ou muqueuse / à visée locale 40
2.3.1.4.2.1. Administration cutanée 40
2.3.1.4.2.2. Administration oculaire 40
2.3.1.4.2.3. Administration nasale / intranasale (sprays) 40
2.3.1.4.3. Voies d'administration avec effraction cutanée et /ou muqueuse 40
2.3.1.4.3.1. Administration vasculaire : intraveineuse (IV) 40
2.3.1.4.3.2. Administration extravasculaires / intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC) 41
2.3.2. Distribution 43
2.3.2.1. La distribution plasmatique 43
2.3.2.1.1. La fixation aux protéines plasmatiques 43
2.3.2.1.2. Caractéristiques de la fixation protéique 43
2.3.2.1.3. Facteurs de variation de la fixation protéique 44
2.3.2.2. La distribution tissulaire 44
2.3.2.2.1. Caractéristiques de la diffusion tissulaire 44
2.3.2.3. Paramètres de quantification de la distribution 45
2.3.3. Le métabolisme : biotransformation des médicaments 46
2.3.3.1. Les réactions de phase 1& 2 46
2.3.3.1.1. Les réactions de phase 1 « non synthétique » 46
2.3.3.1.2. Les réactions de phase 2 « synthétique » 47
2.3.4. L'Elimination / Excrétion 48
2.3.4.1. L'élimination rénale 49
2.3.4.1.1. La filtration glomérulaire 50
2.3.4.1.2. La sécrétion tubulaire 50
2.3.4.1.3. La réabsorption tubulaire 51
2.3.4.2. L'élimination biliaire 52
2.3.4.2.1. Le processus d'élimination biliaire 53
2.3.4.2.2. Importance et conséquences cliniques de l'élimination biliaire 54
2.3.4.3. Autres formes d'élimination du médicament 55
3. La Pharmacodynamie 56
3.1. Définition 56
3.2. Principaux paramètres de pharmacodynamie 58
2.2.1. Les trois propriétés importantes 58
3.2.2. Notion de ligand, agoniste et antagoniste 59

3.2.3. Modèle de la loi d'action de masse 61
3.2.4. Notion de puissance et d'efficacité 61
3.2.5. Notion d'additivité et synergie 62
3.3. Méthodes de quantification de l'effet des médicaments 62
3.3.1. En décrivant les effets en fonction du temps 63
3.3.2. En décrivant les effets en fonction de la dose 63
3.3.3. En établissant une relation entre la concentration et l'effet en fonction du temps (PK/PD) 63
3.4. Relations dose-effet 63
3.4.1. Relation dose-effet (*in vivo*) 64
3.4.2. Types de relations dose–effet 65
3.4.2.1. Relation graduelle (continue) 65
3.4.2.2. Relation quantale (tout ou rien) 65
3.4.3. Caractéristiques de la courbe dose–effet 65
3.4.4. Facteurs influençant la relation dose–effet 65
3.4.5. Courbes doses réponse 65
3.5. Mécanismes d'action des médicaments (interaction médicament-récepteur) 66
3.5.1. Principes généraux de l'action des médicaments 66
3.5.2. Cibles des médicaments et spécificité 66
3.5.2.1. Types de spécificité 67
3.5.2.2. Facteurs influençant la spécificité 67
3.5.3. Fixation des médicaments sur une protéine 69
3.5.3.1. Récepteurs couplés aux protéines G 70
3.5.3.2. Récepteurs nucléaires 71
3.5.3.3. Enzymes 71
3.5.3.4. Canaux Ioniques 72
Chapitre III : Principaux groupes de substances actives 73
Introduction 73
1. Les Antibiotiques 74
1.1. Définition et origine des antibiotiques 74
1.2. Cibles bactériennes des antibiotiques 74
1.2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne 74
1.2.1. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique 75
1.2.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs 75
1.2.4. Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques (sulfamides) 76
1.2.5. Antibiotiques anti-anaérobies 76
1.3. Conditions d'une efficacité de l'antibiotique 76
1.4. Mode d'action des antibiotiques 76

1.4.1. Toxicité sélective 77
1.4.2. Inhibition compétitive 77
1.5. Critères de classification des antibiotiques 78
1.5.1. Selon le mécanisme d'action 78
1.5.2. Selon l'origine 78
1.5.3. Selon le spectre d'activité 78
1.5.4. Selon la structure chimique 78
1.6. Paramètres pharmacodynamiques 79
1.6.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI) 79
1.6.2. Concentration minimale bactéricide (CMB) 79
1.6.3. Pic sérique 79
1.6.4. Surface sous la courbe (ou aire sous la courbe [AUC]) 79
1.6.5. Temps d'exposition 79
1.6.6. Effet postantibiotique 80
1.6.7. Synergie ou antagonisme 80
1.7. Mécanismes de résistance aux antibiotiques 80
1.7.1. Inactivation de l'antibiotique 81
1.7.2. Diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible 81
1.7.3. Modification de la cible 81
2. Les Antiseptiques 82
2.1. Définition 82
2.2. Critères de choix d'un antiseptique 82
2.3. Mode et sites d'action des antiseptiques 82
2.3.1. Altération de la paroi bactérienne 83
2.3.2. Altération de la membrane cytoplasmique 83
2.3.3. Inhibition des enzymes métaboliques 83
2.3.4. Dénaturation des protéines 83
2.3.5. Oxydation des composants cellulaires 83
2.3.6. Sites d'action des antiseptiques 83
2.4. Classification des antiseptiques 84
2.4.1. Classification par famille chimique (la plus courante) 84
2.4.2. Classification selon le spectre d'action 85
2.4.3. Autres critères de classification 85
2.5. Spectre d'action 85
2.6. Résistance aux antiseptiques et désinfectants 86
2.6.1. Résistance naturelle (intrinsèque) 86
2.6.1.1. Résistance intrinsèque bactérienne 86
2.6.1.2. Résistance intrinsèque des virus 87

2.6.2. Résistance acquise 87
3. Les Hormones 88
3.1. Définition 88
3.2. Classification des hormones 89
3.2.1. Classification selon la nature chimique 89
3.2.1.1. Hormones dérivées des acides aminés 89
3.2.1.2. Hormones peptidiques et protéiques 89
3.2.1.3. Hormones stéroïdiennes 90
3.2.2. Classification selon la solubilité 90
3.2.3. Classification selon le mode d'action 90
3.3. Propriétés du récepteur hormonal 91
3.3.1. Transduction du signal hormonal 92
3.4. Dénomination des médiateurs 93
3.5. Action des hormones hypothalamo-hypophysaires 93
3.5.1. Action des hormones hypothalamiques 93
3.5.2. Action des hormones posthypophysaires 95
3.6. Cas de l'hormone de croissance GH 96
3.6.1. Mode d'action de l'hormone de croissance 96
3.6.2. Récepteur de l'hormone de croissance 97
3.6.3. Formation et devenir du complexe hormone-récepteur 97
3.6.4. L'expression du récepteur et sa régulation 98
3.6.5. Les voies de signalisation de l'hormone de croissance 98
3.7. Traitement par les hormones 98
3.7.1. Traitements par les hormones thyroïdiennes 98
3.7.2. Traitement par les glucocorticoïdes 99
3.7.2.1. Étapes du mécanisme d'action 99
3.7.2.2. Principaux effets pharmacodynamiques 99
3.7.3. Traitement par l'insuline 99
3.7.3.1. Mécanisme d'action 100
3.7.3.2. Effets pharmacodynamiques 100
4. Les Vitamines 101
4.1. Définition 101
4.2. Classification des vitamines 101
4.2.1. Classification selon solubilité 102
4.2.1.1. Vitamines hydrosolubles (B et C) 102
4.2.1.2. Vitamines liposolubles (A, D, E, K) 102
4.2.2. Classification selon leur mécanisme d'action 103
4.3. Rôle physiologique des vitamines 104
4.3.1. Rôle de co-enzymatique (principalement vitamines B) 104

4.3.2. Rôle antioxydant 104
4.3.3. Rôle dans la croissance et le développement 104
4.3.4. Rôle de transport de protons et d'électrons 104
4.3.5. Rôle dans la stabilisation des membranes 105
4.3.6. Rôle d'une fonction de type hormonal 105
4.4. Physiopathologie des carences en vitamines 105
4.5. Mécanismes d'action de la carence en vitamine 106
4.5.1. Réduction de l'apport 106
4.5.2. Malabsorption ou (carence d'origine digestive) 106
4.5.3. Autres mécanismes 107
4.6. Pharmacocinétique des vitamines 107
4.6.1. Absorption 107
4.6.2. Distribution et stockage 108
4.6.3. Métabolisme et excrétion 108
4.6.4. Nouvelles approches galéniques 108
4.7. Cas de la vitamine D (Biosynthèse, Métabolisme et Régulation) 108
4.7.1. Biosynthèse et métabolisme de la vitamine D3 108
4.7.2. Régulation du métabolisme de la vitamine D3 110
5. Les Médiateurs chimiques 111
5.1. Définition 111
5.2. Classification 111
5.2.1. Classification selon la nature chimique 111
5.2.3. Classification selon l'origine 112
5.2.3. Classification fonctionnelle (mode d'action) 112
5.3. Rôles physiologiques et implications pathologiques des médiateurs chimiques 113
5.4. Mécanismes d'action des médiateurs chimiques au sein de l'organisme 116
5.4.1. Étapes clés du mécanisme d'action 116
Références bibliographiques 117
Les ouvrages 119
- **Decosterd LA, Buclin T. (2022).** Introduction à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie. Chêne-Bourg : Médecine & Hygiène. 120

Chapitre I : Généralités

***Plan du chapitre I* :**

I.1. Historique
1.1. Introduction
1.2. Historique de la pharmacologie
1.3. Historique des médicaments
I.2. Généralités sur la pharmacologie
2.1. Définitions & concepts clés de la pharmacologie générale
I.3. Généralités sur les médicaments
3.1. Définition
3.2. L'industrie pharmaceutique
3.3. Composition des médicaments
3.4. Origine des médicaments
3.5. Forme des médicaments
3.6. Classifications des médicaments
3.7. Dénomination des médicaments
3.8. Les médicaments à prescription médicale obligatoire (liste 1, 2/I, II & stupéfiants)

1. Historique

1.1. Introduction

L'avènement de la médecine moderne (ou médecine occidentale) a introduit des approches fondées sur la recherche pour la découverte et la thérapie médicamenteuse, remplaçant les approches basées sur l'expérience de la médecine traditionnelle par des recherches en laboratoire et des essais cliniques. Cela a été rendu possible grâce à l'élargissement et à l'approfondissement constants de notre compréhension de la pathologie (causes et mécanismes des maladies humaines), de la physiologie (fonction et caractéristiques des cibles thérapeutiques) et de la pharmacologie (actions et métabolisme des médicaments).

Avant l'avènement des approches moléculaires et génomiques dans les années 1980, la découverte de médicaments reposait principalement sur une démarche empirique fondée sur la pharmacologie classique. Les composés issus de sources naturelles ou synthétisés par les chimistes médicinaux étaient évalués essentiellement à l'aide de modèles animaux afin d'identifier leurs effets thérapeutiques potentiels. L'efficacité d'un médicament était alors appréciée sur la base de ses réponses pharmacologiques observées, sans connaissance approfondie des cibles moléculaires impliquées dans son mécanisme d'action. Bien que cette approche ait conduit à la mise au point de plusieurs traitements efficaces, elle était également associée à une fréquence élevée d'effets indésirables, parfois sévères, en raison du caractère

souvent non sélectif des molécules. De plus, l'absence d'informations précises sur les mécanismes moléculaires limitait considérablement la capacité des chercheurs à anticiper, expliquer ou prévenir les effets secondaires observés (Pushpakom et al., 2019).

La pharmacologie regroupe l'étude des médicaments, de leur conception à leurs effets biologiques, en passant par leurs mécanismes d'action et leurs applications thérapeutiques. Elle englobe notamment la synthèse des molécules, la signalisation cellulaire, les interactions médicamenteuses, le diagnostic moléculaire et les stratégies antipathogènes. Ces connaissances sont indispensables pour optimiser les traitements, adapter les schémas thérapeutiques aux différents patients et prévoir les interactions pouvant modifier l'efficacité ou la sécurité des médicaments.

À un niveau plus approfondi, la pharmacologie est également l'étude des mécanismes d'action des médicaments à divers niveaux, y compris moléculaire, subcellulaire, cellulaire, organique et systémique (Currie, 2018). Si des substances possèdent des propriétés médicinales, elles sont considérées comme des produits pharmaceutiques.

1.2. Historique de pharmacologie

L'art de soigner apparaît en effet dès la préhistoire tout comme les premiers remèdes à base de plante ou d'animaux. La pratique pharmacologique a évolué et s'est perfectionnée avec le temps grâce aux recherches de savants tels que Hippocrate, Galien et Ibn Sîna.

Pour retracer l'histoire de la pharmacie et des médicaments, il convient de s'intéresser à l'origine de notre société et aux premières pratiques médicales et médicinales réalisées durant la Préhistoire. C'est en effet durant le **Néolithique** (8500 av. J.-C.) et plus particulièrement lors de la sédentarisation que l'art de guérir émerge (Marciniak & Perry, 2023).

La sédentarisation implique en effet un nouveau mode de vie, l'alimentation évolue et les animaux sont élevés à proximité des Hommes. Les maladies dentaires apparaissent ainsi que des maladies infectieuses passant de l'animal à l'être humain comme la tuberculose, la rougeole ou la variole.

La période de **l'Antiquité** se caractérise essentiellement par l'invention de l'écriture à Sumer (environ -3500 av. J.-C.) est à l'origine d'un changement majeur : les remèdes peuvent se retranscrire et se transmettre. Les recettes thérapeutiques et les préconisations de soin sont alors inscrites sur des tablettes d'argile à l'aide d'une écriture cunéiforme. Parallèlement, les remèdes, potions, pommades et autres cataplasmes font alors l'objet de recueils et de codifications. En effet, le **Papyrus Ebers** (c. 1550 av. J.-C.) énumère des centaines de remèdes, montrant une approche systématique précoce : *"Pour chasser les maux de tête... feuilles de saule broyées."* Le saule contient de la salicine, précurseur de l'aspirine.

Claude Galien (131-200) cherche le premier à déterminer les bases théoriques de l'utilisation des médicaments. A part égale avec la pratique, la théorie qui permet d'interpréter les observations et les résultats expérimentaux doit conduire à une utilisation rationnelle des médicaments.

Le Moyen-âge est marqué par certaines maladies comme la peste, la lèpre, le typhus, la variole ou encore le paludisme. La médecine doit alors évoluer parallèlement.

Ibn Sîna est considéré comme le père de la médecine moderne. Les contributions de Ibn Sîna dans le domaine de la pharmacologie et des sciences pharmaceutiques dans le ***Canon de la médecine*** (années 1020) est bien plus qu'un simple livre : c'est le symbole de la transmission, de la systématisation et de l'élaboration du savoir médical antique vers le monde médiéval et moderne. Il comprend l'introduction systématique de l'expérimentation et de la quantification en pharmacologie et dans l'étude de la physiologie, la liste détaillée de près de 800 substances médicinales (végétales, minérales, animales), avec leurs propriétés, leurs dosages et leurs modes d'administration. L'introduction de la pharmacologie clinique, de la médecine expérimentale de la médecine basée sur les preuves, des essais cliniques, des essais cliniques randomisés.

Des tests d'efficacité, l'utilisation expérimentale et les essais thérapeutiques, un guide pratique précis d'expérimentation au cours du processus qui consiste à découvrir de nouvelles substances chimiques et à prouver leur efficacité thérapeutique et la première description minutieuse des maladies.

Le ***Canon*** énonce ci-après des règles et des principes pour tester l'efficacité des nouvelles substances et médicaments qui forment toujours la base de la pharmacologie clinique et des essais cliniques modernes :

1. Le médicament doit être exempt (libre) de toute pollution étrangère accidentelle ;
2. Il doit être utilisé sur une maladie unique et non une association de plusieurs maladies ;
3. Le médicament doit être testé avec deux types contraires de maladies, parce qu'un médicament guérit parfois une maladie par ses qualités intrinsèques et parfois par pur hasard ;
4. La qualité du médicament doit correspondre à la force de la maladie.
5. Le temps d'action doit être observé, afin de ne pas confondre l'action propre du médicament et un effet accidentel ;
6. L'effet attendu du médicament doit se produire constamment ou dans de nombreux cas, car dans le cas contraire, il faut considérer qu'il s'agit d'un effet accidentel ;

7. L'expérimentation doit être réalisée sur l'homme, si un médicament est expérimenté sur un lion ou un cheval, on ne peut tirer de cet essai aucune conclusion que son effet sur l'homme.

L'inefficacité des remèdes au Moyen-âge laisse place à **l'alchimie** héritée du monde arabe, mélange de chimie et de croyances spirituelles. C'est lors de la Renaissance que l'alchimie prend son importance notamment avec **Paracelse** (1493-1541).

A contrecourant du galénisme qu'il juge inefficace, il contribuera à simplifier les procédés pharmacologiques et à supprimer bon nombre de remèdes inefficaces. Paracelse introduit le concept de **dose** et de spécificité chimique. Début de l'étude scientifique des poisons. Il pose par la suite un principe fondateur : *"Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison."* Ceci établit le fondement de la toxicologie moderne.

Van Halmont (1577-1644) prendra sa suite afin de clôturer l'alchimie et de laisser place à la chimie scientifique.

Johan Jakob Wepfer (1620-1695) utilisa l'expérimentation animale avec comme objectif premier le contrôle de la véracité des affirmations concernant les effets pharmacologiques ou toxicologiques de certaines substances.

Rudolf Buchheim (1820-1879) fonda en 1847 à Dorpat en Estonie (actuellement ville de Tartu) le premier institut universitaire de pharmacologie affirmant ainsi l'indépendance de la pharmacologie en tant que science.

L'isolement des principes actifs et la naissance de la pharmacologie expérimentale : c'est le passage des extraits bruts aux molécules pures. Développement des premières méthodes expérimentales.

Friedrich Sertürner (1805) isole la **morphine** de l'opium : *"Je nomme ce principe morphium* (Travaux originaux dans *Annalen der Physik*). C'est la naissance de la chimie des alcaloïdes.

Claude Bernard (1856) utilise des expériences contrôlées pour élucider le mécanisme d'action du **curare** : Il démontre qu'il agit au niveau de la jonction neuromusculaire sans affecter le nerf ou le muscle, établissant la **pharmacologie des sites d'action**.

L'ère de la chimiothérapie et des récepteurs : Idée du "magic bullet" (cible thérapeutique spécifique). Conceptualisation des récepteurs.

Paul Ehrlich (1913) invente la **salvarsan** contre la syphilis et formalise la théorie des récepteurs : *"Corpora non agunt nisi fixata* [Les substances n'agissent que si elles sont fixées]."

(Travaux dans *Proceedings of the Royal Society*). Il pose les bases de la chimiothérapie et de la relation structure-activité.

John N. Langley (1905) postule l'existence de "substances réceptives" pour expliquer l'action de la nicotine et du curare : *"...il doit y avoir une 'substance réceptive'... avec laquelle toutes deux [nicotine et curare] peuvent se combiner."* (*Journal of Physiology*).

La période des années 1930-1950 est caractérisée par la découverte des médicaments anti-infectieux. Développement des méthodes biochimiques et de la notion de deuxième messager.

Gerhard Domagk (1935) démontre l'efficacité du **prontosil**, premier sulfamidé : *"Une chimiothérapie efficace des infections à streptocoques chez la souris et le lapin est possible."* (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*). Ceci ouvre l'ère des antibactériens de synthèse.

Earl W. Sutherland (1971, pour travaux des années 1950-60) découvre l'**AMP cyclique (AMPc)** comme **deuxième messager** de l'adrénaline : *"Le concept de 'deuxième messager' semblait fournir une explication raisonnable..."* (Prix Nobel Lecture). Il fonde la pharmacologie du signal intracellulaire.

La naissance de pharmacologie quantitative et biotechnologies durant les 1960 à1980 : par la modélisation mathématique de l'action des médicaments (relation dose-réponse, pharmacocinétique). Apparition des premiers médicaments issus du génie génétique.

Sir James W. Black (1964) applique la rationalisation pharmacologique pour développer le **propranolol** (bêta-bloquant) : *"L'idée était de trouver un agent qui bloquerait les récepteurs cardiaques aux catécholamines..."* (*Journal of Pharmacy and Pharmacology*). C'est un exemple précoce de conception rationnelle de médicament.

Robert F. Furchgott (1980) découvre le Facteur Relaxant Dérivé de l'Endothélium (EDRF), identifié plus tard comme le monoxyde d'azote (NO) : *"Ces résultats suggèrent que la relaxation dépend de l'activation d'un récepteur musculaire par la substance libérée [EDRF]..."* (*Nature*). Cette découverte révolutionne la pharmacologie vasculaire et la neurotransmission.

L'ère génomique et la médecine personnalisée : Clonage de récepteurs, pharmacogénétique, thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinases), immunothérapies.

Brian K. Kobilka et Robert J. Lefkowitz (2012, pour travaux des années 1980-2000s) pour le clonage et l'étude des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) : *"Le clonage du gène du récepteur β2-adrénergique... a ouvert la voie à la compréhension moléculaire de la

superfamille des RCPG."* (Prix Nobel Lecture). Ceci a permis la conception de médicaments plus précis.

Hunter et al. (2005) montrent l'efficacité du **imatinib** (inhibiteur de tyrosine kinase) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : *"L'imatinib induit des réponses durables chez les patients atteints de GIST avancé métastatique."* (*New England Journal of Medicine*). C'est le paradigme de la thérapie ciblée en oncologie.

Allison et Honjo (2018, pour travaux des années 1990-2000) pour le développement de **l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4, anti-PD-1)** : *"Le blocage de CTLA-4... peut entraîner le rejet de tumeurs préétablies."* (Allison, *Science*, 1996). Cela a changé le pronostic de nombreux cancers.

1.3. Historique des médicaments

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

Le **Papyrus Ebers** décrit l'usage de l'**écorce de saule** contre la fièvre : *"Feuilles de saule broyées... pour soulager les douleurs et la chaleur."*, La salicine, précurseur de l'aspirine, y est identifiée rétrospectivement (Desborough & Keeling, 2017).

La période de renaissance & révolution chimique se caractérise par la transition des remèdes "galéniques" (mélanges complexes) vers des substances chimiques pures, ou le **mercure** est utilisé pour le traitement de la syphilis, introduit par Paracelse.

L'ère des alcaloïdes et de la synthèse : c'est l'isolement des principes actifs des plantes, début de la chimie pharmaceutique. **Morphine (Sertürner, 1805)** : Premier alcaloïde pur isolé. *"Ces cristaux montrent une puissance narcotique supérieure à l'opium brut."* (Sertürner, *Journal der Pharmacie*).

Aspirine (Hoffmann, 1897) : Synthèse de l'acide acétylsalicylique par Bayer. *"Ce dérivé acétylé soulage la douleur sans l'irritation gastrique de l'acide salicylique."* (Dreser, *Archiv der Pharmacie*, 1899). C'est le premier produit pharmaceutique synthétique, il a été commercialisé en 1897. Depuis lors, des progrès incroyables ont été accomplis dans le domaine des médicaments, lesquels permettent de traiter un large éventail de problèmes de santé, notamment des maladies, des troubles mentaux et d'autres pathologies, cette époque est caractérisée par la naissance de l'industrie pharmaceutique (Merck, Bayer, Pfizer). Par la suite la découverte des **vitamines**, des **hormones** (insuline, 1921), des premiers antibiotiques (Pénicilline, Fleming 1928, production industrielle 1940).

À partir des années 1980 le développement des biotechnologies par la production **d'insuline humaine recombinante** (1982), premiers anticorps monoclonaux.

À l'heure actuelle, le marché regorge de milliers de médicaments capables de prévenir, de traiter et d'atténuer des maladies qui auraient été mortelles il y a quelques générations à peine. Dans le même temps, la résistance aux antimicrobiens remet en question l'efficacité de nombreux médicaments d'usage courant et constitue l'une des menaces les plus préoccupantes pour la santé mondiale actuelle.

2. Généralités sur la pharmacologie

2.1. Définitions & concepts clés de la pharmacologie générale

2.2.1. Définition de la pharmacologie

Pharmacologie : Pharmakon = Poison : Science du médicament.

- La pharmacologie se définit comme la science qui étudie les interactions de toutes **substances** et de tous **systèmes biologiques** (=organismes vivants), dans le but d'applications thérapeutiques ou d'une meilleure compréhension de la physiologie normale ou pathologique.
- La pharmacologie est l'étude des médicaments et de leur influence sur les organismes vivants. Il s'agit d'une discipline interdisciplinaire carrefour qui combine des connaissances en biologie, en chimie, en biochimie et en physiologie pour comprendre comment les médicaments agissent sur le corps et comment ils peuvent être utilisés pour traiter les maladies.

Son champ s'élargir considérablement, elle-même se subdivise en sous-spécialités au sein de la discipline générale de la pharmacologie (Reidenberg, 1991 ; Anighoro et al., 2014), suivant l'utilisation des outils d'où :

- ✓ Pharmacologie fondamentale ;
- ✓ Pharmacologie cellulaire ;
- ✓ Pharmacologie moléculaire ;
- ✓ Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments ;
- ✓ Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active ;
- ✓ Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations ;
- ✓ Pharmacogénétique : génome et médicament ;
- ✓ Pharmacologie sociale : société et médicament ;
- ✓ Polypharmacologie.

Chacune de ces sous-spécialités et la pharmacologie comprend deux domaines principaux -la pharmacodynamique et la pharmacocinétique - qui étudient ensemble les interactions entre un

organisme vivant et les substances chimiques affectant les fonctions biochimiques normales ou anormales (Currie, 2018).

2.1.2. Définition de la pharmacocinétique (pharmacokinetics)

La pharmacocinétique (PK) est l'étude de **l'effet de l'organisme sur un médicament**.

Branche de la pharmacologie ayant pour objet l'étude descriptive qualitative et quantitative du devenir des médicaments dans un organisme vivant. La pharmacocinétique s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels après (ou au cours de) son administration.

Elle couvre l'étude des différentes étapes du devenir du médicament (ADME, Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion) en fonction du temps et de la dose administrée. Cette étude de la cinétique du médicament dans le sang, les tissus, les excréta, conduit à la détermination de divers paramètres : demi-vies, volumes de distribution, constantes de résorption, d'élimination, de transfert, clairances et à l'établissement de modèles dits "pharmacocinétiques" pouvant être interprétés mathématiquement et permettant de simuler le devenir du médicament dans différentes conditions d'administration.

L'acronyme utilisé dans toutes les références associées à la pharmacocinétique est **ADME** :

- **A**bsorption : pénétration du médicament dans l'organisme ;
- **D**istribution : là où le médicament va dans l'organisme ;
- **M**étabolisme : la manière dont l'organisme transforme chimiquement le médicament ;
- **E**xcrétion : comment l'organisme élimine le médicament.

2.1.3. Définition de la pharmacodynamie (pharmacodynamy)

Etude de l'ensemble des effets d'un médicament (et d'une manière plus large des xénobiotiques) sur les systèmes biologiques *in vitro* et sur les animaux (analyse de la relation dose-action). Plus précisément, la pharmacodynamique se concentre sur les effets des médicaments sur les systèmes biologiques et aborde spécifiquement les propriétés chimiques ainsi que les effets physiologiques et comportementaux des médicaments résultant de leur interaction avec des cibles moléculaires telles que les protéines réceptrices ou les systèmes enzymatiques, ainsi que leur efficacité thérapeutique et leurs applications cliniques.

En effet, le pharmacologue caractérisera les divers effets pharmacodynamiques du médicament sur un organe, un animal ou chez l'homme : effet hypotenseur, effet vasodilatateur, effet myorelaxant, effet hypocholestérolémiant, effet hypothermisant… Il cherchera aussi à en préciser le mécanisme.

3. Généralités sur les Médicaments

3.1. Définition

Médicament en latin **Médicamentum** = **Drogue**.

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Un médicament est donc une substance qui permet de prévenir, traiter ou de déceler une maladie humaine ou animale. Il peut être utilisé pour combattre des bactéries, soulager une douleur, diminuer un symptôme ou pallier une carence. Le médicament est une substance exogène (xénobiotique) - **Si** elle pénètre dans l'organisme - **Son** devenir ultime est d'être éliminée (Brunton et al., 2023).

3.2. Processus de recherche et développement du médicament

Les processus de développement des nouveaux médicaments ne sont pas encore suffisamment efficaces, car pour chaque 50 000 à 500 000 molécules qui entrent dans les pipelines de Recherche & Développement (R&D), seulement environ 30 à 100 molécules ont réussi à entrer dans la phase d'étude préclinique, 10 molécules sont arrivées dans les essais cliniques et finalement une seule a obtenu l'AMM. On peut facilement conclure que la réussite des molécules-candidates est loin d'être satisfaisante (Wouters et al., 2020).

Le processus de recherche et développement comprend trois grandes phases : la recherche amont, le développement préclinique et le développement clinique (Tableau I.1).

Étape 1 : Phase de découverte ou la recherche amont, phase qui couvre la période allant de l'idée initiale présidant au démarrage du programme de recherche et à la recherche de séries chimiques optimisables jusqu'à la proposition d'un candidat au développement préclinique. Deux types d'approche pharmaceutique peuvent être envisagées dans cette phase : la chimie médicinale conventionnelle basée sur des petites molécules, ou les médicaments biologiques généralement administrés par voie systémique. L'objectif de cette phase est d'identifier, à travers plusieurs étapes de criblage, les molécules les plus prometteuses parmi environ 50 000 à 500 000 composés étudiés.

Étape 2 : Essais Pré-cliniques : Les essais pré-cliniques sont réalisés sur les molécules prometteuses identifiées lors de la R&D. Ils visent à déterminer si une molécule possède un potentiel thérapeutique. Cette phase implique des tests en laboratoire sur des cultures cellulaires

et des modèles animaux afin d'évaluer la toxicité, la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et la pharmacodynamique (effets biologiques). A ce stade, sont également réalisées des études de génotoxicité *in vitro* ou *ex vivo* et de pré-carcinogénèse et les éventuels effets du produit sur la reproduction et le d´développement sont évalués chez le rongeur. Les données recueillies permettent de décider si le produit est suffisamment sûr pour passer à l'évaluation clinique chez l'humain.

Étape 3 : Essais cliniques avec trios phases (Phase I, II, III) : Les essais cliniques sont l'étape au cours de laquelle un nouveau traitement est testé chez l'Homme. Ils se divisent en trois sous-phases distinctes, chacune visant des objectifs précis.

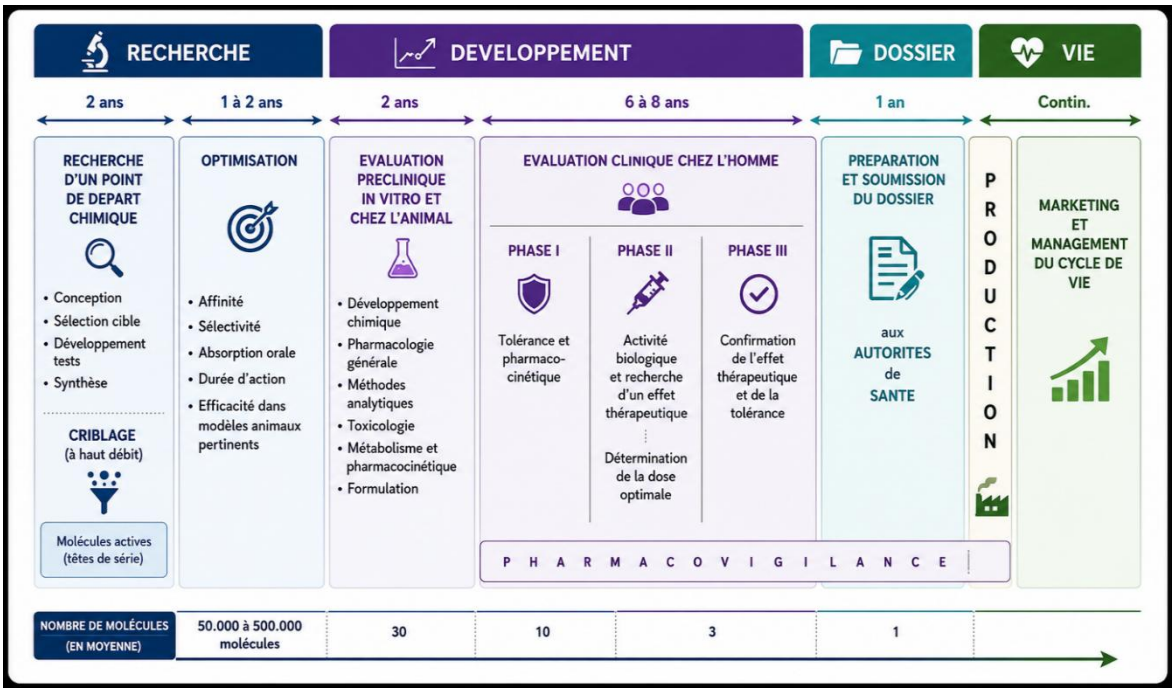
Phase I : Pharmacologie humaine : La phase I marque le premier essai sur des humains, en général un petit groupe de volontaires ou de patients en bonne santé (20 à 80 individus). Cette phase a pour objectif principal d'évaluer la sécurité du traitement, sa tolérance et son comportement dans l'organisme (pharmacocinétique et pharmacodynamique). On y mesure également les effets secondaires potentiels et la dose maximale tolérée.

Phase II : Thérapeutique exploratoire : Durant la phase II, le nombre de participants est augmenté (environ 100 à 500 patients) et le groupe est composé de patients atteints de la maladie ou de l'affection que le médicament est censé traiter. Cette phase vise à collecter des données préliminaires sur l'efficacité du médicament tout en continuant d'évaluer sa sécurité. Les chercheurs déterminent également la dose optimale à administrer pour maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les risques. Elle se divise en deux phases : la phase IIa (études pharmacocinétiques) et la phase IIb (vérification de l'efficacité thérapeutique).

Phase III : Confirmation thérapeutique : Cette phase implique un grand groupe de patients, de plusieurs centaines jusqu'à plusieurs milliers de patients. Elle a pour but de confirmer l'efficacité du médicament, de le comparer au traitement de référence (s'il existe) ou à un placebo (si aucune thérapie n'existe), de surveiller ses effets secondaires et de recueillir des informations complètes sur sa sécurité. Elle vise à confirmer le rapport bénéfice/risque du médicament. Les résultats de la phase III sont déterminants pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Selon les données accumulées par plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques (Brown, 2007), près d'une cinquantaine de programmes de recherche sont statistiquement nécessaires pour mettre sur le marché un seul médicament.

Tableau I.1. Contenu et durée des différentes phases de recherche et développement du médicament modifier d'après Scatton, (2009).



3.2.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique qui recherche, développe, produit et commercialise des médicaments à usage humain et vétérinaire. C'est une industrie à hautes barrières à l'entrée, fortement réglementée et globalisée.

La recherche et du développement dans l'industrie pharmaceutique qui ne cesse de croitre en affichant de plus de **800 M €** en moyenne pour chaque nouvelle entités chimique (NCE) qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le marché pharmaceutique mondial est l'un des plus grands secteurs économiques mondiaux. En effet, il est estimé à environ **1600** milliards de dollars US en **2024**, où l'Amérique du Nord**,** leader incontesté avec près de **50%** du marché mondial (environ 800 milliards de dollars), porté par les États-Unis où les prix des médicaments sont les plus élevés au monde. Le marché mondial devrait connaître une croissance significative pour atteindre **3 033,21** milliards de dollars US d'ici **2034**. Néanmoins, l'industrie vit une transformation profonde :

- Passage du chimique au biologique (thérapies géniques, cellules souches) ;
- Recentrage sur les maladies complexes (cancer, Alzheimer, maladies rares) ;
- Élargissement du périmètre vers la prévention et le bien-être ;
- Pression accrue des payeurs (États, assureurs) sur la valeur thérapeutique réelle.

3.2.2. Facteurs de croissance

- **Maladies chroniques :** L'augmentation des maladies chroniques comme le cancer et le diabète crée une demande accrue de traitements.
- **Médicaments à succès :** Le succès de médicaments "blockbusters", en particulier ceux pour la perte de poids (antagonistes des récepteurs GLP-1) et l'oncologie, stimule la croissance.
- **Innovation :** L'innovation continue dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies contribue à la croissance du marché.

3.2.3. Médicament original et générique

Un médicament original est le médicament de référence, mis au point par un laboratoire, tandis qu'un générique est une copie qui contient le même principe actif à la même dose, mais peut avoir une forme, une couleur ou des excipients différents. Les deux sont de qualité, sûrs et efficaces, mais le générique est généralement moins cher et commercialisé après l'expiration du brevet de l'original. Les médicaments génériques existent dans la quasi-totalité des pays industrialisés comme ceux en voie de développement. Leur apparition est liée à l'expiration des brevets des médicaments communément prescrits à la fin des années 1980.

L’élaboration un médicament est un processus long et coûteux dont les étapes sont résumées sur la figure I.1 et détaillées ci-après. Les médicaments génériques peuvent être commercialisés à partir du moment où le médicament d'origine n'est plus protégé par des brevets ni par un autre titre de propriété intellectuelle. En effet, lors de sa mise sur le marché, un médicament est protégé pour une durée de 20 ans par un brevet d’exploitation. Pendant cette période, l’entreprise pharmaceutique est la seule à pouvoir commercialiser le médicament. Mais au-delà de ce délai, le brevet tombe dans le domaine public et d’autres entreprises pharmaceutiques peuvent alors fabriquer ce médicament et le commercialiser. On parle alors de médicament générique (OMS, 2023).

L’Algérie est en train de se positionner comme un acteur incontournable dans le secteur pharmaceutique en Afrique, avec des initiatives ambitieuses visant à développer l’industrie locale et à réduire sa dépendance aux importations**.** En 2025, l’Algérie représentera 30 % de la production pharmaceutique du continent. Le pays dispose de plus de 200 unités de production couvrant désormais environ 80 % de ses besoins nationaux en médicaments génériques.

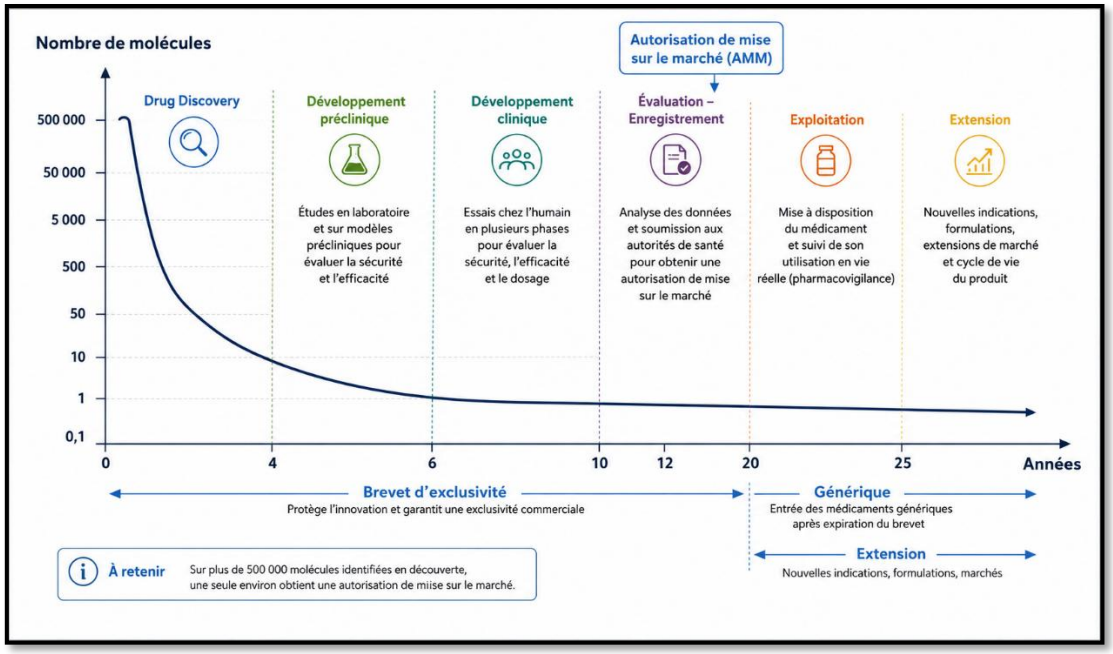


Figure I.1. Les différentes étapes de la vie d'un médicament (original/générique).

3.3. Composition des médicaments

Un médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients.

3.3.1. Le principe actif : est une substance chimique ou naturelle responsable des propriétés curatives ou préventives du médicament. Il peut également permettre d'établir un diagnostic. Actuellement il existe plus de **7 000 p**rincipes **a**ctifs (**PA**). Ces PA, de nature très variée, issus pour beaucoup de la synthèse chimique, sont produits à plus de 100 000 tonnes par an (Brunton et al., 2023).

3.3.2. Les excipients : sont également des substances chimiques ou naturelles mais n'ont aucun bénéfice curatif ou préventif. La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume, une consistance, un goût ou encore une couleur avec une présentation utilisable par le malade et permettre son identification, et facilite également l'utilisation du médicament (Figure I.2).

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

- **Intermèdes** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- **Colorants :** substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **Édulcorants** ou **correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (Tableau I.2).

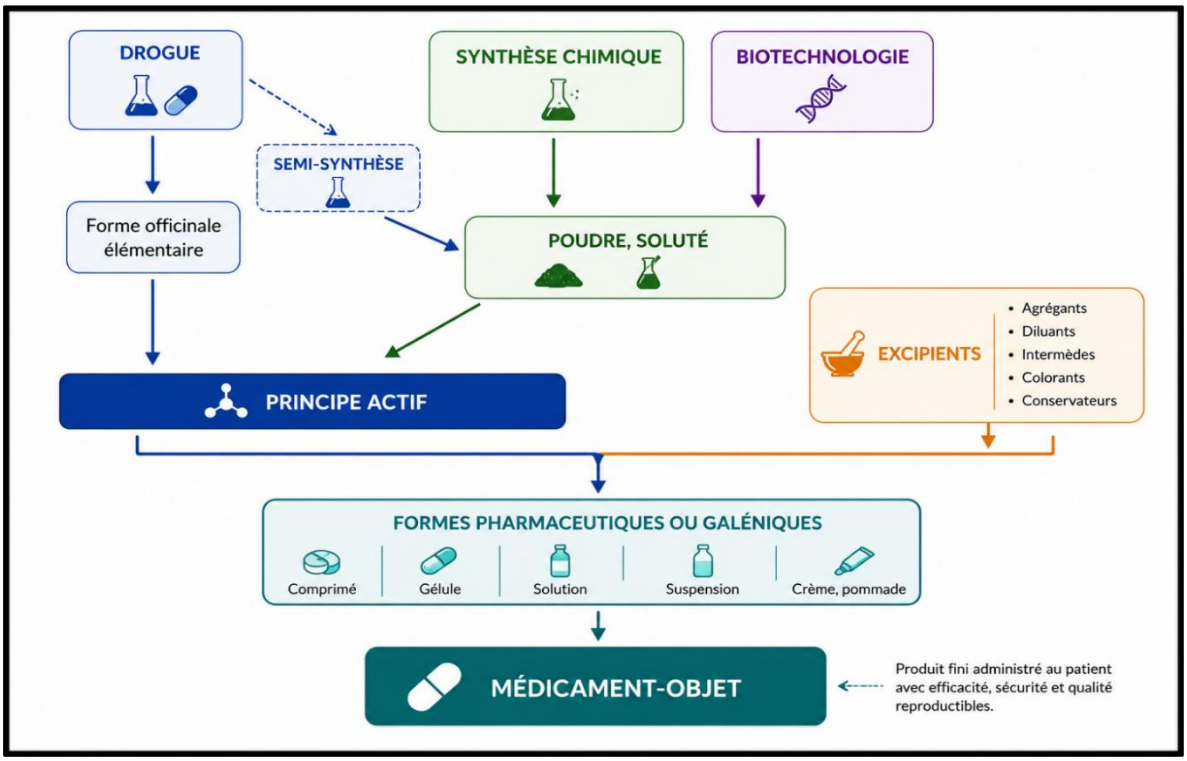


Figure I.2. Composition, origine et formes du médicament.

3.3.3. Autres éléments possibles

- **Adjuvants** : renforcent l'efficacité (surtout dans les vaccins)
- **Enrobage** : protège le principe actif ou facilite l'ingestion
- **Agents de libération modifiée** : permettent une diffusion progressive du médicament

Tableau I.2. Rôle et exemple des excipients selon leur fonction.

Fonction	Rôle exact	Exemple courant
Diluant / Charge	Donne du volume au comprimé (car le principe actif est souvent microscopique).	Amidon de maïs, Cellulose, Lactose (attention aux intolérants).
Liant	Maintient la poudre du comprimé agglomérée.	Gélatine, Povidone.
Désintégrant	Permet au comprimé de se casser dans l'estomac pour libérer le principe actif.	Amidon glycolate de sodium.
Lubrifiant	Empêche la poudre de coller aux machines lors de la fabrication.	**Stéarate de magnésium**.
Colorant	Donne une couleur à la gélule ou au sirop (pour identifier ou rassurer).	Oxyde de fer rouge, **Titane** (blanc).
Conservateur	Empêche les microbes ou champignons de pousser (surtout dans les sirops).	Benzoate de sodium, Parabènes.
Édulcorant	Sucré pour rendre le médicament moins amer (surtout pour les enfants).	Aspartame, Saccharose (sucre).
Arôme	Donne un goût agréable (fraise, orange).	Arôme synthétique.
Solvant	Dissout le principe actif (dans les sirops ou les perfusions).	Eau purifiée, Huile végétale.

3.4. Origine des médicaments

Les principes actifs sources de nouveaux médicaments tirent leur origine du monde minéral, végétal ou animal, ou sont obtenus par voie synthétique, biologique ou biotechnologique. Les médicaments peuvent être d'origines diverses :

1. Médicaments d'origine minérale ;
2. Médicaments d'origine végétale ;
3. Médicaments d'origine animale ;
4. Médicaments d'origine synthétique ;
5. Médicaments d'origine biologique et biotechnologique.

3.4.1. Naturelle

Les médicaments appartiennent aux trois règnes : végétale, animale et minérale :

- **Médicament d'origine végétale :** leur utilisation en thérapie (phytothérapie) est très ancienne. Il est possible d'utiliser les plantes entières (tisanes) ou les produits d'extraction qu'elles fournissent (huiles essentielles). Les plantes médicinales servent en outre de matière première pour l'extraction de principes actifs par les méthodes de la chimie extractive : alcaloïdes (quinine, Morphine et ergotamine), hétérosides (Digitaline).
- **Médicament d'origine animale :** sang et plasmas humains, sérums thérapeutiques humains ou animaux. L'opothérapie est réduite aujourd'hui aux extraits de foie ou de thyroïde. Mais les organes animaux servent à préparer des hormones (insuline), un anticoagulant (l'héparine extrait des poumons), ou des enzymes (pepsine, α-chymotrypsine, trypsine, hyaluronidase...), couramment utilisés en thérapeutique.
- **Médicament d'origine minérale :** Si le règne minéral représente une part assez restreinte de la pharmacopée (sels de lithium pour certains troubles psychiatriques), l'utilisation de certains minéraux en pharmacie se justifie, puisque de nombreux éléments sont essentiels pour le maintien de l'équilibre ionique et de la vie cellulaire (cuivre, zinc, magnésium… en tant que coenzymes de nombreux systèmes enzymatiques), ils sont utilisés comme principes actifs ou excipients. En thérapeutique, l'utilisation des sels d'or et de mercure est devenue anecdotique en raison de la toxicité de ces métaux, mais certains composés sont toujours employés.

3.4.2. Synthétique ou artificielle

De très nombreux médicaments sont obtenus par synthèse chimique, ils ont le même effet de la molécule naturelle lors de la fixation sur des récepteurs spécifiques, ex: Sulfamides, Chloramphénicol.

3.4.3. Semi artificielle ou semi synthétique

Une substance naturelle inactive peut être modifié au laboratoire et transformée en médicament dont l'assemblement et la modification seront assurés par des moyens chimiques. C'est ainsi qu'une série de pénicillines hemi-synthétiques ont été obtenues à partir de l'acide amino-6-pénicillinique, lui-même retire des cultures du *pénicillium*.

Les médicaments de dernière génération sont les médicaments biologiques, vaste catégorie dans laquelle on trouve plusieurs types de produits pharmaceutiques : ***immunologiques*** (dont vaccins) ; ***dérivés du sang*** et du plasma humain : immunoglobulines, albumine ; ***biomédicaments*** ou ***biosimilaires*** : anticorps monoclonaux, thérapie cellulaire, thérapie tissulaire, thérapie génique.

3.5. Forme des médicaments

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique ou forme médicamenteuse), faisant référence à la pharmacie galénique, science qui définit la façon de fabriquer un médicament, elle est nommée en hommage au médecin grec Galien. Elle doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque du principe actif (dosage précis, bonne conservation).

La forme pharmaceutique est choisie en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant). Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques (Tableau I.3). Les plus usuelles sont les formes :

- **Orales** administrées par la bouche,
- **Injectables** administrées par injection,
- **Dermiques** appliquées sur la peau,
- **Inhalées** administrées par aérosols,
- **Rectales** introduites par le rectum.

Tableau I.3. Mode d'administration et formes galéniques.

Mode d'administration	Formes galéniques
Orale	Comprimés, Gélules, Sirops, Gouttes, Suspensions Buvables.
Locale (cutanée)	Pommades, Crèmes, Gels, Solutions, Poudres, Patchs.
Nasale, oculaire et auriculaire	Solutions Nasales, Solutions Auriculaires, Collyres.
Rectale	Suppositoires, Lavements.
Vaginale	Ovules, Capsules, Comprimés.
Injectable	Solutions en ampoule ou en seringue pré-remplie, Lyophilisats et solvant, Solutions pour perfusion lente.
Inhalée	Aérosols munis d'une valve doseuse, Dispositifs à poudre.

3.5.1. Les formes orales : Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques (solide & liquide).

1. **Le comprimé** : Il est obtenu par compression de poudre, principes actifs + excipients, liants, désagrégeants, éventuels enrobages.

2. **La gélule :** Elle est constituée de deux enveloppes de gélatine emboitées qui renferment une poudre. Elle doit toujours être avalée avec de l'eau car elle risque sinon de se coller dans l'œsophage.
3. **Les formes liquides :** Principe actif dissous dans un solvant (eau, alcool)+ sucres /édulcorants, arômes, conservateurs. Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants (sirops, solutions….), car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids.

3.5.2. Les formes injectables : Principe actif en solution stérile dans un solvant (souvent de l'eau pour préparations injectables) + éventuels stabilisants. Les médicaments administrés par voie injectable se présentent sous forme d'implants solides ou de liquides pour injections :

- Intraveineuses ;
- Intramusculaires ;
- Sous-cutanées.

3.5.3. Les formes dermiques ou transdermique : Principe actif dans une base grasse (pommade) ou émulsion (crème) + épaississants, conservateurs. Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau **(voie cutanée)**. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang. Les principales formes pour application cutanée sont les **pommades** (préparations grasses), les **crèmes** (moins grasses), les **gels** (non gras, limpides), les solutions et les poudres.

Le **patch**, qui se colle sur la peau, est un dispositif transdermique qui permet à la substance du médicament de traverser lentement et régulièrement la peau avant de passer dans le sang.

3.5.4. Les formes médicamenteuses passant au travers des muqueuses : On distingue plusieurs voies d'administration des médicaments à faire passer à travers les muqueuses :

- **Voie perlinguale**, qui consiste à laisser fondre le médicament sous la langue tels que certains comprimés ou solutions (sous forme de poudre notamment), *ex*: **Trinitrine** (crise d'angor), certains dérivés de morphine.
- **Voie nasale**. Ces médicaments sont à mettre dans le nez : solutions, poudre, pommades, crèmes, ex : antimigraineux (triptans en spray);
- **Voie pulmonaire**, telle que l'inhalation, ex : (bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés) ;
- **Voie rectale** comme les suppositoires, certains liquides ou mousses spécifiques, ex : les anti-inflammatoires pour rectocolite ;
- **Voie vaginale :** ovules, comprimés ou gélules passant par la muqueuse vaginale, ex : anneau contraceptif libérant des hormones ;

- **Voie oculaire** à mettre dans les yeux : collyres, pommades, crèmes, solutions de lavage, larmes artificielles, etc. ;
- **Voie auriculaire**. Ces médicaments sont à mettre dans le conduit auditif de l'oreille : gouttes auriculaires, pommades, crèmes.

3.6. Classifications des médicaments

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

3.6.1. Classification selon l'origine du principe actif : La première des classifications qu'on peut retenir est celle basée sur l'origine du principe actif du médicament.

- **Naturels** → extraits de plantes, animaux ou minéraux (ex : morphine, insuline animale).
- **Synthétiques** → produits par synthèse chimique (ex : aspirine).
- **Biotechnologiques** → produits par génie génétique (ex : insuline recombinante).

3.6.2. Selon la composition chimique : Les médicaments sont regroupés selon la structure chimique de leur substance active. Exemples :

- **Bêta-lactamines** → pénicillines, céphalosporines.
- **Benzodiazépines** → diazépam, lorazépam.
- **Corticoïdes** → prednisone, dexaméthasone.

Utilité : permet d'identifier les similitudes chimiques et les risques d'allergies croisées.

3.6.3. Selon le mécanisme d'action (pharmacologique) : on classe les médicaments **selon** la façon dont ils agissent sur l'organisme. *Exemples* :

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** → diminuent la tension artérielle (ex : énalapril).
- **Antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine** → antihistaminiques (ex : cétirizine).
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** → antidépresseurs (ex : fluoxétine).

Utilité : aide à comprendre le mode d'action et les interactions médicamenteuses.

3.6.4. Selon l'indication thérapeutique : Cette classification repose sur l'usage clinique ou la maladie traitée, on les classe dans ce cas par spécialités. *Exemples* :

- **Antibiotiques** → infections bactériennes.
- **Antifongique** → contre les champignons
- **Antihypertenseurs** → hypertension artérielle.
- **Antidiabétiques** → diabète.
- **Analgésiques** → douleurs.

3.6.5. Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) : C'est la classification officielle de l'OMS, ou chaque médicament a un code ATC selon :

- L'organe ou système sur lequel il agit (*Ex **A** : Tractus digestif et métabolisme ; **B** : Sang et organes hématopoïétiques ; **C** : Système cardiovasculaire*).
- Son effet thérapeutique.
- Sa composition chimique.

3.6.6. Classification par statut légal : les médicaments sur ordonnance

- Liste I : Médicaments à prescription médicale obligatoire
- Liste II : Médicaments à prescription médicale facultative
- Stupéfiants : Substances contrôlées (morphine, méthadone...)
- Psychotropes : Réglementation spécifique.

3.7. Dénomination des médicaments

Un même médicament possède plusieurs dénominations, chacune ayant un objectif précis : la recherche, la propriété intellectuelle, la réglementation ou la communication. Cela permet d'éviter les confusions entre la substance active et les différentes marques sous lesquelles elle est vendue. Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

3.7.1. La dénomination scientifique ou chimique : C'est la description scientifique exacte de la structure moléculaire de la substance active, utilisé principalement en recherche et développement qui doit suive la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne, décrit la structure atomique selon les règles de l'IUPAC. Ex : (RS)-2-(4-isobutylphenyl) propanoic acid, N-(4-hydroxyphenyl) acetamide, Acide acétyl salicylique.

3.7.2. La Dénomination commune internationale (DCI) : a été instauré en 1950 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour unifier les appellations des médicaments dans tous les pays du monde. C'est le nom utilisé par les professionnels de santé dans les publications scientifiques, les ordonnances hospitalières et pour les médicaments génériques.

Les DCI identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques permettant ainsi de garantir une identification unique et standardisée de la molécule dans le monde entier.

La DCI obéit à une syntaxe précise et rigoureuse, désignant le nom scientifique d'un médicament correspondant au principe actif qui le compose (Un nom simple et utilisable dans

tous les pays -proposition de l'OMS- Ex : Aspirine. La liste des DCI compte environ **10000** noms, et **120** à **150** nouvelles DCI s'y rajoute chaque année.

3.7.3. La dénomination commerciale, spéciale ou nom de la marque : (Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabriquant (Tableau I.4). Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules ou en minuscules. Ex : Doliprane®. Le nom DCI doit figurer obligatoirement en dessous du nom commercial.

Doliprane est le nom de marque tandis que paracétamol est le nom du principe actif contenu dans Doliprane. C'est un médicament est indiqué en cas de fièvre, de douleurs (Figure I.3). Ainsi, un même médicament a un seul nom DCI, mais peut avoir plusieurs noms commerciaux.

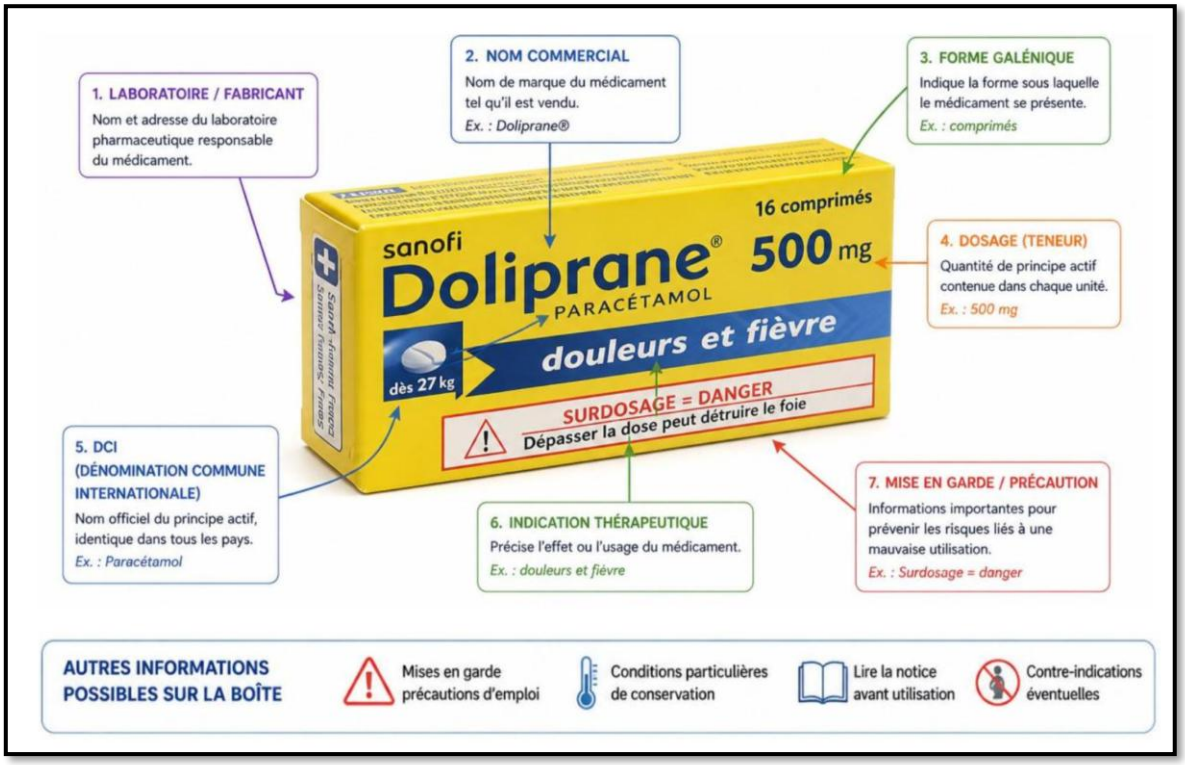


Figure I.3. Les informations sur une boite du médicament « Paracétamol » : Doliprane®.

La DCI de quelques médicaments courants

Voici quelques exemples de Dénominations Communes Internationales (DCI) de médicaments courants, avec leurs noms commerciaux les plus connus :

Tableau I.4. La DCI de quelques médicaments courants.

DCI	Noms de marque
PARACETAMOL	Doliprane, Efferalgan, Dafalgan, Efféralganodis, Dolitabs, Géluprane, Dolko, Claradol...
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE	Aspégic, Aspirine UPSA, Aspirine du Rhône, Aspro, Kardegic, Aspirine pH8, Aspirine, Aspirisucre, Catalgine, Claragine, Cardiosolupsan…
IBUPROFENE	Nurofen, Advil, Upfen, Intralgis, Nureflex, Spedifen, Cliptol, Ibutop...
PHLOROGLUCINOL	Spasfon-lyoc, Spassirex Gé
ECONAZOLE	Pevaryl, Mycoapaisyl, Dermazol Gé…
DICLOFENAC	Flector, Voltarène, Voltarène Emulgel, Xenid Gé, Voldal Gé…
HEXAMIDINE	Héxomédine, Désomédine, Hexaseptine…
LACTULOSE	Duphalac, Laxaron
ACIDE NIFLUMIQUE	Nifluril, Niflugel, Flunir
PHOLCODINE	Humex Pholcodine, Biocalyptol, Pharmakod, Rhinathiol Pholcodine,

3.8. Les médicaments à prescription médicale obligatoire (liste 1, 2/I, II & stupéfiants)

Les médicaments présentant des difficultés d'emploi ou des risques en cas d'utilisation inappropriée ou en raison contre-indications, de leurs propriétés addictives ou de leurs potentiels effets secondaires ne peuvent être obtenus, selon les cas, que sur prescription d'un médecin, d'un dentiste ou d'une sage-femme. Ils sont dits médicaments à prescription médicale obligatoire (sur présentation d'une ordonnance). Ils sont classés en différentes catégories en fonction de leurs modalités de prescription et de vente.

3.8.1. Les médicaments de la liste 1 (I) ***:*** sont ceux ayant le risque le plus élevé. Pour cette raison, ils ne peuvent être délivrés qu'une seule fois par le pharmacien, à l'exception d'un renouvellement mentionné par le médecin. Ils sont identifiés par un cadre rouge sur la boîte.

3.8.2. Les médicaments de la liste 2 (II) : peuvent quant à eux être renouvelés 1 fois dans les 6 mois qui suivent la première délivrance même sans la mention « A renouveler ». La durée maximale de traitement est de 12 mois. On les reconnait par leur cadre vert sur la boîte.

3.8.3. Les médicaments stupéfiants : Une autre liste existe également et regroupe les médicaments stupéfiants. Une vingtaine de médicaments, dont la morphine et ses dérivés, sont inscrits sur la liste des stupéfiants. Leur délivrance est soumise à des règles très strictes.

3.8.4. Les médicaments à prescription restreinte

Ce terme regroupe cinq catégories de médicaments, appartenant à la liste 1 :

- **Les médicaments réservés à l'usage hospitalier**
- **Les médicaments à prescription hospitalière**
- **Les médicaments à prescription initiale hospitalière**
- **Les médicaments à prescription réservée à certains spécialistes**
- **Les médicaments à surveillance particulière**

Chapitre II : Devenir des médicaments dans l'organisme

Plan du chapitre II

II.1. Aspects qualitatifs et quantitatifs

II.2. Phase de pharmacocinétique

2.1. Introduction

2.2. Notions de base en pharmacocinétique

2.3. Les phases de pharmacocinétique

2.3.1. L'absorption
2.3.2. La distribution
2.3.3. Le métabolisme
2.3.4. L'élimination

II.3. Phase de pharmacodynamie

3.1. Définitions

3.2. Principaux paramètres de pharmacodynamie

3.3. Méthodes de quantification de l'effet des médicaments

3.4. Relations dose-effet

3.5. Mécanismes d'action des médicaments (interaction médicament-récepteur)

1. Aspects qualitatifs et quantitatifs

1.1. Aspects qualitatifs

Ils décrivent la nature des effets et les mécanismes d'action. C'est la pharmacologie descriptive.

La pharmacologie descriptive décrit les effets des médicaments sur les différents systèmes de l'organisme, sans analyse approfondie des mécanismes ou des doses.

1.2. Paramètres de l'aspect qualitatif

1.2.1. Nature de l'effet (Pharmacodynamie qualitative)

- Quels sont les **effets biologiques** observés ? (Ex : baisse de la pression artérielle, contraction d'un muscle, inhibition de la douleur, destruction d'une bactérie).
- Quelle est la **relation structure-activité** ? Comment la structure chimique de la molécule influence-t-elle son activité ?
- Quelle est la **sélectivité d'action** ? Le médicament agit-il sur une cible unique ou sur plusieurs ?

1.2.2. Mécanisme d'action (au niveau moléculaire, cellulaire, physiologique) :

a. **Identification de la cible** : sur quelle(s) molécule(s) de l'organisme le médicament agit-il ?
    - Récepteurs (agonistes/antagonistes)
    - Enzymes (activateurs/inhibiteurs)
    - Canaux ioniques (ouvreurs/fermeurs)
    - Transporteurs
    - ADN/ARN (agents alkylants, inhibiteurs de la transcription)
b. **Cascade d'événements** : Après avoir lié sa cible, quelles sont les conséquences biochimiques et physiologiques ? (Ex : blocage d'un récepteur → inhibition d'une enzyme → modification d'une concentration en messager → effet cellulaire).

1.3. Aspects quantitatifs

Ils mesurent l'intensité et la durée des effets en fonction de la dose ou de la concentration. C'est la pharmacologie mathématique et prédictive.

La pharmacologie mathématique et prédictive : La pharmacologie mathématique et prédictive est une branche de la pharmacologie qui utilise des modèles mathématiques et statistiques pour décrire, analyser et prédire le comportement et les effets des médicaments dans l'organisme. Elle répond à la question : **«** Que va-t-il se passer si l'on administre une certaine dose à un patient donné ? »

1.3.1. Les objectifs

- Décrire quantitativement la **relation dose–concentration–effet**
- **Prédire** l'efficacité et la toxicité d'un médicament
- Optimiser les **schémas posologiques**
- Réduire les essais empiriques
- Aider au **développement du médicament** et à la médecine personnalisée

1.3.2. La phase de pharmacocinétique (Ce que le corps fait au médicament) **:** Elle quantifie le parcours du médicament dans l'organisme.

- ❑ **A** Absorption : Quelle fraction de la dose administrée atteint la circulation sanguine (biodisponibilité) ? À quelle vitesse ?
- ❑ **D** Distribution : Dans quels tissus le médicament se répartit-il ? Quel est son volume de distribution apparent ?
- ❑ **M** Métabolisme : À quelle vitesse est-il transformé (demi-vie) ? Quels sont les métabolites ?
- ❑ **E** Élimination : Par quelles voies et à quelle vitesse est-il excrété (clairance).

1.3.3. Pharmacodynamie quantitative (Ce que le médicament fait au corps) **:** Elle relie la concentration du médicament à l'intensité de l'effet.

1.3.4. La pharmacodynamie quantitative

C'est la branche de la pharmacologie qui mesure de l'action des médicaments. Elle transforme des observations biologiques qualitatives en relations mathématiques prédictives. C'est elle qui permet de passer de la découverte d'une molécule active à son utilisation raisonnée, sûre et efficace chez le patient, en répondant aux trois questions essentielles : quelle dose administrer, à quelle fréquence, et avec quelle marge de sécurité ?

Elle est modélisée par des **courbes sigmoïdes** permettant d'expliquer la relation **:**

Dose /Concentration – Effet.

1.3.4. Les paramètres de la pharmacodynamie quantitative

- **DE50 ou CE50** : Dose (ou Concentration) produisant 50% de l'effet maximal. Mesure de la **puissance**.
- **Effet maximal (Emax)** : L'effet le plus important que le médicament puisse produire, quel que soit l'augmentation de la dose. Mesure de l'**efficacité intrinsèque**.
- **Indice thérapeutique (IT)** = **DL50 / DE50**. Rapport entre la dose toxique (Léthale 50) et la dose efficace (Efficace 50). Mesure de la **marge de sécurité** (plus il est élevé, plus le médicament est sûr).
- **Demi-vie d'action** :

Exemple quantitatif pour l'Atropine **:**

- **DE50** pour induire une mydriase = 0.5 mg chez l'adulte.
- **Dose thérapeutique standard** = 0.5 à 1 mg.
- **Dose toxique** (tachycardie sévère, confusion) > 2-3 mg.
- **Demi-vie d'élimination** = environ 2-4 heures.

2. Phase de pharmacocinétique

2.1. Introduction

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps. Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique sont définies par la modification du sort d'un médicament dans l'organisme par un médicament associé. Les interactions pharmacocinétiques se traduisent par une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du médicament. Ces modifications sont d'importance variable mais peuvent conduire dans les situations extrêmes à une contre-indication d'association (Brunton et al., 2023).

En termes de mécanismes, les interactions cinétiques mettent principalement en jeu les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament, les transporteurs qui déterminent le passage transcellulaire et les récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression des enzymes et des transporteurs.

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'un médicament est liée à l'inhibition d'activité enzymatique et/ou de transport membranaire par un médicament associé qualifié d'inhibiteur. La diminution des concentrations plasmatiques reflète l'activation de récepteurs nucléaires par un médicament inducteur entraînant l'augmentation de l'expression des enzymes métaboliques et des transporteurs.

2.2. Notions de base en pharmacocinétique

Parmi les notions fréquemment utilisées en pharmacocinétique, citons :

2.2.1. La biodisponibilité : désigne la fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement la phase d'absorption. Les études de biodisponibilité évaluent le taux d'absorption d'un médicament en mesurant la concentration maximale du médicament (Cmax) dans la circulation sanguine et le moment auquel cette concentration maximale est observée (Tmax).

La biodisponibilité dépend de 2 phénomènes conjugués :

- **Absorption** : quantité de médicament qui peut passer au travers des membranes.
- **Du métabolisme pré-systémique** aussi appelé **effet de premier passage** (EPP).

2.2.2. La Cmax : Concentration plasmatique maximale d'un médicament après son administration (Concentration maximale).

2.2.3. Temps / Tmax (exprimé en minutes ou heures) au bout duquel est obtenu la concentration plasmatique maximale d'un médicament (Cmax) après son administration (encore appelé temps d'occurrence du pic des concentrations plasmatiques) (Figure II.1).

2.2.4. L'Aire sous la courbe (ASC) (Area Under the Curve, **AUC**) Intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Elle représente l'exposition totale de l'organisme au médicament et permet d'étudier l'étendue de l'absorption (Figure II.1).

2.2.5. Le volume de distribution (**VD** ou volume apparent de distribution) : désigne le volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Ce volume reflète la phase de distribution.

2.2.6. La clairance : représente le volume de sang totalement épuré de la substance, par unité de temps (usuellement exprimée en ml/minute ou en l/h). Il est possible de s'intéresser à la clairance totale de l'organisme, ou bien de la subdiviser par organe : clairance rénale, clairance hépatique… La clairance reflète les phases de métabolisme et d'élimination.

2.2.7. La demi-vie : la demi-vie d'élimination d'une substance correspond au temps nécessaire pour que la concentration sanguine de cette substance diminue de moitié dans sa phase d'élimination. Elle reflète donc les processus d'élimination et de métabolisme. La même notion peut être étendue à la phase d'absorption par exemple. On parlera alors de demi-vie d'absorption, qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance administrée (par voie orale par exemple) soit absorbée vers la circulation sanguine.

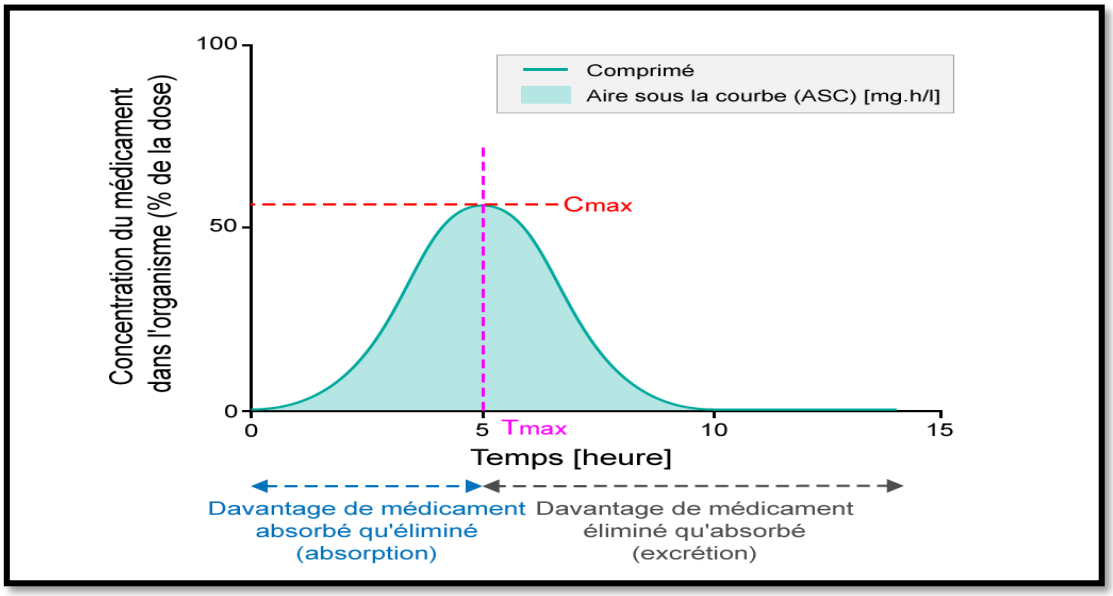


Figure II.1. Présentation des différents paramètres de pharmacocinétique (Cmax, ASC & Tmax).

2.3. Les phases de pharmacocinétique

Le cheminement d'un médicament dans l'organisme suit en général quatre phases : l'absorption (lorsqu'il n'est pas administré par voie intraveineuse ou intra-artérielle), la distribution, la métabolisation et l'élimination qui correspond à la perte irréversible dans le compartiment de mesure, en général le sang.

2.3.1. L'Absorption

En pharmacocinétique, le terme absorption a un sens large car il définit le trajet du médicament du site d'administration à la circulation générale. Par exemple, la phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale correspond au franchissement de la barrière intestinale (« absorption » au sens littéral du terme) et au passage hépatique via la veine porte avant diffusion dans la circulation générale, lors de ce chemin, le médicament subit des réactions de métabolisation, notamment dans les entérocytes et les hépatocytes, qui ont pour conséquences une perte de quantité en principe actif. Ce phénomène est aussi appelé « effet de premier passage » (EPP) ou « effet pré-systémique » (Figure II.2).

L'absorption d'un médicament est définie par la biodisponibilité absolue qui est le rapport des expositions (aire sous la courbe des concentrations sériques ou plasmatiques en fonction du temps, ASC ou AUC en terminologie anglosaxonne) obtenues après administration orale et intraveineuse. La biodisponibilité d'un médicament (F) peut se calculer selon l'équation **:** **F = [dose IV x ASC orale] / [dose orale x ASC IV]**

$$F = \frac{ASC_{Voie\ évaluée}}{ASC_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{Voie\ évaluée}}$$

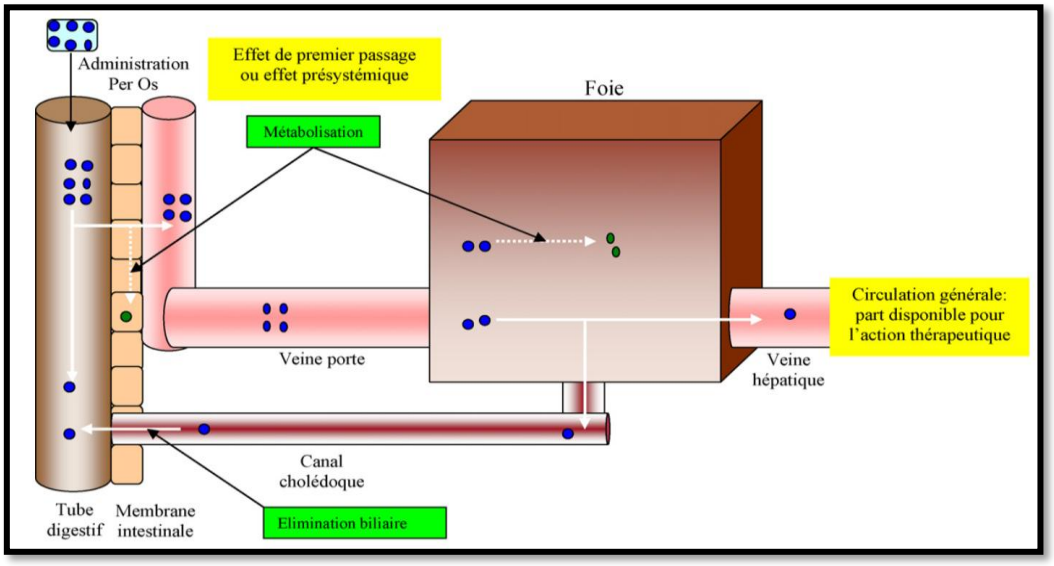


Figure II.2. Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale.

L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques. Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule.

Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments à savoir :

- **Du métabolisme pré-systémique** aussi appelé **effet de premier passage** (EPP) : c'est la fraction de médicament qui va être dégradé avant même d'arriver dans la circulation générale. En effet, un médicament absorbé subit une transformation plus ou moins importante avant son arrivée dans la circulation générale. Le métabolisme pré-systémique se produit au niveau des **entérocytes** et / ou des **hépatocytes** qui contiennent des enzymes ayant la capacité de dégrader les PA.
- **La résorption** : qui est le passage du principe actif dans la circulation, et les effets de premier passage qui sont les étapes de dégradation du principe actif avant de rejoindre cette circulation sanguine.

2.3.1.1. Paramètres expliquent la variabilité de l'absorption

- **La solubilité :** La solubilité est définie comme la quantité d'une substance pouvant être dissoute dans un volume spécifié d'un solvant à une température donnée (Alsenz, & Kansy, 2007). La solubilité est un paramètre thermodynamique qui représente la capacité d'un solvant à dissoudre un soluté et est régie par l'énergie de solvatation (interactions soluté-solvant) ainsi que de l'énergie réticulaire (elle rend compte de l'énergie de cohésion du réseau cristallin). L'hydrophobicité de la molécule médicamenteuse, mesurée par le coefficient de partage octanol-eau (Log (P)), influence la solvatation d'un médicament dans l'eau. Plus l'hydrophobicité est élevée, plus l'interaction eau-médicament est faible.
- **La dissolution :** Le test de dissolution dans un média bio relevant peut-être un outil utile pour comprendre la solubilité *in vivo* et le comportement des médicaments dans la phase d'absorption. Il peut non seulement prévoir la perméabilité du produit, mais aussi observer si une corrélation *in vitro* / *in vivo* (IVIVC) est démontrée. Cela permet donc de se passer des études de biodisponibilités / bioéquivalences. La FDA définit l'IVIVC comme un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété in vitro d'une forme posologique à libération prolongée (généralement la vitesse, le degré de dissolution ou la libération du médicament) et une observation *in vivo* pertinente, par exemple, la concentration plasmatique du médicament ou la quantité de médicament

absorbée (FDA, 1997). Pour l'établissement de cette relation, la propriété *in vitro* utilisée est généralement le profil de dissolution du produit et les observations pertinentes sont les paramètres pharmacocinétiques dérivés du profil de concentration plasmatique en fonction de temps.

- **Perméabilité :** La perméabilité intestinale est décrite comme le comportement d'une substance étant dans la lumière du GIT et passant à travers la paroi de l'intestin. Le GIT a pour principe de permettre aux nutriments de le traverser tout en ayant pour fonction de retenir les substances potentiellement nocives. Cette barrière crée une séparation entre l'extérieur et l'intérieur du corps, cet épithélium intestinal est la plus grande surface de contact du corps. Il est composé d'une seule couche de cellule et permet une protection face aux potentielles attaques extérieures, mais agit comme un filtre sélectif afin d'absorber les nutriments et tout ce qui est essentiel au corps. Cette perméabilité utilise principalement deux voies : les voies transcellulaires et paracellulaires.

Les petites molécules (< 4Å de rayon) peuvent passer à travers les jonctions serrées, celles plus grosses (10-15Å) peuvent utiliser la voie paracellulaire.

La voie transcellulaire permet l'absorption spécifique de composés traversant le cytoplasme des cellules épithéliales. Avec une bordure en brosse, l'épithélium est constitué de nombreuses microvillosités, permettant d'augmenter grandement la surface d'absorption (Figure II.3).

Cependant cette voie est régulée par de nombreux transporteurs actifs (Multidrug Resistance Associated Protein (MRP), organic-anion-transporting polypeptides (OATP), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)…). Ils permettent une protection active en renvoyant les composés potentiellement toxiques dans le lumen intestinal, ou permettent une meilleure absorption de manière sélective (Willenborg et Prekeris, 2011).

La voie paracellulaire utilise l'espace entre deux cellules adjacentes. Cette voie permet l'absorption passive de l'eau et des électrolytes. Les jonctions serrées intercellulaires permettent la régulation de l'absorption (Näslund et Hellström, 2007).

La perméabilité passive est caractérisée par la capacité d'une molécule à pouvoir passer une membrane par diffusion passive.

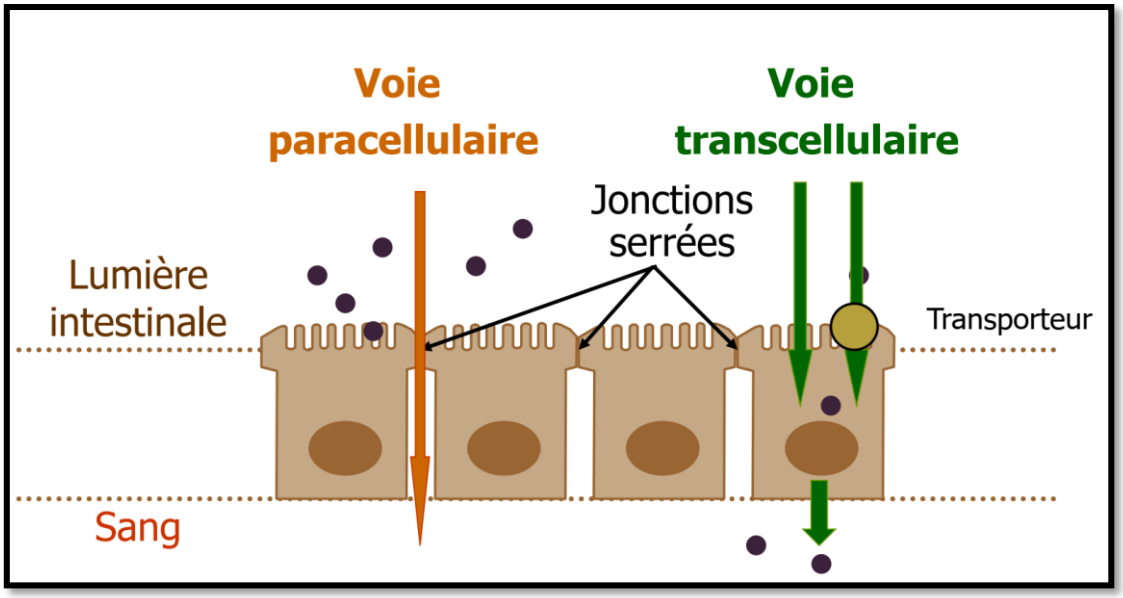


Figure II.3. Mécanismes de perméabilité « absorption » des médicaments (voie transcellulaire et paracellulaire).

- **Biodisponibilité :** La biodisponibilité d'un médicament équivaut à la vitesse et l'intensité du passage du principe actif dans la circulation sanguine pour atteindre son site d'action. La biodisponibilité d'un principe actif dépend en premier lieu de sa forme galénique. Les différences entre les formulations revêtent une importance capitale dans l'utilisation du médicament (Rowland & Tozer, 2019).

2.3.1.2. Mécanismes de résorption par voie orale

Il existe plusieurs mécanismes pour la traversée des membranes, on peut distinguer des phénomènes d'absorption **actifs** et des phénomènes d'absorption **passifs**.

Le transport passif, ou simple diffusion, représente le passage du médicament du milieu le plus concentré au milieu le moins concentré. Cette diffusion suit la première **loi de Fick** (le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration), dont la formulation usuelle en pharmacocinétique est la suivante :

$$D = \frac{k \times S \times \Delta c}{L}$$

Avec : **D** : vitesse de diffusion, **k** : constante, **S** : surface d'échange, **Δc** : différence de concentration entre les deux milieux, **L** : épaisseur de la membrane.

La valeur de la constante **k** dépend de la taille de la molécule (plus le poids moléculaire augmente, plus la valeur de k diminue), et de sa lipophilie. Pour diffuser de façon passive, il faut que le principe actif soit sous forme soluble non ionisé pour avoir

un caractère lipophile (La lipophilie peut être mesurée en calculant le coefficient de partage huile/eau : ce coefficient représente le rapport des solubilités dans un solvant organique et dans un solvant aqueux).

La liposolubilité d'une molécule étant variable selon son état d'ionisation, le pH du milieu et le pKa de la molécule seront aussi des facteurs pouvant influencer la diffusion. En effet, une molécule ionisée est davantage soluble dans l'eau que la même molécule sous sa forme non ionisée, et sera moins à même de passer les barrières biologiques lipidiques. Cette ionisation est sous la dépendance du pH du milieu et de la constante de dissociation entre la forme ionisée et la forme non ionisée.

Un médicament acide faible sera d'autant plus sous sa forme non ionisée que le pH sera faible, et donc davantage absorbé. Ce phénomène explique les différences d'absorption entre l'estomac (*milieu acide -1,5-*) et l'intestin grêle (*milieu basique -7,4-*) selon les médicaments. Ce mécanisme de transport passif n'est pas saturable. En considérant que la diffusion ne se fait que dans un seul sens.

- ***Le transport passif facilité :*** dans certains cas, des protéines de la membrane cellulaire se lient de façon réversible aux principes actifs et diffusent à travers la membrane pour les « libérer ».
- ***Le transport actif*** : relativement rare, consiste en l'utilisation de pompes permettant le passage du médicament au travers d'une membrane, y compris lorsque le gradient de concentration n'est pas favorable, et nécessite un apport énergétique. Les transporteurs qui interviennent dans ce type de transport appartiennent à une grande famille de transporteurs actifs membranaires. Elle compte 49 types de transporteurs organisés en 7 sous-groupes (A-G). Ce mécanisme est saturable. Il existe également d'autres mécanismes d'absorption d'importance moindre, comme la pinocytose.

La courbe cinétique représente les concentrations plasmatiques en principe actif prélevées à différents intervalles de temps après l'administration du médicament. Grâce à la courbe cinétique, on en déduit l'ASC (aire sous la courbe) qui permet d'apprécier l'exposition systémique au médicament.

Cependant, la prise alimentaire, en agissant sur la résorption, peut engendrer par la suite des modifications de ces paramètres et déplace la courbe hors de la zone thérapeutique soit dans la zone toxique, soit dans la zone d'inefficacité (Figure II.4). Le risque d'interaction est plus important avec les médicaments à marge (zone) thérapeutique étroite car une toute petite modification peut rapidement déplacer la courbe dans une zone ou dans l'autre.

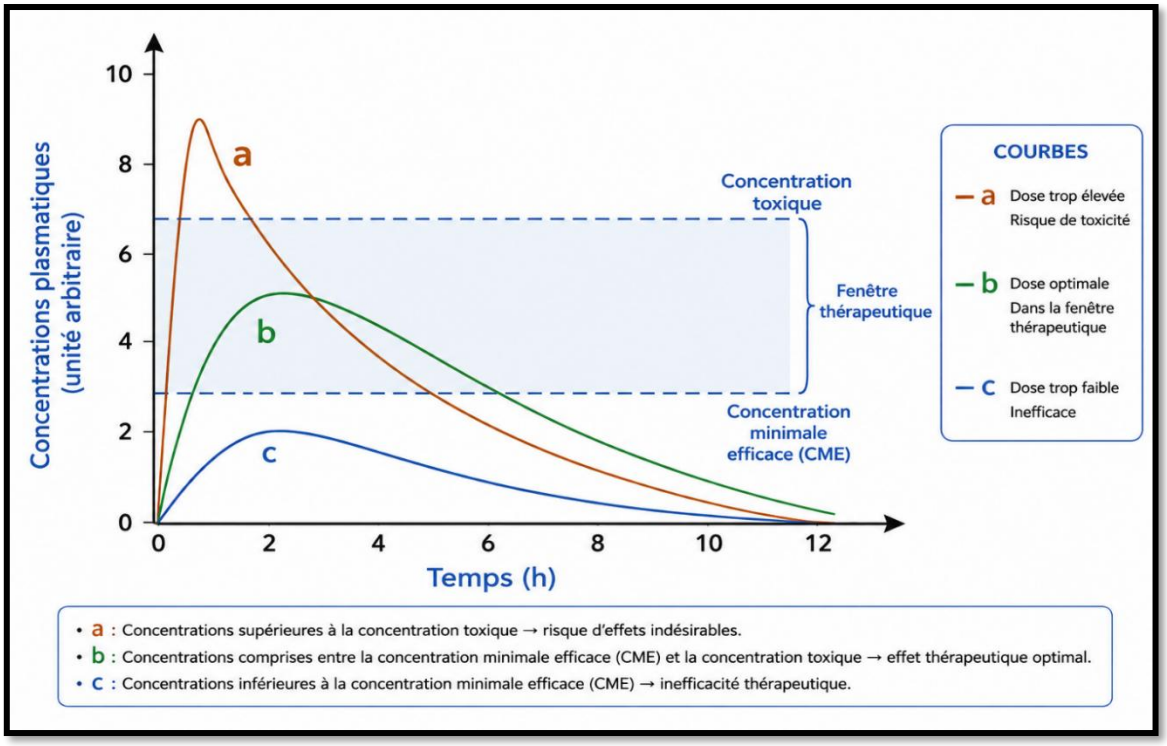


Figure II. 4. Courbe de cinétique d'un médicament administré par voie orale (Zones : thérapeutique, toxique et d'inefficacité).

2.3.1.3. Facteurs affectant l'absorption des médicaments

Lorsqu'il s'agit de comprendre la pharmacocinétique, le processus d'absorption des médicaments joue un rôle essentiel. L'absorption des médicaments fait référence à la manière dont l'organisme absorbe et distribue les médicaments après leur administration. Il s'agit d'une interaction complexe de divers facteurs qui influencent l'étendue et le taux d'absorption, affectant finalement l'efficacité d'un médicament (Brunton et al., 2023 ; Katzung et al., 2024).

a. Propriétés physicochimiques du médicament

L'absorption du médicament dépend fortement des propriétés physico-chimiques du médicament lui-même. Ces propriétés incluent sa solubilité, sa taille moléculaire et sa solubilité lipidique. Par exemple, les médicaments hydrophiles solubles dans l'eau ont tendance à être absorbés plus rapidement dans le tractus gastro-intestinal qui peuvent nécessiter des mécanismes de transport spécifiques., tandis que les médicaments lipophiles peuvent être absorbés plus efficacement dans l'environnement riche en lipides des membranes cellulaires.

La solubilité joue un rôle clé dans l'absorption orale. Les candidats-médicaments doivent posséder une solubilité suffisante dans les liquides gastro-intestinaux pour être disponibles dans l'état dissous au site d'absorption (Stegemann et al., 2007). La solubilité peut également être modifiée soit par modification chimique (par exemple, génération d'analogues

de médicaments et promédicaments ioniques) ou d'approches de formulation, tel que des micro-environnements permettant de moduler le pH ou l'altération de la forme solide (Berlin, 2015).

b. Voie d'administration

La voie par laquelle un médicament est administré affecte considérablement son absorption. L'administration intraveineuse offre une biodisponibilité de 100 % puisque le médicament pénètre directement dans la circulation sanguine. En revanche, l'administration orale peut être influencée par divers facteurs tels que le pH de l'estomac, la présence d'aliments et la dégradation enzymatique dans l'intestin, entraînant une biodisponibilité plus faible. Par exemple, les antibiotiques comme l'amoxicilline sont souvent administrés par voie orale, mais peuvent être moins efficaces lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture en raison de modifications de leur absorption.

c. Formulation du médicament

La formulation d'un médicament peut avoir un impact significatif sur son absorption. Des facteurs tels que la forme posologique, les excipients et les mécanismes de libération du médicament peuvent influencer la vitesse et l'étendue de l'absorption du médicament. Par exemple, les formulations à libération immédiate se dissolvent rapidement, conduisant à une absorption rapide, tandis que les formulations à libération prolongée libèrent le médicament lentement au fil du temps, ce qui entraîne une absorption prolongée.

d. pH et ionisation

Le pH de l'environnement où se produit l'absorption du médicament peut affecter son ionisation et, par conséquent, son absorption. Les médicaments peuvent exister sous des formes ionisées ou non ionisées, seule la forme non ionisée étant capable de traverser les membranes cellulaires. Par exemple, les médicaments acides sont mieux absorbés dans des environnements acides, comme l'estomac, tandis que les médicaments basiques sont mieux absorbés dans des environnements plus alcalins, comme l'intestin grêle.

e. Vidange gastrique et temps de transit intestinal

Le temps nécessaire à un médicament pour traverser l'estomac et pénétrer dans l'intestin grêle joue un rôle essentiel dans l'absorption. Les facteurs qui affectent la vidange gastrique, comme la présence de nourriture, peuvent modifier les taux d'absorption des médicaments. Une vidange gastrique plus lente peut entraîner des effets retardés du médicament, tandis qu'un transit rapide peut entraîner une absorption incomplète.

f. Flux sanguin vers le site d'absorption

Le flux sanguin est essentiel pour transporter les médicaments jusqu'à leurs sites d'absorption. Les organes à forte circulation sanguine, comme le foie et les reins, peuvent

distribuer rapidement des médicaments. À l'inverse, les médicaments absorbés dans les tissus dont l'apport sanguin est limité peuvent mettre plus de temps à atteindre les concentrations thérapeutiques.

g. Interactions avec d'autres substances

La co-administration de médicaments ou de substances comme des antiacides, du jus de pamplemousse ou de l'alcool peut interférer avec l'absorption des médicaments. Par exemple, la consommation de jus de pamplemousse peut inhiber l'activité de certaines enzymes, affectant ainsi l'absorption de médicaments comme les statines, utilisées pour abaisser le taux de cholestérol.

h. Métabolisme de premier passage

Lorsque les médicaments sont administrés par voie orale, ils traversent le foie avant de pénétrer dans la circulation systémique. Les enzymes du foie peuvent métaboliser certains médicaments, réduisant ainsi leur biodisponibilité. C'est ce qu'on appelle le métabolisme de premier passage. Un exemple est le propranolol, un bêtabloquant, qui subit un métabolisme de premier passage important.

j. États pathologiques et génétique

Les facteurs individuels du patient, tels que les conditions médicales sous-jacentes et la génétique, peuvent influencer l'absorption du médicament. Des maladies comme la maladie coeliaque ou la maladie de Crohn peuvent affecter la capacité de l'intestin à absorber certains médicaments. Les variations génétiques peuvent entraîner une altération des enzymes métabolisant les médicaments, ce qui a un impact sur l'absorption et la réponse aux médicaments.

Une mauvaise absorption des médicaments est souvent associée à une mauvaise solubilité et/ou à une faible perméabilité du médicament. Le BCS (Système de classification biopharmaceutique) catégorise ainsi les médicaments en quatre classes basées sur la solubilité et la perméabilité (Lennernäs et al., 1995).

Des rapports récents ont indiqué une augmentation du pourcentage de médicaments BCS de classe II, faiblement solubles. La proportion des médicaments BCS de classe II est passée de 30% à 50–60%. Une grande majorité des médicaments commerciaux sont ionisables, plus de 75% étant des bases faibles ou des sels (Aulton, 2017). Les médicaments faiblement basiques et peu solubles dans l'eau présentent une solubilité élevée dans l'environnement acide de l'estomac. Leur transit vers la zone à pH élevé de l'intestin grêle peut réduire considérablement leur solubilité et conduire à une précipitation intestinale. Les précipitations sont généralement précédées d'une période de supersaturation. L'étendue et la durée de la

supersaturation atteinte sur une partie du tractus gastro-intestinal jouent un rôle critique dans l'absorption orale des médicaments.

De même, pour les médicaments faiblement basiques, le principal site d'absorption est l'intestin grêle où l'environnement à pH élevé favorise sa forme non ionisée (plus perméable mais moins soluble) du médicament. Par conséquent, une analyse critique du compromis solubilité-perméabilité est importante, en particulier pour les médicaments ionisables, afin de comprendre avec précision leur profil d'absorption orale.

De nombreux outils sont utilisés pour prédire le profil d'absorption orale d'une base faible, avec un accent particulier sur les études de dissolution (utilisant différents médias, méthodes et appareils) et la modélisation *in silico* (modélisation PBPK). Ces approches sont utilisées individuellement et en combinaison pour permettre l'obtention de prédictions et simulations précises.

Le réseau complexe de variables en jeu démontre la complexité de la pharmacocinétique et met en évidence la nécessité d'approches médicales personnalisées pour garantir l'administration de médicaments la plus efficace possible pour la physiologie unique de chaque patient.

2.3.1.4. Voies d'administration des médicaments

La voie d'administration constitue un déterminant majeur de la pharmacocinétique et de l'efficacité thérapeutique des médicaments. Son choix dépend de plusieurs facteurs, notamment la nature de la pathologie à traiter, le site d'action recherché, les caractéristiques physicochimiques du principe actif et les propriétés de la forme pharmaceutique. La voie d'administration influence la vitesse d'absorption, la biodisponibilité, la durée d'action ainsi que le risque d'effets indésirables.

Dans le cas d'un médicament à libération immédiate administré par voie orale, la forme galénique se désagrège dans le tractus gastro-intestinal, libérant le principe actif qui se dissout dans les fluides digestifs avant d'être absorbé à travers la muqueuse intestinale pour rejoindre la circulation systémique et atteindre son site d'action (Brunton et al., 2023 ; Katzung et al., 2024).

Ce phénomène constitue l'absorption et est conditionné par la solubilité et la cinétique de dissolution du principe actif dans les fluides aqueux du tube digestif et par sa perméabilité, c'est−à−dire sa capacité à franchir la membrane digestive.

Différentes voies offrent des avantages et des inconvénients distincts, ce qui en fait une considération cruciale tant pour l'efficacité du médicament.

a. Choix de la voie d'administration

Le choix de la voie d'administration dépend de :

- L'objectif thérapeutique (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques),
- Les possibilités d'administration chez le malade,
- Les propriétés physico-chimiques,
- La taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives …).
- Les processus d'élimination de ces médicaments (biotransformation intestinale et hépatique).

b. Classification des voies d'administration

Les voies d'administration sont classées en fonction de :

- **La destinée du médicament administré**
  - Voies systémiques ou générale
  - Voies à visée locale
- **L'intégrité de la peau :**
  - Voies avec effraction cutanéo- muqueuse
  - Voies sans effraction cutanéo- muqueuse

La destinée du médicament administré :

- **Voie générale ou systémique** : Apport du médicament directement dans la circulation systémique, lorsque l'on recherche un effet général : Intra-veineuse et intra-artérielle, sous-cutanée et intra-musculaire, nasale, sub-linguale, orale (ou per os) et rectale.
- **Voie à visée locale ou *in situ*** : Lorsque l'on recherche un effet local : Inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique, intra-articulaire et intra-thécale.

2.3.1.4.1.Voies d'administration sans effraction cutanée ou muqueuse /à visée systémique

2.3.1.4.1.1. Administration orale ou per os

La façon la plus courante et la plus pratique de prendre des médicaments, l'administration orale consiste à avaler un comprimé, une capsule ou un liquide. Le médicament traverse le tractus gastro-intestinal et le foie avant de pénétrer dans la circulation sanguine. Cette voie est privilégiée pour sa simplicité et l'observance du patient, mais elle peut avoir retardé le début de l'action en raison de la digestion et du métabolisme. Par exemple, des analgésiques courants comme l'ibuprofène et des antibiotiques comme l'amoxicilline sont administrés par voie orale.

Avantages :

- ✓ Facile.
- ✓ Moins couteuse
- ✓ Bien acceptée par le malade.
- ✓ Absence de risque infectieux.
- ✓ Réversible.

Inconvénients :

- ✓ Oblige à tenir compte de la motilité gastro-intestinale et aussi de l'heure de prise du médicament en fonction des repas.
- ✓ Rôle de l'excipient qui peut influencer la biodisponibilité du PA.
- ✓ Ce n'est pas une voie d'urgence.
- ✓ Possibilité de dégradation du PA.
- ✓ Voie irritante.

2.3.1.4.1.2. Administration perlinguale

- Absence de l'effet du premier passage hépatique.
- Résorption rapide.

2.3.1.4.1.3. Administration rectale

Bien que moins courante, l'administration rectale peut être avantageuse dans les cas où l'administration orale n'est pas réalisable, par exemple lorsqu'un patient vomit. Les suppositoires et les lavements sont utilisés pour administrer des médicaments par voie rectale. La voie rectale contourne le métabolisme de premier passage mais peut ne pas être bien acceptée par tous les patients.

Avantages :

- ✓ Facile.
- ✓ Présente une bonne résorption.
- ✓ Peut être utilisée pour les substances avec un goût ou une odeur désagréable.
- ✓ Peut être utilisée en cas de vomissements.
- ✓ Peu couteuse.

Inconvénients :

- ✓ Possibilité de rejet du médicament.
- ✓ Difficulté d'obtenir une posologie précise.
- ✓ Absorption irrégulière
- ✓ Irritante à la longue
- ✓ Certaines pathologies interdisent leur utilisation (Ex: poussée hémorroïdaire).

2.3.1.4.1.4. Administration pulmonaire ou par Inhalation

L'inhalation délivre les médicaments directement dans les poumons, permettant une absorption rapide dans la circulation sanguine. Cette voie est utilisée pour certains produits : anesthésiques généraux, β stimulants (asthme)…

2.3.1.4.1.5. Administration percutanée ou transdermique

Les patchs transdermiques ou les crèmes topiques constituent un moyen non invasif d'administrer des médicaments à travers la peau (utilisée pour soulager la douleur ex. anti-inflammatoires).

2.3.1.4.2. Voies d'administration sans effraction cutanée ou muqueuse / à visée locale

2.3.1.4.2.1. Administration cutanée

- Application sur la peau.
- Risque allergique très élevé.

2.3.1.4.2.2. Administration oculaire

- Formes : collyres et pommades ophtalmiques.
- L'inconvénient principal est d'ordre septique.

2.3.1.4.2.3. Administration nasale / intranasale (sprays)

La voie nasale est utilisée pour l'administration de nombreuses médications. Elle permet pour les traitements locaux d'obtenir des concentrations au site d'action élevées avec des concentrations systémiques faibles. La voie intranasale (IN) est utilisée en vue d'une action locale (rhinite, sinusite, anesthésie locale et vasoconstriction…) ou systémique rapide (antalgie, crise de migraine, épilepsie, sédation procédurale…).

Il existe d'autres voies à visée locale telles que : voie auriculaire, voie nasale et voie vaginale.

2.3.1.4.3. Voies d'administration avec effraction cutanée et /ou muqueuse

2.3.1.4.3.1. Administration vasculaire : intraveineuse (IV)

L'administration intraveineuse délivre les médicaments directement dans la circulation sanguine par une veine. Cette voie offre une action rapide et un contrôle précis du dosage. Il est couramment utilisé en cas d'urgence, comme l'administration d'épinéphrine en cas de réactions allergiques graves. Cependant, l'administration IV nécessite une expertise médicale et présente un risque plus élevé de complications.

Avantages :

✓ Voie d'urgence,
✓ Biodisponibilité absolue,
✓ Bonne observance de la réponse thérapeutique,
✓ Apport continu possible,

- ✓ Apport possible des médicaments irritants pour le tube digestif,
- ✓ Précision des concentrations sanguines (meilleure contrôle des posologies),
- ✓ Utilisation possible en cas de vomissement ou d'obstruction,
- ✓ Utilisation possible chez les patients inconscients ou non coopérants,
- ✓ Seule voie possible pour certaines molécules,

***Inconvénients* :**

- ✓ Risques infectieux,
- ✓ Risque d'erreur d'injection,
- ✓ Introduction irréversible,
- ✓ Coût élevé du conditionnement,
- ✓ Voie traumatisante,
- ✓ Risque toxique (surdosage potentiel),
- ✓ Personnel qualifié+ difficulté d'administration (matériel, technique clinique ….).

Il existe d'autres voies *vasculaires* comme la voie intra-artérielle (**IA**) et la voie intracardiaque (**IC**).

2.3.1.4.3.2. Administration extravasculaires / intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC)

Les voies IM et SC impliquent respectivement l'injection de médicaments dans le tissu musculaire ou juste sous la peau. Ces méthodes sont souvent utilisées pour les vaccins (SC) et certains médicaments comme l'insuline (IM). Le médicament est absorbé progressivement, ce qui le rend adapté aux effets durables. Les injections IM sont plus rapides que les injections SC en raison de l'apport sanguin plus important aux muscles.

Il existe d'autres voies extravasculaires à savoir : voie intra-rachidienne, intra articulaire, intra pleurale, intra péritonéale.

Notion de vitesse d'absorption :

La vitesse d'absorption d'un médicament est la rapidité avec laquelle le principe actif quitte son site d'administration pour atteindre la circulation sanguine systémique. La vitesse d'absorption influence directement l'effet du médicament :

- **Le délai d'action :** Plus l'absorption est rapide, plus le médicament agit rapidement.
- **La concentration plasmatique maximale (Cmax) :** Une absorption rapide tend à produire un pic de concentration sanguine plus élevé. Cela peut être recherché (pour un effet immédiat) ou au contraire évité (pour réduire les effets secondaires).
- **L'intensité de l'effet :** Pour de nombreux médicaments, l'intensité de l'effet est liée à la concentration sanguine. Une absorption rapide peut donc conduire à un effet plus intense.
- **La sécurité du médicament :** Une absorption trop rapide peut entraîner des concentrations toxiques.

Les facteurs influençant la vitesse d'absorption sont essentiellement : la voie d'administration, les propriétés physico-chimiques du médicament et les facteurs liés au patient (Conditions physiologiques) et à la formulation du médicament (Tableau II.1).

Tableau II. 1 : Classement des vitesses typiques, de la plus rapide à la plus lente en fonction de la voie d'administration.

Voie d'administration	Vitesse d'absorption	Commentaire
Intraveineuse (IV)	**Instantanée** (Tmax ≈ 0)	Le médicament est placé directement dans le sang. C'est la référence (100% de biodisponibilité).
Inhalée	**Très rapide** (Quelques secondes/minutes)	Grande surface alvéolaire et vascularisation importante. Ex: Ventoline® pour l'asthme.
Intramusculaire (IM)	**Rapide à modérée**	Dépend de la vascularisation du muscle et de la solubilité du médicament.
Sous-cutanée (SC)	**Modérée**	Vascularisation moins importante que le muscle. Vitesse souvent plus lente que la voie IM.
Orale (PO)	**Variable (Modérée à lente)**	**Facteurs complexes :** pH gastrique, présence de nourriture, vidange gastrique, et **métabolisme de premier passage hépatique** (le médicament est partiellement détruit par le foie avant d'atteindre la circulation générale).
Transdermique (Patch)	**Lente et prolongée**	Absorption continue à travers la peau sur plusieurs heures ou jours. Ex: patch de nicotine.
Rectale	**Variable**	Permet de contourner partiellement le foie (moins de premier passage).

2.3.2. Distribution

La distribution, qui correspond à la diffusion de substances pharmaceutique absorbée dans les différents tissus de l'organisme afin d'atteindre leur cible pharmacologique. Une faible partie de cette distribution se fait par le système lymphatique. Dans le sang, le principe actif présente des affinités avec des éléments figurés plasmatique comme les hématies ou les protéines. Ces protéines sont l'albumine, principalement l'alpha-1-glycoprotéine et les lipoprotéines. Le principe actif peut alors former un complexe [médicament-protéine] grâce à des liaisons protéiques. Ces liaisons sont de façon générale réversibles et permettent donc au principe actif de passer de sa forme liée à sa forme libre et ainsi diffuser dans les tissus ou bien interagir avec sa cible pharmacologique. En effet, l'albumine fixant préférentiellement les médicaments acides, alors que l'alpha 1glycoprotéine acide fixe davantage les médicaments basiques faibles (Toutain, & Bousquet-Mélou, 2021).

On distingue alors la fraction de médicament liée aux protéines et la fraction libre. Le plus souvent, seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus (diminution de sa concentration plasmatique), ou subir les processus de métabolisme ou d'élimination, alors que l'on peut considérer que la fraction du médicament qui est liée aux protéines plasmatiques comme étant une forme de stockage du médicament (peut agir comme un réservoir). En effet, certains médicaments s'accumulent dans certains tissus (Ex., la digoxine s'accumule dans les muscles cardiaques et squelettiques), qui peuvent alors servir réservoirs de médicament supplémentaire (Figure II.5). Ces derniers libèrent lentement le médicament dans la circulation sanguine, permettant d'éviter que sa présence dans le sang ne chute pas rapidement.

2.3.2.1. La distribution plasmatique

2.3.2.1.1. La fixation aux protéines plasmatiques

Le principe actif se lie, en partie, aux protéines plasmatiques de transport formant un complexe « médicament-protéine » et le médicament se retrouve sous deux formes :

- ❖ Une forme liée : qui est une forme de transport et de réserve transitoire
- ❖ Une forme libre : qui est la forme diffusible, active et éliminable.

2.3.2.1.2. Caractéristiques de la fixation protéique

a- Nature de la liaison
b- Equilibre entre la forme libre et liée
c- Affinité
d- Nombre de site de fixation
e- Spécificité

2.3.2.1.3. Facteurs de variation de la fixation protéique

- **pH sanguin :** la majeure partie des médicaments sont ionisés au pH physiologique, seule la fraction non ionisée diffuse à travers la membrane vers le milieu intracellulaire.
- **Concentration en protéines plasmatiques :** les états physiologiques et pathologiques influencent la quantité et la qualité des protéines fixatrices de médicaments (nouveau-né, sujet âgé, femme enceinte, insuffisant hépatique ou rénal, hyperthyroïdie……etc).
- **Saturation des sites de fixation :** lorsque le nombre de site est restreint et la concentration molaire de la protéine liante est égale à celle du médicament ; la fixation protéique peut être altérée avec comme conséquence la non linéarité de la courbe dose – effet et les risques d'effets toxiques.
- **Nature du médicament :** plus un médicament est liposoluble et plus il est fixé aux protéines plasmatiques. De plus les caractéristiques acido-basiques des médicaments déterminent l'intensité de la fixation (nombre de sites) et le type de protéines concernées.
- **Interactions médicamenteuses :** lors de l'administration simultanée de deux médicaments l'un d'entre eux peut être en mesure de modifier la fixation de l'autre, soit par compétition entre les deux médicaments pour un même site où l'un peut déplacer l'autre. Soit de façon non compétitive où la fixation de l'un entraine un changement de conformation de la protéine liante empêchant la fixation de l'autre médicament. Le risque d'interaction et les impacts cliniques sont d'autant plus élevés que : les médicaments sont fortement fixés ; le volume de distribution faible ; l'index thérapeutique étroit et l'affinité des tissus d'action est grande par rapport à ceux d'élimination (Géniaux, 2024). On classe généralement les interactions en trois catégories :

1. Interactions Pharmacocinétiques ;
2. Interactions Pharmacodynamiques ;
3. Interactions Médicamenteuses avec les aliments et boissons.

2.3.2.2. La distribution tissulaire

Arrivée aux tissus, la forme libre des médicaments diffuse et se lie aux protéines tissulaires pour exercer l'effet, pour être métabolisée ou bien pour être stockée.

2.3.2.2.1. Caractéristiques de la diffusion tissulaire

- Mécanisme de passage généralement passif (diffusion passive, diffusion facilitée ou filtration), il est actif en cas d'affinité particulière pour certains tissus.
- Équilibre entre la forme libre et liée tissulaires.
- Équilibre entre la forme libre tissulaire et la forme libre plasmatique.

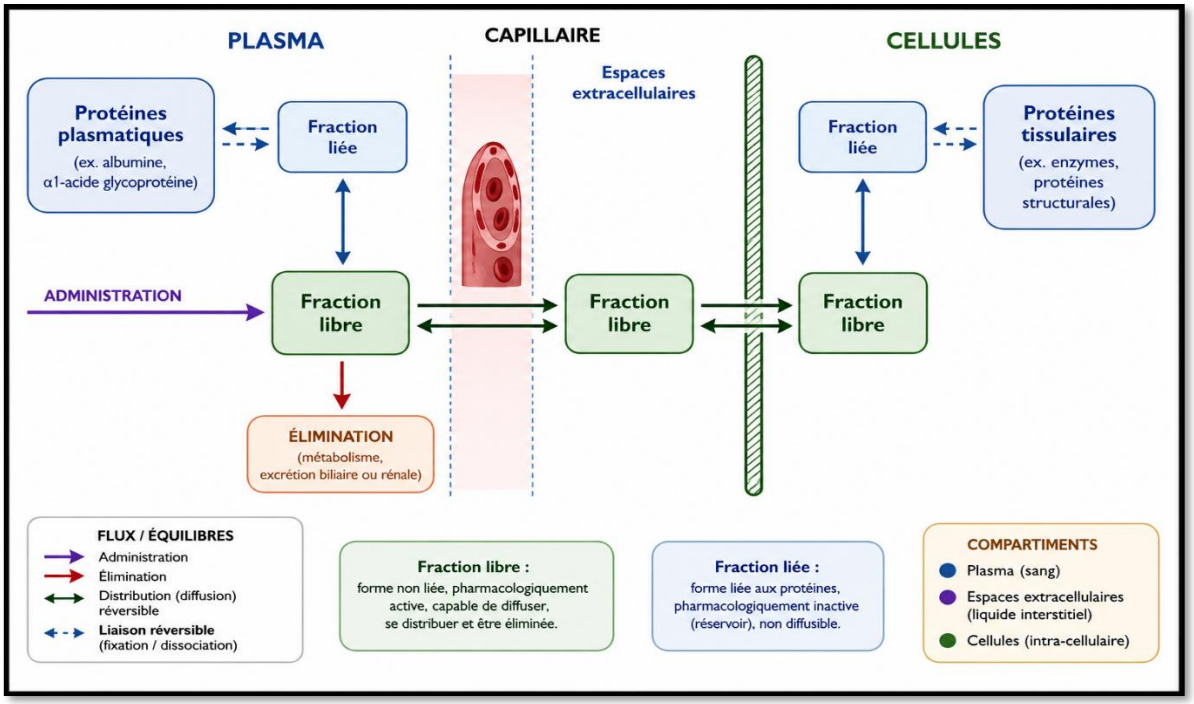


Figure II.5. La phase de distribution des médicaments.

Remarque : *la fixation aux protéines peut être pratiquement nulle pour certains médicaments (isoniazide), ou au contraire extrêmement importante pour d'autres principes actifs (liaison à 97% pour la warfarine).*

2.3.2.3. Paramètres de quantification de la distribution

Deux paramètres sont utilisés pour la quantification de la distribution à savoir, le taux ou pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques et le volume de distribution.

- **Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatique :** qui caractérise la phase de distribution plasmatique.
- **Le volume de distribution (VD) :** Volume fictif (ou "apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (Q) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cp).

$$\mathbf{VD = Q/ Cp}.$$

Ce paramètre correspond au volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma.

Le volume de distribution fournit une indication de la concentration plasmatique attendue en cas d'administration d'une dose donnée, mais fournit peu d'informations sur le profil spécifique de distribution. Il traduit l'intensité de la diffusion du médicament dans l'organisme. Chaque médicament se distribue dans l'organisme d'une façon particulière. Certains se fixent préférentiellement dans les graisses, d'autres restent dans le liquide extra-cellulaire, alors que d'autres sont fortement liés à des tissus spécifiques.

Pour certains médicaments, la modification des conditions de fixation aux protéines plasmatiques peut s'accompagner d'une modification du Vd, celle-ci ne se traduisant qu'exceptionnellement par une modification des effets cliniques.

2.3.3. Le métabolisme : biotransformation des médicaments

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques et transformations que subit le principe actif entre le moment de sa résorption et l'arrivée à son site d'action. Il peut donc affecter la biodisponibilité du principe actif. Il est aussi utilisé pour permettre l'élimination de la molécule. Les enzymes les plus importantes participant au métabolisme sont les cytochromes P450. Les médicaments et les aliments peuvent être soit des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de ces enzymes. Ils peuvent donc être à l'origine de potentielles interactions (Zanger & Schwab, 2013 ; Katzung et al., 2024).

2.3.3.1. Les réactions de phase 1& 2

Il est usuel de séparer en deux groupes les réactions impliquées dans le métabolisme : les réactions de phase 1 « de fonctionnalisation » et les réactions de phase 2 « de conjugaison ». Les réactions de phases 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

2.3.3.1.1. Les réactions de phase 1 « non synthétique » sont principalement

- Des réactions d'oxydation (perte d'électron),
- Des réactions de réduction (gain d'électron)
- Des réactions d'hydrolyse (décomposition du principe actif par l'eau), de création ou rupture de cycles.

L'oxydation est la réaction majoritaire de la phase de fonctionnalisation et est catalysée par des groupes enzymatiques divers. Les cytochromes P450 sont les plus grands représentants de ces enzymes. D'une manière générale, ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère. Les métabolites peuvent présenter des propriétés physico-chimiques différentes de la molécule mère mais aussi des propriétés biologique et pharmacologiques différentes :

- Changement de l'activité pharmacologique (diminution de l'affinité pour sa cible pharmacologique),
- Changement du type d'action pharmacologique : après métabolisation, les métabolites ont une cible pharmacologique différente de celle de la molécule initiale (nouveaux effets pharmacologiques ou toxiques),

Lors de la phase de conjugaison, l'action des enzymes permet la création d'une liaison covalente entre le produit de la phase 1 et un substrat endogène. Le produit est généralement

une molécule polaire hydrophile et sans activité pharmacologique. Avec ces nouvelles caractéristiques physico-chimiques, la molécule peut être éliminée plus facilement par les urines dans une grande majorité des cas (Figure II.6).

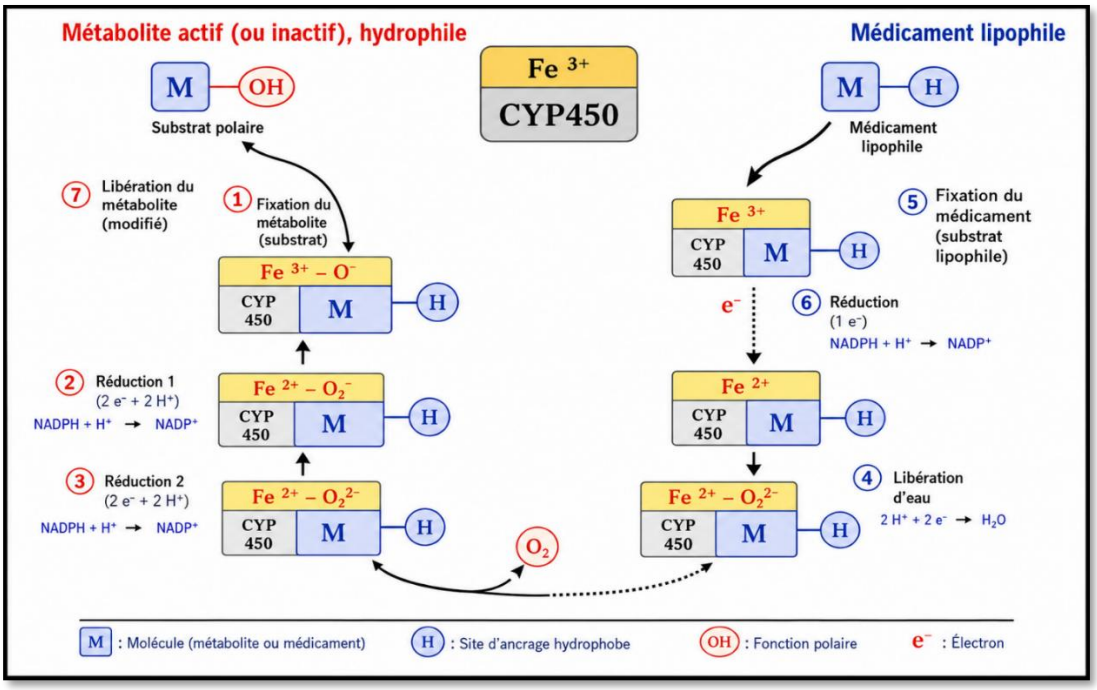


Figure II.6. Métabolisation des médicaments hydrophile et lipophile.

2.3.3.1.2. Les réactions de phase 2 « synthétique » sont principalement :

- La glucuronidation,
- La sulfatation,
- L'acétylation,
- La méthylation,
- L'amino-acide conjugaison
- La glutathion conjugaison.

Les étapes de métabolisation sont présentes en grande partie dans le foie au niveau des hépatocytes (Figure II.7). Néanmoins, d'autres tissus sont capables de réaliser ces réactions comme le tissu rénal, le tissu pulmonaire, le tissu cutané et le tissu gastro-intestinal.

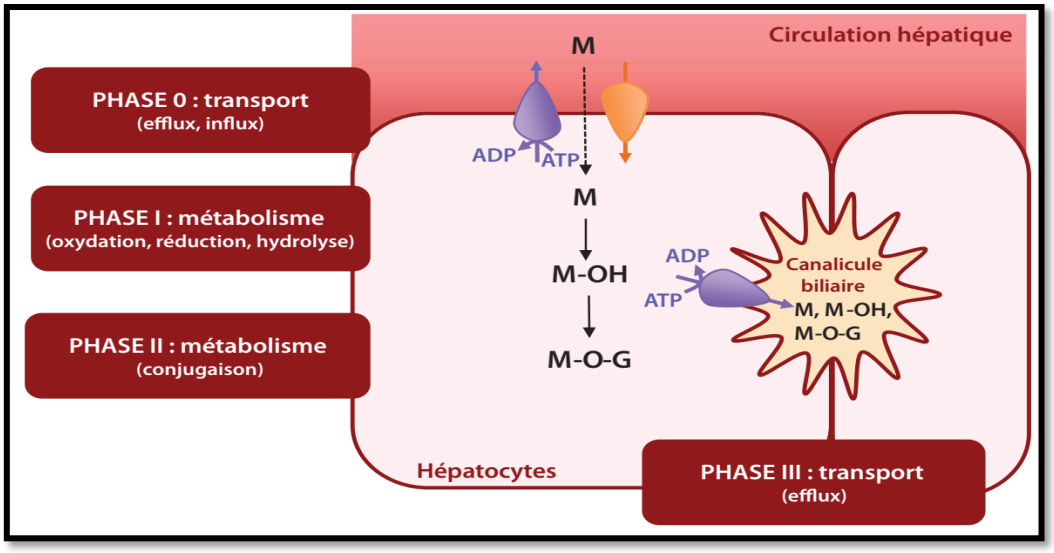


Figure II.7. Transport et métabolisme des médicaments (M) au niveau hépatique.

2.3.4. L'Elimination / Excrétion

Tous les médicaments sont finalement éliminés de l'organisme (**clairance)**. Ils peuvent être éliminés après avoir subi une altération chimique (métabolisme) ou sous une forme intacte.

La plupart des médicaments, principalement les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites, sont éliminés en grande partie par les reins dans l'urine. Certains médicaments sont éliminés par excrétion dans la bile (une sécrétion jaune verdâtre produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire), certains sont éliminé par voie respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament (Müller & Fromm, 2022).

En détermine la quantité du médicament éliminé par la clairance totale (***CL t)*** de l'organisme, ou bien de la subdiviser par organe : clairance rénale, clairance hépatique.

CL totale = CL rénale (***CL r) + CL Hépatique*** (***CL h) + CL autres***

La clairance d'un organe est le volume sanguin qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps, pour la clairance hépatique l'équation est la suivante :

$$\mathbf{CL = Q \times E}$$

Q : débit sanguin dans l'organe, **E** : Coefficient d'extraction de l'organe.

$$\boldsymbol{E = \frac{Ca - Cv}{Ca}}$$

Ca : concentration du médicament à l'entrée de l'organe **Cv** : concentration du médicament à la sortie de l'organe

E varie entre 0 et 1.

- E > 0,7 : la clairance hépatique ne dépend que du débit sanguin hépatique.
- E < 0,3 : la clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque.

E ≥ 0.7	Substance **fortement** extraite
0.3 > E< 0.7	Substance **moyennement** extraite
E ≤ 0.3	Substance **faiblement** extraite

Remarque : *Ce sont les propriétés physicochimiques des médicaments qui influencent directement leur excrétion.*

2.3.4.1. L'élimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées néphrons (environ un million de néphrons par rein), comportant deux parties : le glomérule responsable de la filtration du sang, et le tubule dans lequel se produisent des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. Seules les molécules de taille inférieure à environ 60 000 Dalton, non liées aux protéines plasmatiques, peuvent filtrer à travers le glomérule (Figure II.8).

La clairance rénale est la résultante des processus de filtration glomérulaire, de sécrétion et réabsorption tubulaires. Ainsi, une valeur de CL rénale supérieure à 120 ml/min signifie que le processus de sécrétion tubulaire est supérieur à la réabsorption. Elle peut être obtenue grâce à la formule suivante : CL = (F x Dose) / ASC

Avec :

F = facteur de biodisponibilité et ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

L'acidité de l'urine (affectée par le régime alimentaire, les médicaments et les troubles rénaux) peut influer sur la vitesse d'excrétion des médicaments par les reins. Dans le traitement de certaines intoxications médicamenteuses, l'acidité de l'urine est modifiée en administrant des substances antiacides (telles que le bicarbonate de sodium) ou des substances acidifiantes (telles que le chlorure d'ammonium), afin d'accélérer le processus d'excrétion du médicament.

La fonction rénale peut être altérée par de nombreux troubles (en particulier l'hypertension artérielle, le diabète ou les infections rénales récurrentes), par l'exposition à de hauts niveaux de substances toxiques et par les changements liés à l'âge. La fonction rénale

diminue lentement avec l'âge. Par exemple, l'élimination rénale d'une personne de 85 ans est environ la moitié de celle d'une personne de 35 ans.

Vitesse d'excrétion = vitesse de filtration **+** vitesse de sécrétion **-** vitesse de réabsorption

2.3.4.1.1. La filtration glomérulaire

- C'est le passage des constituants du plasma à travers la membrane glomérulaire,
- C'est un processus passif,
- Dépend de la taille des molécules (< 65000 Da) et du débit de filtration glomérulaire.
- Concerne la forme libre du médicament non liée aux protéines,
- La concentration du médicament dans le filtrat est identique à la concentration de sa forme libre dans le plasma.
- La filtration glomérulaire est évaluée par la clairance de la créatinine endogène (120 ml/mn).
- Un médicament qui est totalement éliminé par filtration glomérulaire sans être sécrété ni réabsorbé à une clairance proche de la clairance de la créatinine.

2.3.4.1.2. La sécrétion tubulaire

- C'est le passage des substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière tubulaire,
- Lieu : tubule contourné proximal (TCP) par mécanisme actif,
- Concerne la fraction ionisée et hydrosoluble des médicaments,
- Processus saturables, caractérisés par une capacité de transport maximal.
- Compétition entre les médicaments éliminés par le même processus de transport actif, ce qui retarde l'excrétion de certains ions. Ce type d'interaction peut être exploité pour prolonger l'effet thérapeutique d'un médicament. Ex : l'association [probénicide-pénicilline G].

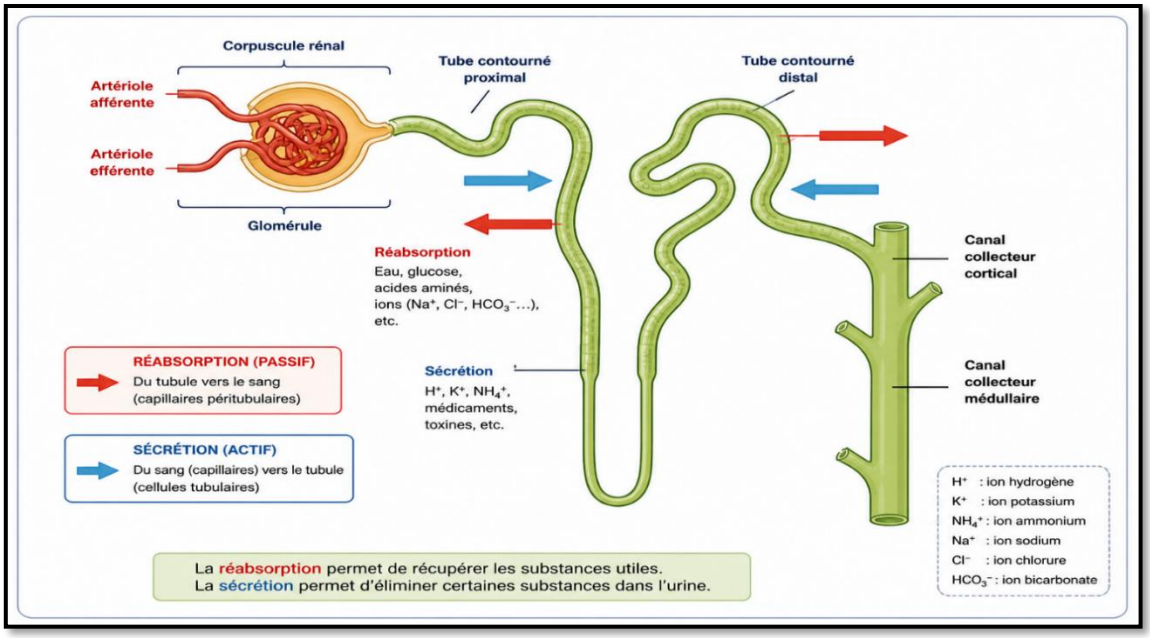


Figure II.8. Elimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

2.3.4.1.3. La réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Elle peut avoir lieu sur le volume filtré seulement ou sur le volume filtré et secrété (Figure II.9). Elle est rarement active, beaucoup de substances endogènes sont réabsorbées à ce niveau, comme : glucose, acides aminés, vitamines, Na^+, Ca^{++}, K^+. Elle se fait par des mécanisme surtout passif et actif pour certaines molécules (Varma et al., 2021).

- **Passif :** au niveau du TCD (tubule contourné distal) et du TC (tube collecteur). Concerne les molécules liposolubles et non ionisées.
- **Actif :** au niveau du TCP pour les substances endogènes (Na^+, K^+…) et les médicaments de structure proche de celle des substances endogènes (ex : α-methyl-DOPA).

La clairance rénale : Capacité du rein à épurer le plasma du médicament (M)/unité de temps.

$$\text{CL rénale (ml/mn)} = U \times V / P$$

Avec :

V = V urines recueillies pendant la période de clairance (ml/mn)

U = Concentration du M dans les urines (par ex en mg/ml)

P = Concentration du M dans le plasma (par ex en mg/ml)

Exemples de médicaments à élimination rénale :

Une grande majorité des médicaments commerciaux sont ionisables, plus de 75% étant des bases faibles ou des sels.

- Paracétamol, Pénicillines ;
- Digoxine (éliminée à la fois par le rein et la bile) **;**
- Lithium et Métformine.

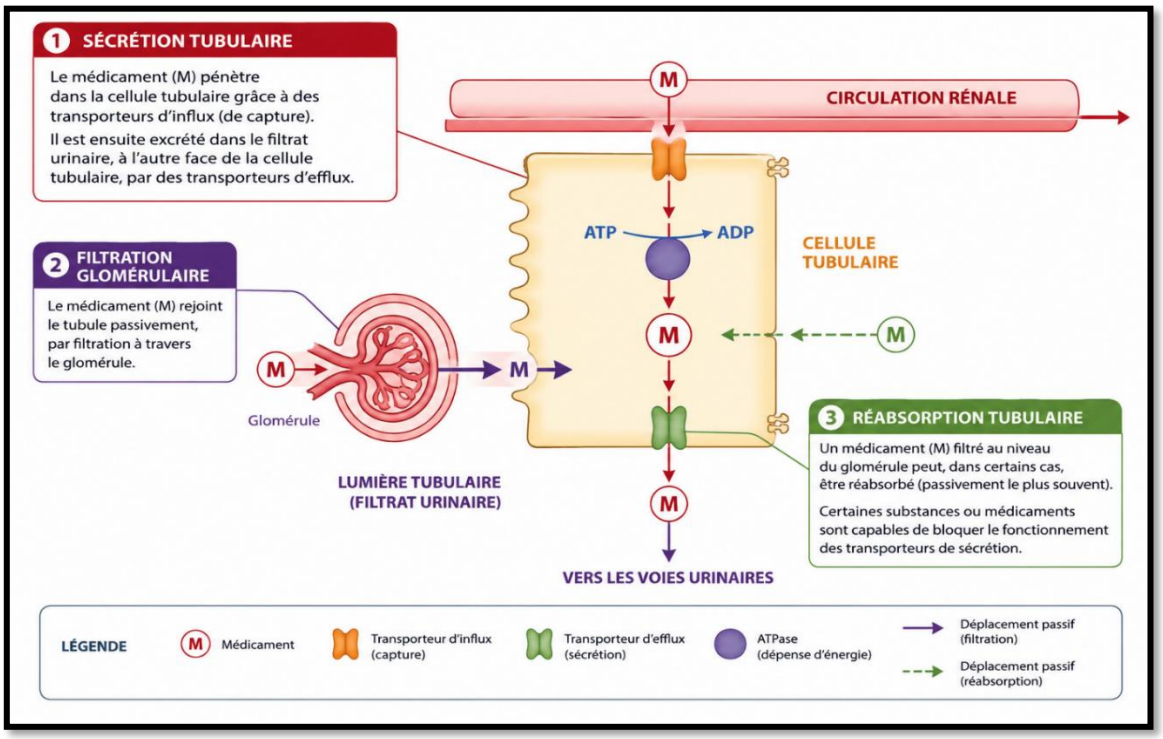


Figure II.9. Réabsorption et transport tubulaire des médicaments.

2.3.4.2. L'élimination biliaire

Certains médicaments traversent le foie et sont éliminés par voie biliaire sans subir de modification. D'autres médicaments sont convertis en métabolites dans le foie avant d'être excrétés dans la bile. Dans les deux cas, la bile s'écoule ensuite dans le tube digestif. De là, les médicaments sont éliminés dans les selles ou réabsorbés dans la circulation sanguine puis recyclés par la suite (Figure II.10).

En effet, au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés par une glucuronidase des bactéries digestives et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée au niveau de la muqueuse intestinale, et par le biais du système portal, elle repasse dans le foie puis dans la circulation générale, ainsi une partie du principe actif peut être redistribuée dans l'organisme (Roberts et al., 2022). Cependant, les médicaments ayant un poids moléculaire > 300 g/mole et présentant des groupes polaires et des groupes lipophiles seront préférentiellement excrétés dans la bile, les molécules plus petites ne sont généralement excrétées qu'en quantités négligeables. La conjugaison, en particulier avec l'acide glucuronique, favorise l'excrétion biliaire.

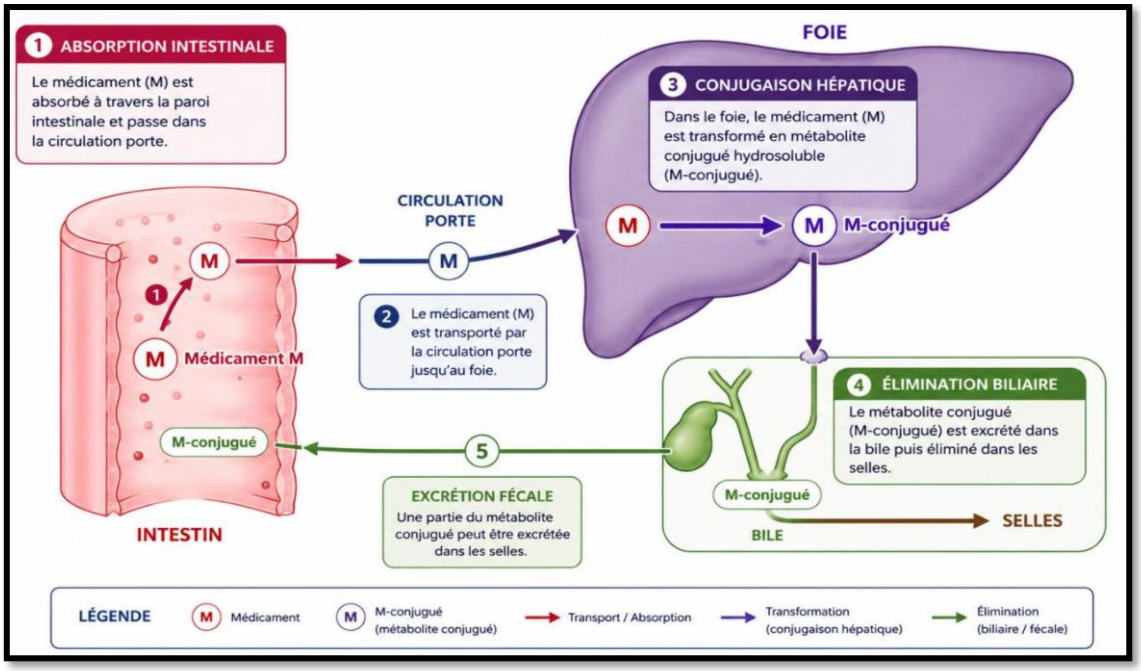


Figure II.10. Elimination biliaire (cycle entéro-hépatique).

2.3.4.2.1. Le processus d'élimination biliaire : le processus peut être divisé en plusieurs étapes :

1. **Transport vers le foie :** Le médicament, présent dans la circulation sanguine, arrive au foie via la veine porte (pour les médicaments absorbés par le tube digestif) ou l'artère hépatique.
2. **Captation hépatocytaire :** Les hépatocytes (cellules du foie) captent le médicament du sang. Cette étape fait souvent appel à des transporteurs membranaires spécifiques de la famille des SLC (*Solute Carrier*), comme les transporteurs d'anions organiques (OATPs) ou de cations organiques (OCTs).
3. **Biotransformation (parfois) :** Le médicament peut être métabolisé dans l'hépatocyte (par exemple, par conjugaison avec de l'acide glucuronique, du sulfate ou du glutathion). Cette conjugaison augmente généralement son poids moléculaire et son hydrophilie, le rendant plus apte à être excrété dans la bile.
4. **Sécrétion dans la bile :** Le médicament (ou son métabolite) est ensuite transporté activement de l'hépatocyte dans les canalicules biliaires (de très petits canaux entre les hépatocytes). Cette étape est cruciale et dépend fortement de transporteurs d'efflux de la famille des ABC (*ATP-Binding Cassette*), tels que :
   - **P-glycoprotéine (P-gp/MDR1)**
   - **MRP2** (*Multidrug Resistance-Associated Protein 2*)
   - **BCRP** (*Breast Cancer Resistance Protein*)

5. **Devenir dans l'intestin :** Une fois dans l'intestin, le médicament ou son métabolite peut avoir deux destins :
    - **Être excrété dans les selles** : C'est l'élimination définitive.
    - **Être réabsorbé** : Certains métabolites (surtout les conjugués comme les glucuronides) peuvent être hydrolysés par la flore bactérienne intestinale, libérant la molécule mère qui est alors réabsorbée. Ce cycle est appelé circulation entérohépatique.

2.3.4.2.2. Importance et conséquences cliniques de l'élimination biliaire

a) **Voie d'excrétion majeure** : Pour certains médicaments (ex : certaines statines, antibiotiques, anticancéreux), c'est la principale voie d'élimination.

b) **Circulation entérohépatique** :
    - Prolonge la durée d'action du médicament dans l'organisme, en maintenant des concentrations plasmatiques.
    - Peut expliquer pourquoi certains médicaments ont une demi-vie longue**.**
    - Un exemple classique est la morphine (son métabolite, la morphine-6-glucuronide, peut être hydrolysé et la morphine réabsorbée).

c) **Interactions médicamenteuses** : De nombreux médicaments sont en compétition pour les mêmes transporteurs biliaires. ***Exemple*** : La ciclosporine (immunosuppresseur) et la simvastatine (hypolipémiant) sont tous deux substrats de la P-gp et des enzymes CYP3A4. La ciclosporine peut inhiber l'élimination de la simvastatine, augmentant ainsi son risque de toxicité musculaire (rhabdomyolyse).

d) **Modifications en cas de pathologie** :
    - En cas **d'insuffisance hépatique** ou d'obstruction des voies biliaires (cholestase), l'élimination biliaire est réduite.
    - Cela peut conduire à une **accumulation du médicament** dans l'organisme, nécessitant une réduction de la dose pour éviter une toxicité.

e) **Développement de médicaments** : Les propriétés d'élimination biliaire sont étudiées lors du développeme**nt d'un médicament pour prédire sa pharmacocinétique et son potentiel** d'interactions.

Exemples de médicaments éliminés par la Bile :

- **Antibiotiques** : Rifampicine, céphalexine, érythromycine.
- **Hypolipémiants** : Atorvastatine, pravastatine (et la plupart des statines).
- **Immunosuppresseurs** : Ciclosporine, tacrolimus.
- **Anticancéreux** : Vincristine, doxorubicine, méthotrexate.
- **Digitalique** : Digoxine (substrat de la P-gp).

2.3.4.3. Autres formes d'élimination du médicament

Certains médicaments sont excrétés dans la salive, la sueur, le lait maternel ou même dans l'air expiré. La plupart d'entre eux sont excrétés en petites quantités. L'excrétion des médicaments dans le lait maternel n'a d'importance médicale que par les effets qu'elle peut avoir sur le nouveau-né nourri au sein. L'excrétion pulmonaire est une voie principalement réservée aux substances volatiles ou gazeuses, ou Le médicament passe des capillaires pulmonaires dans l'air alvéolaire par diffusion passive, puis est exhalé (Anesthésiques inhalés : Halothane, Sévoflurane).

3. La Pharmacodynamie

3.1. Définition

La pharmacodynamie est l'étude des effets d'un médicament sur l'organisme. Elle est complémentaire de la pharmacocinétique qui explore les effets de l'organisme sur les médicaments. Un effet peut être décrit par son intensité, son délai d'apparition et sa durée. La pharmacodynamie peut s'intéresser aux effets bénéfiques mais aussi aux effets indésirables ou toxiques.

Les effets peuvent être mesurés à différents stades du développement du médicament. Lors du développement préclinique, les effets peuvent être mesurés dans des modèles *in vitro* ou dans des modèles animaux. Chez l'homme, les effets sont mesurés afin d'évaluer l'efficacité ou la toxicité d'une molécule, soit durant les essais cliniques. La mesure des effets peut être directe à l'échelle individuelle ou de la population ou indirecte à l'aide de « critères intermédiaires » qui sont un reflet de la pathologie traitée (Figure II.11).

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

Décalage entre le profil des concentrations plasmatiques et l'évolution de l'effet souvent appelé **hystérésis pharmacologique** "hystérésis effet-concentration", où l'effet maximal est atteint *après* la Cmax. C'est le décalage le plus fréquent.

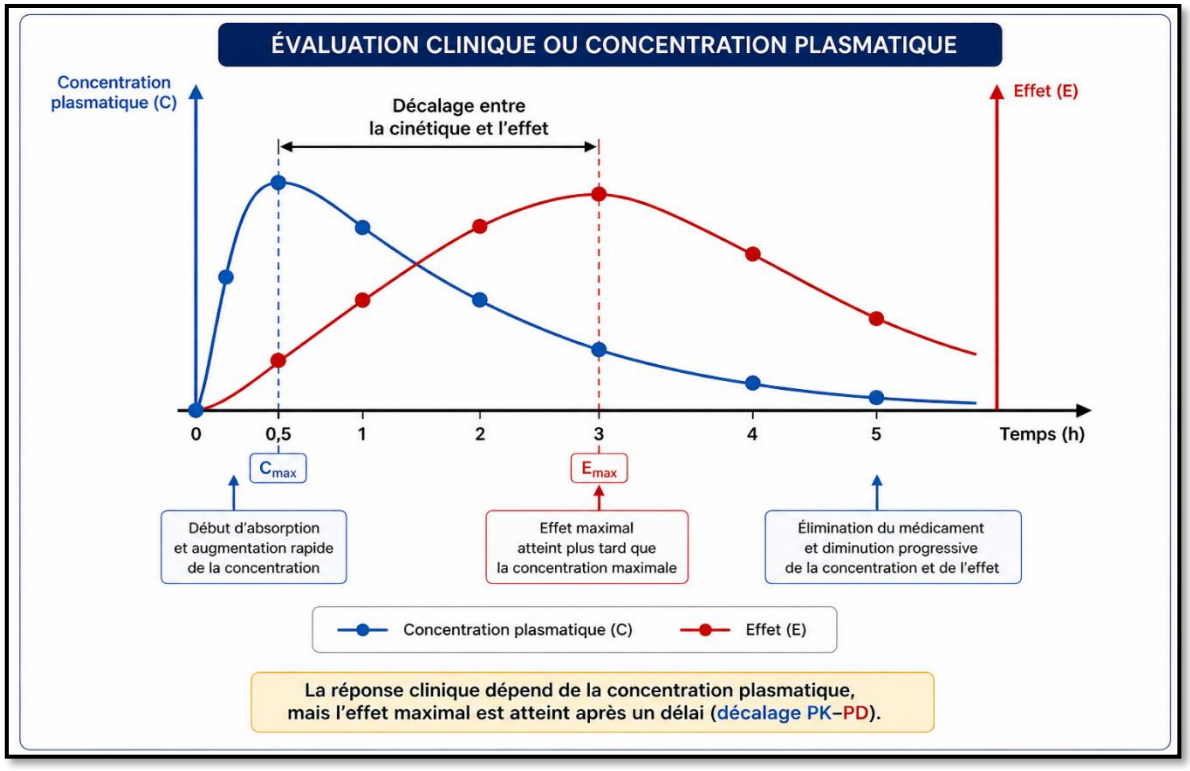


Figure II. 11. Décalage entre le profil des concentrations plasmatiques et l'évolution de l'effet en fonction du temps.

Cette représentation permet de visualiser que le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale est différent du temps nécessaire pour obtenir l'effet maximum). Ce décalage reflète la lenteur des processus intervenant entre l'arrivée du médicament dans le sang (l'exposition) et la mesure de l'effet (Tableau II.2). Il peut être lié à différentes circonstances pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, par exemple :

- ❑ Le médicament entraîne une succession de réactions biochimiques aboutissant à l'effet mesuré.
- ❑ Le médicament doit subir des transformations pour entraîner un effet.
- ❑ Le médicament doit passer à travers des barrières biologiques pour atteindre sa cible.
- ❑ L'effet mesuré est la conséquence d'une exposition prolongée.

Exemple : Les digoxine (un). Son effet maximal sur le cœur peut survenir.

Tableau II.2. Des exemples de médicaments avec un décalage d'effet.

Décalage d'effet	Mécanisme	Exemple
Distribution lente (++ heures après son pic plasmatique)	Le médicament met du temps à atteindre son site d'action « effet cardiaque ». L'effet maximal est retardé.	**Digoxine**
Métabolite actif	Le métabolite, formé plus tard, est responsable de l'effet.	**Diazépam, Codéine**
Action indirecte	L'effet nécessite une cascade d'événements biologiques (synthèse protéique, etc.).	**Warfarine**

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

- ❑ Un effet principal, utilisé en thérapeutique
- ❑ Des effets secondaires (latéraux), qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.
- ❑ Un même effet pharmacodynamique peut être provoqué par plusieurs médicaments ;
- ❑ L'ensemble de ces médicaments constitue une famille pharmacologique (Figure II. 12).

Une famille pharmacologique est constituée par l'ensemble des médicaments ayant un effet pharmacodynamique commun. En effet, les membres d'une famille pharmacologique ont en commun l'effet principal tandis que les effets secondaires peuvent différer selon les substances.

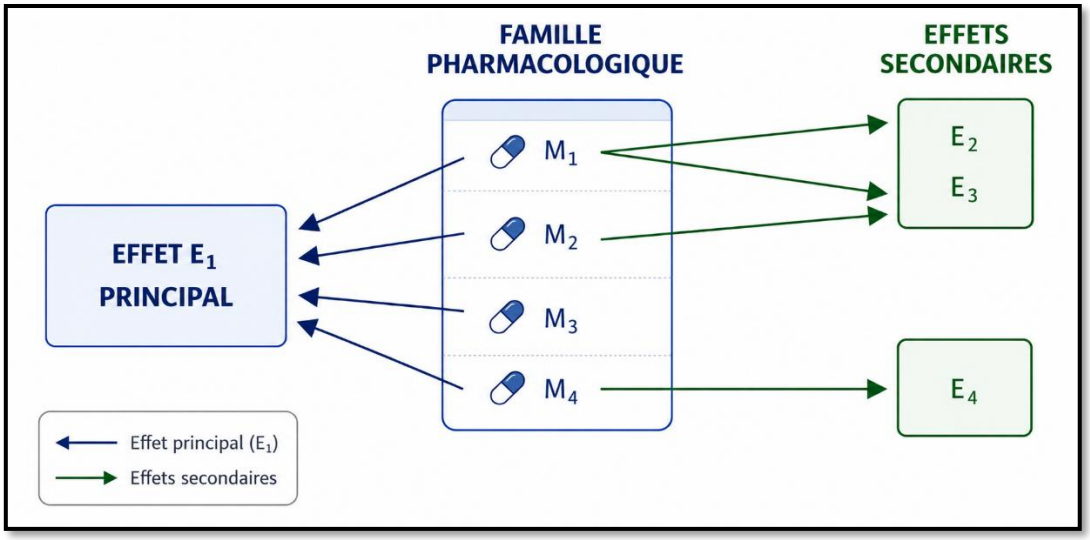


Figure II. 12. Familles pharmacologiques (M1… médicaments, E1… effets pharmacodynamiques).

3.2. Principaux paramètres de pharmacodynamie

Mécanismes d'action : c'est l'ensemble des phénomènes qui modifient des fonctions de l'organisme suite à l'introduction du médicament, parfois le point commun d'une classe pharmacologique.

2.2.1. Les trois propriétés importantes

- **Affinité** = traduit la **puissance** de l'interaction physico-chimique entre le ligand et son récepteur, elle traduit également la = capacité de reconnaissance entre les deux partenaires avec des liaisons non covalentes (hydrophobes, ioniques, H, van der Walls). Une forte affinité signifie que le médicament se lie **facilement, rapidement et durablement** à son récepteur, même à de faibles concentrations.
- **Réponse :** c'est l'effet pharmacologique ou activité du ligand suite à sa fixation sur le récepteur.
- **Sélectivité :** affinité préférentielle d'un ligand pour un récepteur par rapport à un autre. liée à la concentration utilisée ***«la dose».*** C'est la capacité d'un médicament à **agir principalement** sur la cible ou le système visé, en produisant un minimum d'effets sur d'autres cibles (effets "hors-cible") (Figure II.13).

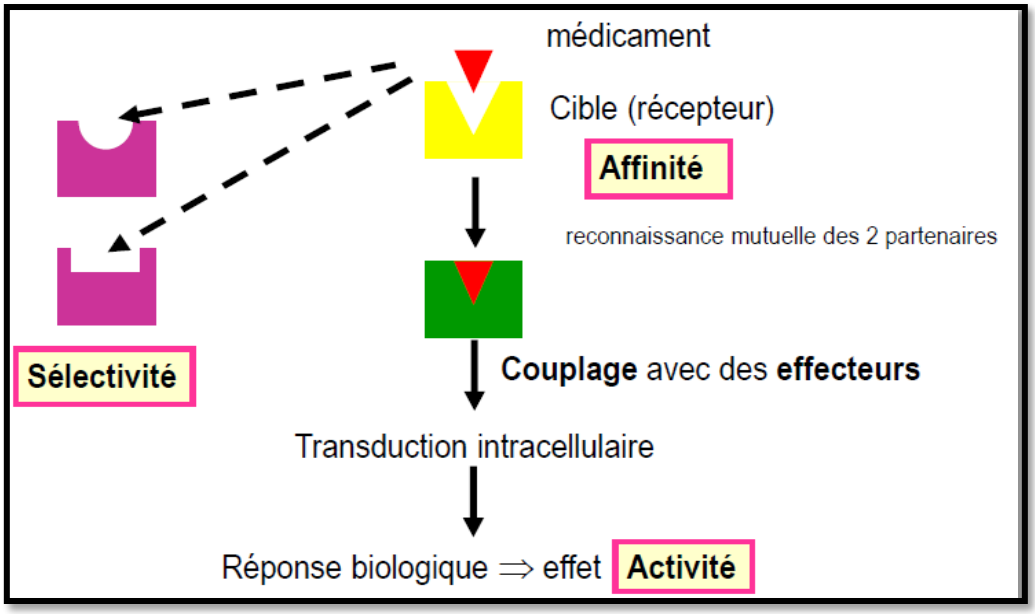


Figure II.13. Les trois propriétés importantes de pharmacodynamie.

3.2.2. Notion de ligand, agoniste et antagoniste

- **Ligand** : toute molécule se liant à un récepteur.
- **Agoniste :** molécule capable d'engendrer, par sa liaison à ses récepteurs, une réponse biologique semblable à celle du médiateur endogène (*il* ***imite*** *l'action du messager habituel*), ex : morphine = agoniste des récepteurs aux opioïdes).
  - *Agoniste complet* : produit l'effet maximal.
  - *Agoniste partiel* : produit un effet partiel, même à dose saturante. Il peut aussi bloquer l'action d'un agoniste complet en occupant le récepteur.
- **Agoniste inverse** : La notion d'agoniste inverse repose sur l'idée que le récepteur et son système de transduction conduisant à un effet aurait une activité basale en absence de tout agoniste (médiateur), l'agoniste augmenterait cette activité basale et l'agoniste inverse la diminuerait, l'antagoniste s'opposerait seulement à l'activité de l'agoniste. Tout se passerait comme si la proportion de récepteurs à l'état spontanément actif diminuait sous l'effet de l'agoniste inverse (en se liant au récepteur influençant ainsi la fonction cellulaire en sens inverse de l'agoniste normal).

Un agoniste inverse s'oppose aux effets de l'agoniste, et provoque en plus une réponse cellulaire propre. Il inactive le récepteur ou le maintien sous forme inactive. L'activité intrinsèque d'un agoniste inverse complet est a = -1. Celle d'un agoniste inverse partiel est comprise entre -1 et 0.

- **Antagoniste :** Molécule dont l'interaction avec les mêmes récepteurs ne déclenche pas de **réponse biologique** et **s'oppose à l'effet du médiateur endogène.**

Médicament antagoniste : lorsque le médicament se fixe sur un récepteur physiologique **bloque ou réduit** l'effet du ligand naturel (ou agoniste).

Trois grands types d'antagonistes : antagoniste pharmacologique, fonctionnel ou physiologique et chimique.

1. **Antagoniste pharmacologique** Les antagonistes pharmacologiques se répartissent en trois catégories : **compétitif** (interagit avec le même récepteur que celui de l'agoniste), non compétitif (interagit sur un récepteur différent) et irréversible (qui est un cas particulier d'antagonisme compétitif).

- *Antagoniste compétitif* **:** possède également une affinité pour le même récepteur de l'agoniste, mais leur fixation à ce récepteur n'entraîne aucune modification des fonctions cellulaires. Les antagonistes compétitifs n'ont donc aucune activité intrinsèque.
- *Antagonisme non compétitif* : interagit avec un récepteur différent de celui de l'agoniste.

2. Antagonisme fonctionnel ou physiologique : Lorsque deux agonistes se fixent sur des récepteurs distincts peuvent agir par des mécanismes distincts mais en sens opposés sur le même paramètre on aboutit à un antagonisme fonctionnel.

Exemples : → Les glucocorticoïdes augmentent la glycémie, mais l'insuline la fait diminuer. Ainsi l'insuline exerce un antagonisme fonctionnel sur les glucocorticoïdes.

3. Antagoniste chimique : Interaction chimique de l'agoniste avec l'antagoniste, indépendamment de toute interaction avec un récepteur. Un médicament se fixe sur un autre et l'inactive. Exemple : La protamine se fixe sur l'héparine et la neutralise

Les agonistes peuvent être **exogènes** ou **endogènes.**

Par exemple, pour le récepteur nicotinique de l'acétylcholine :

- **L'acétylcholine** est l'agoniste physiologique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est **l'agoniste endogène**.
- **La nicotine** agit comme un agoniste au niveau des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est un **agoniste exogène**.

Affinité + efficacité = agoniste

Activité intrinsèque = Efficacité ou **α** varie de 0 à 1.

- Si **α = 1** l'agoniste est entier ou parfait
- Si **α < 1** l'agoniste est partiel

3.2.3. Modèle de la loi d'action de masse

La loi d'action de masse a été adaptée aux réactions Enzyme-Substrat, E + S <:: :> ES, et Enzyme-Inhibiteur, E + 1 <:::> El.

L'affinité du couple enzyme-substrat est quantifiée expérimentalement par la constante KM. Ou constante de Michaelis.

Dans le cas des récepteurs, le terme ligand est utilisé pour toute molécule se liant à ces entités, que l'effet engendré soit de type agoniste (qualitativement semblable à l'effet du médiateur de ce récepteur), ou antagoniste (~'opposant à la liaison et/ou à l'effet du médiateur). L'effet pharmacodynamique du médicament est proportionnel au nombre de récepteurs occupés. L'équilibre L + R ~ LR, exprimé par 1a constante de dissociation à l'équilibre K_D, équilibre entre les formes libres (Let R) et liées (complexe LR) du ligand et du récepteur (à une T °C donnée).

K_D = [L]x[R] / [LR] = k_1/k1 = concentration molaire de ligand permettant d'occuper 50 % des récepteurs

3.2.4. Notion de puissance et d'efficacité

- **La puissance :** correspond à l'affinité d'un agoniste pour son récepteur. Elle est corrélée à la CE50. Plus la **CE50** est basse et plus la molécule aura une puissance élevée.

Ex. Si le médicament A agit à 5 mg et le médicament B à 50 mg pour produire le même effet, alors **A est plus puissant que B**.

- **L'efficacité** : Correspond à la capacité maximale d'un médicament à produire un effet, indépendamment de la dose (capacité à induire une réponse biologique). Emax exprime l'efficacité maximale d'une molécule **(**Figure II.14).
  - Elle indique **l'intensité maximale de la réponse**.
  - Elle est liée à l'**effet maximal (Emax)**.

Ex. Si le médicament A peut réduire la douleur de 100 % et le médicament B seulement de 60 %, alors **A est plus efficace que B**, même si B est plus puissant.

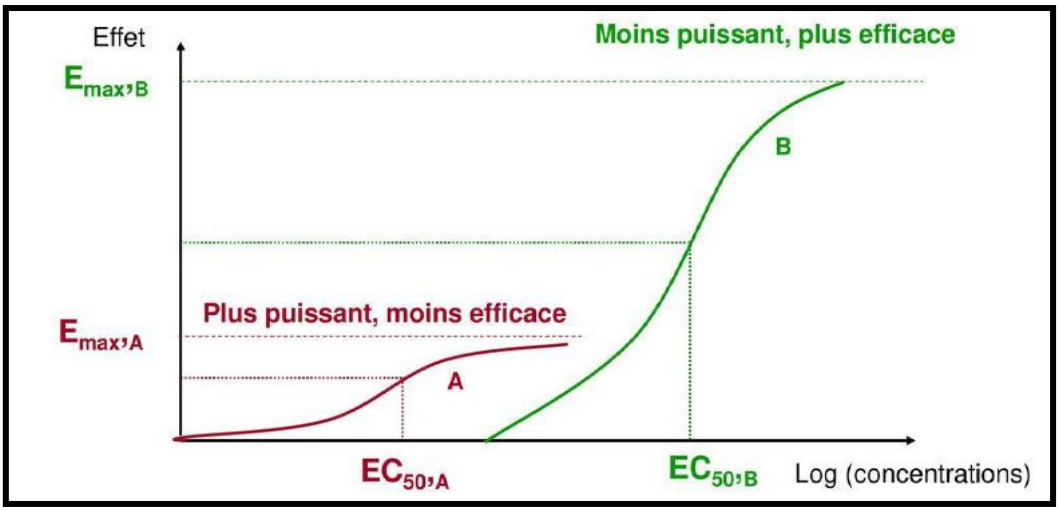


Figure II.14: Puissance et d'efficacité d'un médicament.

3.2.5. Notion d'additivité et synergie

- **Additivité :** Correspond à une situation où l'effet combiné est égal à la somme des effets individuels. Les effets des deux substances s'ajoutent.

Relation : Effet total = Effet A + Effet B

Exemple :

- Substance A produit un effet de 20 %
- Substance B produit un effet de 30 %

➡ Ensemble, elles produisent un effet de **50 %**

- **Synergie :** effet pharmacodynamique de l'association de deux substances actives supérieur à celui de chacune d'entre elles prises séparément. L'efficacité de l'association est supérieure à celle de chacun des constituants pris séparément.

Relation : Effet total > Effet A + Effet B.

Exemple :

- Substance A : 20 %
- Substance B : 30 %

➡ Ensemble : **70 % ou plus**

✔ Les substances **renforcent mutuellement leurs effets**.

3.3. Méthodes de quantification de l'effet des médicaments

La quantification de l'effet d'un médicament consiste à mesurer et à exprimer de manière objective l'intensité de la réponse pharmacologique produite chez un organisme ou dans un système biologique. Cette évaluation repose sur différentes approches expérimentales, notamment les courbes dose-réponse graduées et quantales, les paramètres de puissance (CE50, DE50), d'efficacité maximale (Emax) ainsi que les modèles pharmacocinétiques-

pharmacodynamiques (PK/PD). Ces méthodes sont complémentaires et peuvent être combinées afin de caractériser avec précision les propriétés pharmacologiques d'un médicament et d'optimiser son utilisation thérapeutique (Holford et al., 2022).

3.3.1. En décrivant les effets en fonction du temps

Une mesure répétée de l'effet, permet de décrire après une dose unique le temps nécessaire pour atteindre un effet maximal, la valeur de cet effet maximal et la durée de l'effet. Ces analyses purement descriptives sont liées à la dose, à la voie d'administration et au type de paramètre d'effet mesuré. Dans le cas d'échelles d'évaluation qui sont longues à réaliser ou qui entrainent en effet d'apprentissage, il n'est pas toujours possible de répéter trop souvent et trop longtemps les tests, ce qui oblige à limiter les évaluations.

3.3.2. En décrivant les effets en fonction de la dose

Des études comportant plusieurs doses en administration unique permettent de bien décrire la gamme de dose utile pour obtenir un effet. Elles doivent être complétées par des administrations répétées qui vérifieront entre-autres si l'effet persiste ou si un épuisement est à craindre.

3.3.3. En établissant une relation entre la concentration et l'effet en fonction du temps (PK/PD)

Les analyses PK/PD doivent prendre en compte le fait que certains métabolites peuvent être à l'origine d'un effet, ce qui rend difficile la distinction entre l'effet obtenu du médicament lui-même de celui provoqué par ses métabolites. Dans ce cas, la concentration plasmatique à prendre en compte n'est pas forcement uniquement la concentration du médicament administré mais la somme des concentrations des produits actifs.

3.4. Relations dose-effet

Les modèles pharmacocinétiques (**PK**) décrivent la relation entre la dose de produit administrée et sa concentration dans l'organisme, et les modèles pharmacodynamiques (**PD**) décrivent la relation entre la concentration et son effet sur l'organisme. Ces modèles permettent de décomposer les différentes sources de variabilité de la relation dose-concentration-effet (Figure II. 15). Cependant, dans ces modèles interviennent des paramètres de nature aléatoire, qui représentent la variabilité entre les individus, et des paramètres spécifiques d'un traitement ou d'une covariable, commun à toute la population. En effet, l'action d'un principe actif dépend de la quantité appliquée, c'est-à-dire de la dose. Si l'on choisit une dose inférieure au seuil où se manifeste l'effet, le médicament n'aura aucune action. Selon la nature de l'effet attendu, on observera, chez un individu donné, que des doses croissantes produisent des effets de plus en plus nets, on peut alors déterminer une *relation dose-effet.* L'action d'un médicament destiné à

faire baisser la fièvre ou à diminuer la pression artérielle est ainsi visible, car on peut mesurer la diminution de la température ou de la pression artérielle.

La relation dose-effet peut cependant varier d'un individu à l'autre. Chez des sujets différents, il faudra des doses différentes pour obtenir le même effet. Ceci est particulièrement net dans le cas de réactions qui suivent une loi de tout ou rien.

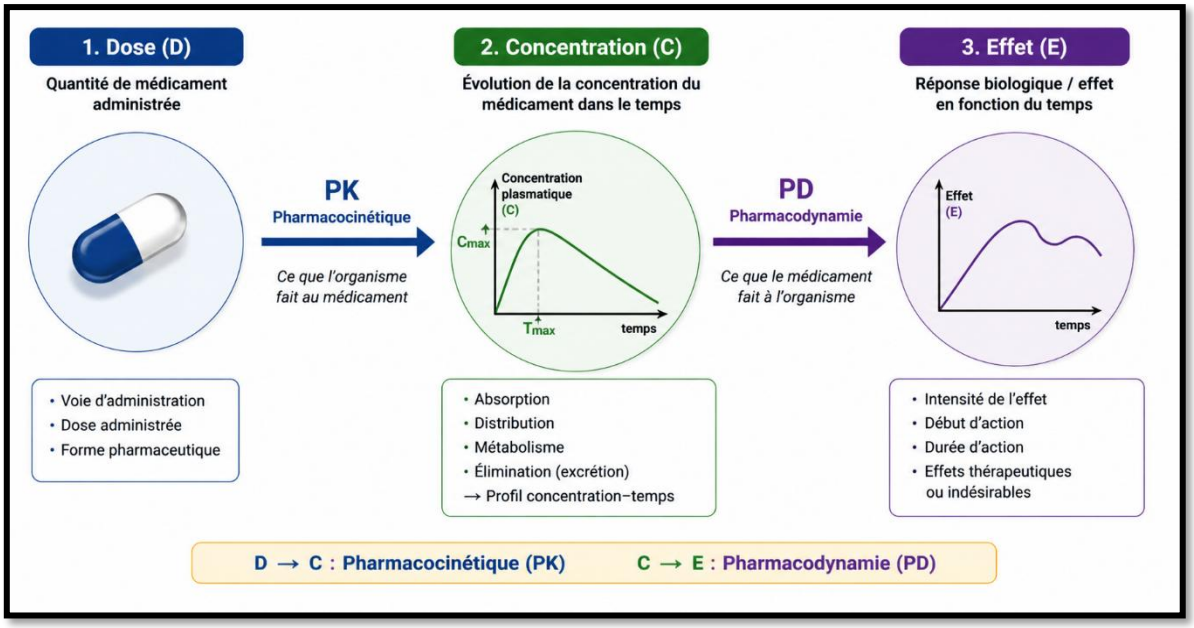


Figure II. 15. Relations dose-concentration-effet.

3.4.1. Relation dose-effet (*in vivo*)

Généralement l'effet thérapeutique (phannacodynamie) et l'effet toxique peuvent se porte de façon préférentielle, sur un ou quelques organes.

Le travail sur des organes isolés présente les avantages suivants :

1. La connaissance de la concentration du principe actif qui baigne le tissu ;
2. Une meilleure possibilité d'observer et de déterminer l'origine de l'effet ;
3. L'élimination des réactions qui peuvent, chez l'animal entier, compenser en partie l'effet propre de la substance ;

Exemple : l'action de la noradrenaline sur la fréquence - cardiaque (accélération) peut être masquée dans l'organisme entier : l'augmentation de pression artérielle associée déclenche en effet un mécanisme de rétrocontrôle dont la résultante est une baisse de fréquence cardiaque ;

4. La possibilité de tester l'action des substances jusqu'à obtenir un effet maximum. Il serait par exemple impossible de suivre sur un organisme intact des effets chronotropes négatifs jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Les inconvénients de ces systèmes sont :

1. les lésions inévitables causées au tissu durant la préparation ;

2. la perte du contrôle physiologique de la fonction de l'organe isolé ;

3. le caractère artificiel de l'environnement.

3.4.2. Types de relations dose–effet

3.4.2.1. Relation graduelle (continue)

- L'effet est **mesurable et progressif** (ex : baisse de la pression artérielle).
- Représentée par une courbe **sigmoïde** (en S) lorsqu'on utilise une échelle logarithmique des doses.

3.4.2.2. Relation quantale (tout ou rien)

- L'effet est **binaire** : présent ou absent (ex : sommeil, convulsion).
- Exprimée en **% d'individus répondant** à une dose donnée.

3.4.3. Caractéristiques de la courbe dose–effet

- **Phase initiale** : faible effet aux faibles doses
- **Phase linéaire** : augmentation rapide de l'effet
- **Plateau** : effet maximal atteint (saturation des récepteurs)

3.4.4. Facteurs influençant la relation dose–effet

- Sensibilité individuelle (âge, génétique)
- Voie d'administration
- Interaction avec d'autres médicaments (synergie, antagonisme)
- État physiologique ou pathologique

3.4.5. Courbes doses réponse

Il s'agit de la mesure de l'effet pharmacologique (*in vitro* ou *in vivo*) pour des doses croissantes de la substance à étudier. La concentration donnant l'effet maximal est difficile à estimer de façon exacte (Le plateau représente l'effet maximum **E max** pouvant être obtenu). Tandis que la concentration efficace 50 « **CE $_{50}$** » correspond à la concentration entraînant 50 % de l'effet maximum (puissance de la molécule), qui peut être mesurée avec précision (Figure II. 16).

- **CE$_{50}$** : étude réalisée *in vitro,* graphiquement représente l'effet du ligand en fonction de sa concentration.
- **DE$_{50}$** : étude réalisée *in vivo* chez l'animal (on lui administre le médicament), représente l'effet du ligand en fonction du log de sa dose.

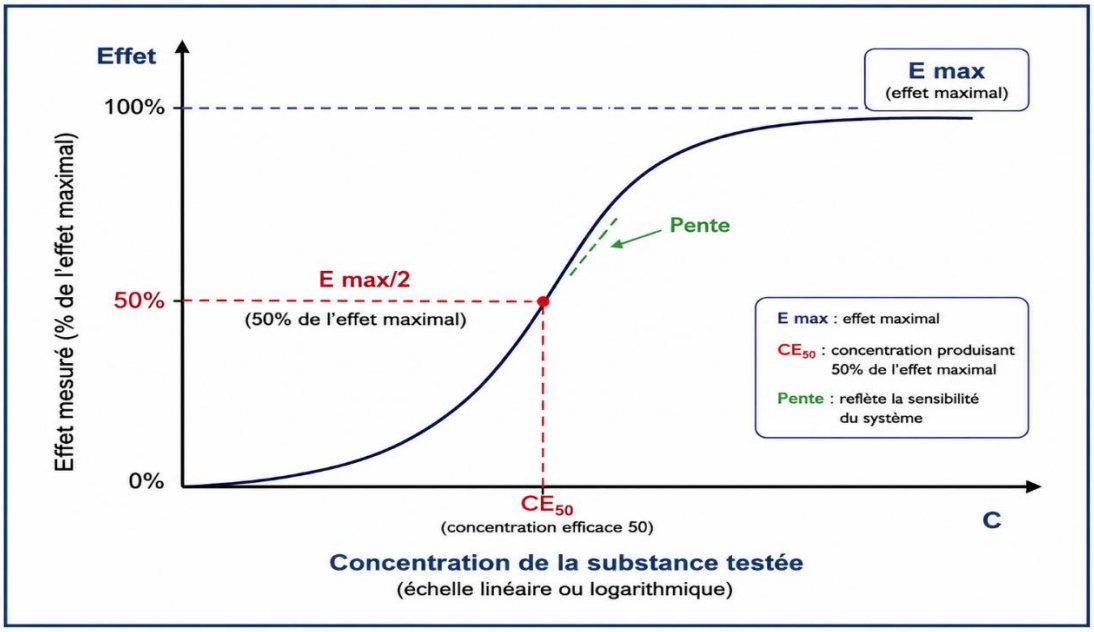


Figure II. 16 : Courbe doses-effet.

Entre la dose seuil et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint, on délimite une zone dite zone de relation linéaire entre la dose et la réponse (correspond à la zone d'effet thérapeutique).

3.5. Mécanismes d'action des médicaments (interaction médicament-récepteur)

Les mécanismes d'action décrivent la manière dont un médicament produit ses effets dans l'organisme, au niveau moléculaire, cellulaire ou physiologique (Figure II.17).

3.5.1. Principes généraux de l'action des médicaments

Les principes de base de l'action des médicaments ont pu être développés entre autres grâce aux travaux de ***Paul Ehrlich*** dont l'apport essentiel a été de convaincre le mode scientifique de ce que l'action d'un médicament doit être explicable en termes de son interaction avec des constituants du corps, et que cette interaction peut s'étudier par les méthodes de la physique, de la chimie et de la biologie. Ceci a mené Ehrlich à la citation (*les corps n'agissent pas s'ils ne sont pas liés*), soit un concept majeur en pharmacologie, qui peut être élargi à de nombreuses autres situations (comme celle des hormones et de leurs cibles biologiques, des complexes antigènes-anticorps ou des complexes enzymes-inhibiteurs).

3.5.2. Cibles des médicaments et spécificité

Une cible médicamenteuse est une molécule biologique (généralement une protéine) avec laquelle le médicament interagit pour produire un effet thérapeutique. Le

principe général est qu'une molécule médicamenteuse ne se distribue pas au hasard dans le corps mais se lie à sa (ou ses) cibles. Cette liaison rend compte de l'effet observé (même si de nombreuses étapes intermédiaires sont impliquées) et sa spécificité lui permet d'obtenir l'effet désiré sans engendrer d'autres effets. Ces deux principes (cible définie et spécificité) restent à la base de la plupart des progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament (*S*chenone et al., 2023).

Une molécule qui reconnait mal sa cible ne sera quasi-jamais un médicament efficace. Une molécule qui reconnaît de façon peu spécifique les constituants de l'organisme ou qui interagit avec des structures biologiques non impliquées dans l'effet thérapeutique recherché est susceptible de provoquer un grand nombre d'effets indésirables. En effet, la spécificité d'un médicament correspond à sa capacité à se lier préférentiellement à une cible biologique donnée, responsable de l'effet pharmacologique souhaité. Lorsque cette spécificité est faible, le médicament peut également se fixer à d'autres récepteurs, enzymes, canaux ioniques ou transporteurs présents dans différents tissus de l'organisme (*S*chenone et al., 2023).

Ces interactions dites « hors cible » (off-target effects) entraînent des réponses biologiques non désirées pouvant se traduire par des effets secondaires, une toxicité accrue ou des interactions médicamenteuses. Par conséquent, plus un médicament est sélectif pour sa cible thérapeutique, plus son rapport bénéfice/risque est généralement favorable. Toutefois, une sélectivité absolue est rare et la plupart des médicaments présentent un certain degré d'interaction avec plusieurs cibles biologiques, ce qui peut parfois contribuer à leur efficacité thérapeutique mais également à l'apparition d'effets indésirables (Tableau II.3).

3.5.2.1. Types de spécificité

- **Spécificité absolue**

  Le médicament agit sur une seule cible (rare en pratique).

- **Spécificité relative**

  Le médicament agit préférentiellement sur une cible, mais peut en affecter d'autres à forte dose (Tableau II.3).

3.5.2.2. Facteurs influençant la spécificité

- Structure chimique du médicament
- Affinité pour la cible (liaison forte ou faible)
- Dose administrée
- Distribution dans l'organisme
- Présence de cibles similaires (familles de récepteurs)

Exemple du Salbutamol

- Cible : récepteurs β2 des bronches
- Effet : bronchodilatation
- Spécificité : relativement sélectif β2, mais à forte dose → effets cardiaques (β1).

Tableau II.3. Degrés de spécificité.

Degré	Description	Exemple
Spécificité élevée	Se lie presque exclusivement à une seule cible (parfois un sous-type de récepteur).	**Oméprazole** – inhibe uniquement la pompe à protons H^+/K^+ ATPase des cellules pariétales de l'estomac.
Spécificité modérée	Se lie à quelques cibles apparentées au sein d'une même famille.	**Propranolol** (bêta-bloquant) – bloque β1 (cœur) et β2 (poumons) → peut provoquer une bronchoconstriction.
Faible spécificité	Se lie à de nombreuses cibles, parfois très différentes.	**Imatinib** (anticancéreux) – conçu pour une tyrosine kinase (BCR-Abl), mais en inhibe des dizaines d'autres.

La plupart des cibles des médicaments sont des protéines, avec quelques exceptions notables qui sont le DNA (ou le RNA) dans le cas de produits antitumoraux, des ions (comme le Ca^{2+} dans le cas des biphosphonates). Les lipides sont parfois des cibles mais souvent peu spécifiques sauf lorsqu'on considère les différences d'espèces (par exemple, le phosphatidylglycérol très abondant dans les bactéries mais rare chez les organismes supérieurs).

Les protéines structurales ou plasmatiques sont rarement des cibles biologiques utiles car la liaison d'un principe actif à ce niveau s'accompagne d'une multitude d'effets qui nuisent la spécificité.

Dans un cadre physiologique, une cible est tout constituant capable de lier soit un constituant naturel de l'organisme (ligand endogène) soit un constituant extérieur (ligand exogène) et, de cette façon, engendrer une réponse biologique. Si le ligand endogène est un médicament, la réponse sera une réponse pharmacologique.

Exemple : Les récepteurs adrénergiques lient l'adrénaline (et d'autres amines de structures semblables) et leurs effets vont du contrôle du rythme cardiaque et du maintien de la pression sanguine à l'augmentation de la glycémie. En parallèle, les analogues de l'adrénaline pourront être utilisés comme médicament pour obtenir ou combattre certains effets de l'adrénaline et amines endogènes de nature semblable. Par ailleurs, une cible peut aussi lier des substances ayant un certain degré de similitude chimique et biophysique.

De façon générale, on peut estimer qu'un médicament est une molécule opportuniste qui trouve, dans l'organisme, une cible qui ne lui est pas nécessairement destinée mais qu'elle peut reconnaître et occuper (Figure II.17).

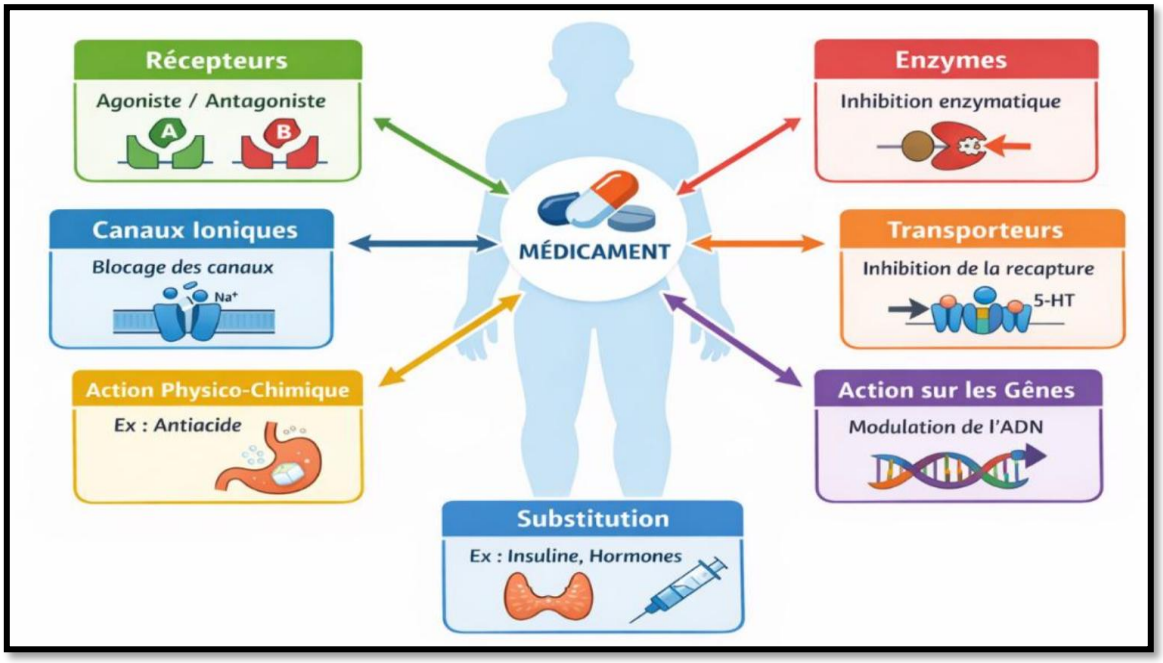


Figure II.17. Mécanisme d'action des médicaments.

3.5.3. Fixation des médicaments sur une protéine

La liaison entre un médicament et sa cible biologique repose, dans la majorité des cas, sur des **interactions non covalentes réversibles**. Bien que chacune de ces interactions soit individuellement faible, leur combinaison permet d'établir une liaison suffisamment stable et spécifique pour déclencher une réponse pharmacologique. Parmi les principales forces impliquées figurent les **liaisons hydrogène**, les **interactions électrostatiques (ioniques)**, les **forces de Van der Waals**, les **interactions hydrophobes** ainsi que les interactions de type **π-π** entre cycles aromatiques. La complémentarité tridimensionnelle entre le médicament et son site de fixation favorise l'établissement simultané de plusieurs de ces interactions, ce qui augmente l'affinité et la sélectivité de la liaison. Cette réversibilité est essentielle puisqu'elle

permet au médicament de se dissocier de sa cible après avoir exercé son effet, limitant ainsi le risque d'une inhibition ou d'une activation permanente de la fonction biologique concernée (Ritter et al., 2023). Plus rarement, certains médicaments forment des liaisons covalentes, généralement irréversibles ou de très longue durée, avec leur cible (Tableau II. 4).

Tableau II. 4. Les différentes types de liaisons.

Type de liaison	Force	Rôle
Liaisons hydrogène	Modérée	Très fréquentes, assurent la spécificité
Interactions hydrophobes	Faible	Importantes dans les poches hydrophobes des protéines
Interactions ioniques (électrostatiques)	Forte	Entre groupements chargés opposés
Interactions de Van der Waals	Très faible	Contribuent à l'ajustement précis (complémentarité de forme)

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

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

3.5.3.1. Récepteurs couplés aux protéines G

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

Les systèmes mis en jeu par les récepteurs couplés à une protéine G sont *:* les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, ceux de la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine, la morphine, les prostaglandines, l'angiotensine II.

Différents types d'effecteurs de la protéine G

- L'adénylate cyclase qui catalyse la formation d'AMP cyclique (AMPc; dans certains cas, il s'agit du GMPc), un nucléotide capable d'activer lui-même plusieurs enzymes appelées protéine kinases car elles catalysent la phosphorylation d'autres protéines.
- La phospholipase C qui agit sur le phosphatidylinositol-triphosphate, un phospholipide de la membrane.
- La phospholipase A, qui libèrera l'acide arachidonique,

3.5.3.2. Récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires constituent une superfamille de facteurs de transcription ligand-dépendants qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génique. Contrairement aux récepteurs membranaires, qui transmettent leurs signaux par l'intermédiaire de cascades de seconds messagers, les récepteurs nucléaires agissent directement au niveau du génome en modulant la transcription de gènes spécifiques (Figure II.18). Ces récepteurs sont localisés soit dans le cytoplasme, soit directement dans le noyau selon leur état d'activation et leur type. Après la fixation d'un ligand lipophile, tel qu'une hormone stéroïdienne, une hormone thyroïdienne, la vitamine D ou l'acide rétinoïque, le récepteur subit un changement conformationnel qui favorise sa translocation vers le noyau ou modifie son activité transcriptionnelle lorsqu'il est déjà nucléaire (Evans & Mangelsdorf, 2014).

3.5.3.3. Enzymes

Les médicaments peuvent :

- Activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible
- Détourner l'activité enzymatique. C'est le cas des anti-métabolites, faux substrats qui ressemblent au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs

- **Transporteurs** : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :

- Des transports passifs (transporteurs, pour un ion ou une molécule dans un sens ; symporteurs, pour plusieurs ions ou molécules ; antiporteurs, pour des échanges d'ions ou de molécules)
- Des transports actifs, avec dépense d'énergie (pompes). C'est la cible de médicaments qui activent ou inhibent leur fonctionnement (Figure II.18).

3.5.3.4. Canaux Ioniques

Les canaux ioniques, également appelés récepteurs ionotropiques, sont des protéines transmembranaires spécialisées dans le transport rapide et sélectif des ions à travers la membrane cellulaire. Ils jouent un rôle fondamental dans la transmission des signaux électriques et chimiques au sein de l'organisme, notamment dans les systèmes nerveux, musculaire et endocrinien.

Ces protéines forment un pore qui traverse la membrane plasmique et dont l'ouverture ou la fermeture contrôle le passage d'ions spécifiques tels que le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le calcium (Ca^{2+}) ou le chlorure (Cl^-). Le déplacement de ces ions s'effectue selon leur **gradient électrochimique**, c'est-à-dire sous l'influence combinée de leur concentration de part et d'autre de la membrane et de la différence de potentiel électrique existante (Figure II.18).

- Protéines de la structure cellulaire

Les protéines de la structure cellulaire constituent un ensemble de macromolécules essentielles au maintien de l'architecture, de la forme et de l'intégrité des cellules. Elles participent à l'organisation du cytosquelette, à l'adhésion cellulaire, au transport intracellulaire ainsi qu'à de nombreux processus impliqués dans la division, la migration et la communication cellulaires. Bien que la plupart des médicaments agissent sur des récepteurs, des enzymes ou des canaux ioniques, certaines protéines structurales représentent également des cibles thérapeutiques importantes.

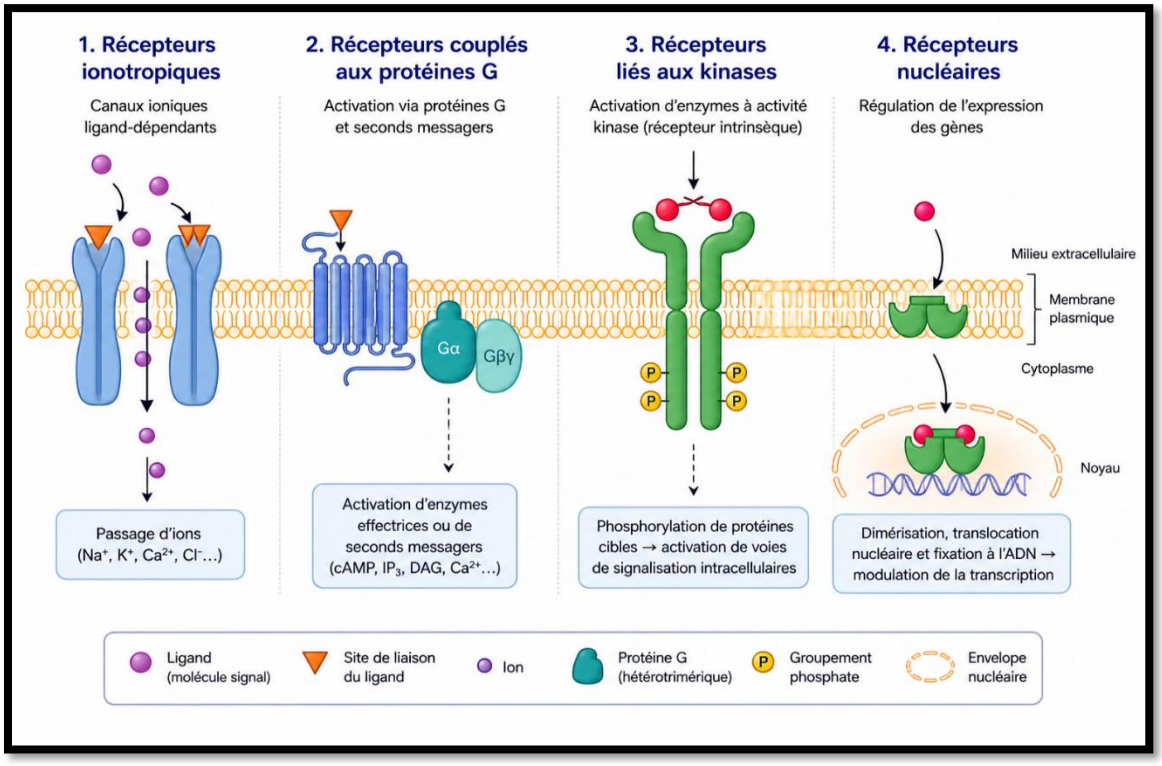


Figure II.18. Différents types de récepteurs.

Chapitre III : Principaux groupes de substances actives

Plan du chapitre

Introduction

1. Antibiotiques
2. Antiseptiques
3. Hormones
4. Vitamines
5. Médiateurs chimiques

Introduction

En pharmacologie, les **substances actives** représentent les composants essentiels des médicaments responsables de leurs effets thérapeutiques. Elles agissent en interagissant avec des cibles biologiques spécifiques telles que les récepteurs, les enzymes, les canaux ioniques ou encore les acides nucléiques, afin de modifier une fonction physiologique ou de corriger un déséquilibre pathologique (Ritter et al., 2024).

Compte tenu de la diversité des maladies et des mécanismes biologiques impliqués, les substances actives sont classées en plusieurs groupes principaux. Cette classification peut se faire selon différents critères, notamment leur mécanisme d'action et leur effet thérapeutique (Les principaux groupes incluent les antibiotiques, hormones, vitamines, anti-inflammatoires, ainsi que les molécules de synthèse et biologiques), ou encore le système biologique ciblé (système nerveux, cardiovasculaire, immunitaire, etc.).

L'étude des principaux groupes de substances actives permet de mieux comprendre les stratégies thérapeutiques utilisées en médecine moderne, de mieux comprendre la diversité et la spécificité des traitements disponibles et d'optimiser le choix des traitements et de prévenir les effets indésirables. En effet, cette organisation facilite non seulement l'apprentissage, mais aussi le choix rationnel des médicaments en pratique médicale afin d'améliorer la prise en charge des patients et contribuer aux progrès continus pour la santé publique.

1. Les Antibiotiques

1.1. Définition et origine des antibiotiques

Les antibiotiques se définissent comme des **substances naturelles ou synthétiques** capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte "cellules eucaryotes" (ayant une toxicité sélective pour l'organisme cible).

"Les antibiotiques sont des agents chimiothérapeutiques qui interfèrent avec des processus cellulaires essentiels des bactéries, conduisant à une inhibition de leur croissance (bactériostatique) ou à leur mort (bactéricide), avec une toxicité minimale pour l'hôte" (Walsh, 2003).

Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries. La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillum notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming (1929) du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Petri.

Florey et Chain (1940) : Premier travail d'essai clinique démontrant l'efficacité thérapeutique de la Pénicilline**.**

Les microorganismes en général produisent de nombreuses molécules à action pharmacologique très variable. Cette production de molécules sans intérêt apparent résulterait d'une potentialité des microorganismes d'essayer" des synthèses très variées (métabolites secondaires). Actuellement, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont obtenus par semi-synthèse (industrie pharmaceutique).

1.2. Cibles bactériennes des antibiotiques

Les cibles bactériennes des antibiotiques correspondent aux structures ou fonctions essentielles de la bactérie ou l'action des antibiotiques interférant avec des **mécanismes essentiels** à la survie ou à la multiplication des bactéries.

Les antibiotiques peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique :

1.2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne (β-lactamines, vancomycine). La paroi bactérienne (présente chez la plupart des bactéries) est constituée de **peptidoglycane**, un polymère rigide qui protège la bactérie contre la lyse osmotique. La cellule humaine n'a pas de paroi → cible idéale.

- **Bêta-lactamines** : se lient aux **PLP** (protéines liant la pénicilline), enzymes qui construisent le peptidoglycane → blocage des transpeptidases → paroi fragile → lyse.
- **Glycopeptides** (vancomycine) : se lient directement au précurseur du peptidoglycane (D-Ala-D-Ala) → empêchent l'élongation.

1.2.1. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique (macrolides, tétracyclines) : La synthèse des protéines chez les bactéries se fait au niveau des **ribosomes 70S**, composés de deux sous-unités : **30S** (légère) et **50S** (lourde). Les antibiotiques ciblent ces sous-unités pour bloquer la traduction, empêchant ainsi la production de protéines essentielles à la survie bactérienne (Tableau II.1).

Tableau II.1. Effets des antibiotiques sur les sous unités 30S et 50S.

Antibiotique	Sous-unité ribosomale ciblée	Effet
Aminosides (gentamicine)	30S	Lecture erronée de l'ARNm → protéines anormales, toxiques
Tétracyclines	30S	Blocage de l'arrivée des ARNt → arrêt de l'élongation
Macrolides (érythromycine)	50S	Blocage du canal de sortie du peptide naissant
Chloramphénicol	50S	Inhibe la liaison peptidyltransférase
Oxazolidinones (linézolide)	50S	Bloque l'initiation de la traduction

1.2.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs : (quinolones) des antibiotiques actifs sur la synthèse des ARN/ADN ou de leurs précurseurs. Ces antibiotiques bloquent la formation du **tétrahydrofolate**, cofacteur indispensable à la synthèse des bases puriques et de la thymidine (base pyrimidique).

- Ex : Les **fluoroquinolones** sont des antibiotiques bactéricides qui ciblent les **topoisomérases** bactériennes, enzymes essentielles au superenroulement et à la séparation des brins d'ADN lors de la réplication.
- Ex : **Triméthoprime** inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase (DHFR) bactérienne → blocage de la réduction de la dihydrofolate en tétrahydrofolate.

1.2.4. Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques (sulfamides) : Ces antibiotiques sont souvent des **analogues structuraux** de substrats naturels. Ils entrent en compétition avec ces substrats pour le site actif d'une enzyme, bloquant ainsi une voie métabolique clé. La bactérie ne peut plus produire un constituant indispensable à sa survie ou à sa multiplication.

1.2.5. Antibiotiques anti-anaérobies : Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydo-réduction **indépendantes de l'oxygène**, et peuvent atteindre des niveaux de potentiel redox nettement plus bas que chez les eucaryotes (*Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptostreptococcus)*. Ils sont fréquents dans les infections abdomino-pelviennes**,** abcès cérébraux**,** gangrènes gazeuses**,** péritonites**,** infections dentaires**.** Ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les **nitroimidazoles**, et leur confère un effet particulier sur ces organismes (et d'autres parasites anaérobies).

1.3. Conditions d'une efficacité de l'antibiotique

Pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur le /les germe(s) à l'origine de l'infection, Plusieurs conditions doivent être simultanément remplies pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale (Sanford Guide, 2025).

- L'antibiotique possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur ce germe ;
- L'antibiotique doit atteindre et maintenir des concentrations au site d'infection suffisamment supérieures à la CMI du pathogène.
- L'antibiotique y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de le détruire (bactéricidie) soit d'en arrêter la multiplication (bactériostatisme).
- Privilégier l'utilisation d'un antibiotique avec un spectre étroit pour réduire la pression de sélection et préserver le microbiote (spectre d'action optimal).

1.4. Mode d'action des antibiotiques

Le mode d'action des antibiotiques correspond à la manière dont ces substances agissent pour inhiber la croissance des bactéries ou les détruire. Chaque antibiotique cible une structure ou une fonction essentielle à la survie bactérienne (Figure III.1).

On distingue principalement **deux effets** :

- **Bactériostatique** : inhibe la croissance des bactéries
- **Bactéricide** : entraîne la mort des bactéries

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire des étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

1.4.1. Toxicité sélective

La toxicité sélective repose sur des différences fondamentales entre cellules bactériennes et cellules humaines, ce qui permet aux antibiotiques d'être efficaces tout en limitant les dommages pour l'organisme. Elle se fait au niveau de la :

- Synthèse de la paroi bactérienne
- Membrane cytoplasmique
- Synthèse des protéines
- Acides nucléiques

1.4.2. Inhibition compétitive

Dans ce cas l'antibiotique agit par à un mécanisme où une molécule (souvent un analogue structural) entre en compétition avec le substrat naturel d'une enzyme bactérienne en se fixant sur son site actif. En occupant ce site, l'antibiotique empêche le substrat normal de s'y lier, ce qui bloque la réaction enzymatique essentielle au fonctionnement ou à la croissance de la bactérie. Ce type d'inhibition est généralement réversible et peut être surmonté par une augmentation de la concentration du substrat (Murray et al., 2023).

Un exemple classique est celui des sulfamides, qui imitent l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et inhibent la synthèse de l'acide folique chez les bactéries, un processus indispensable à leur multiplication.

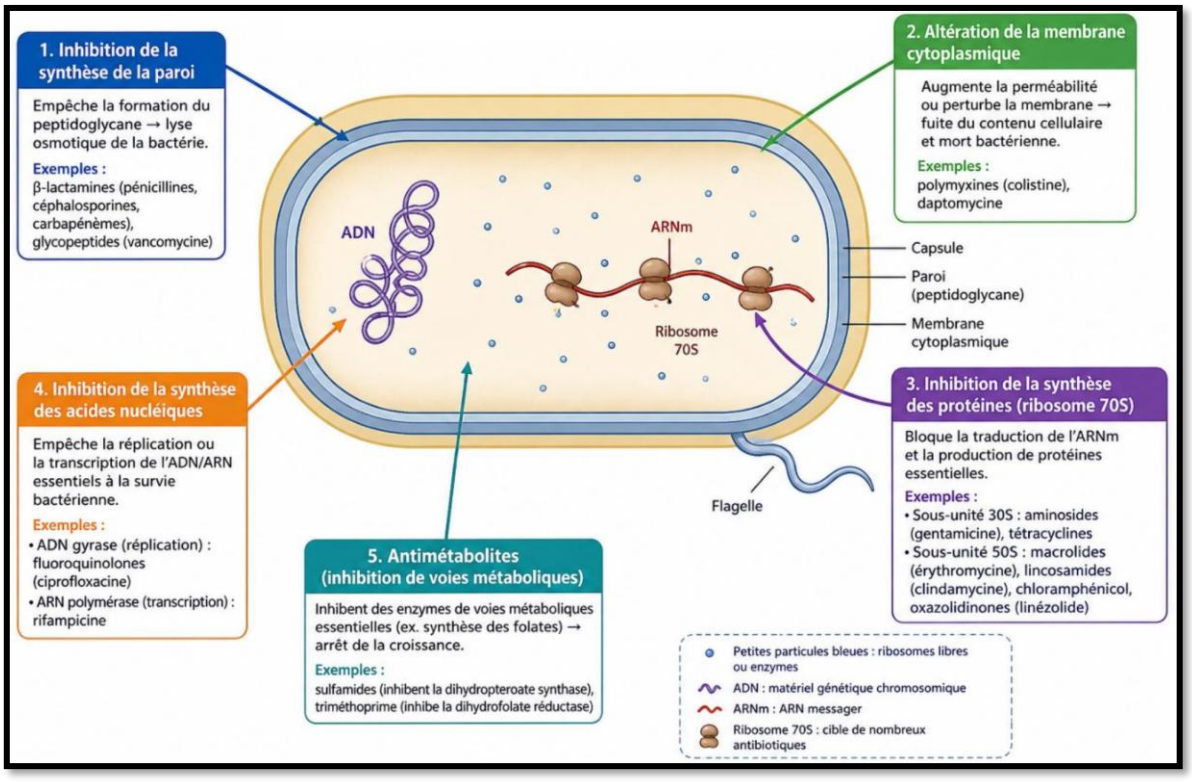


Figure III.1. Modes d'action des antibiotiques au niveau de la cellule bactérienne.

1.5. Critères de classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères complémentaires, qui permettent de mieux comprendre leur utilisation thérapeutique et leur mode d'action.

1.5.1. Selon le mécanisme d'action

C'est la classification la plus utilisée. Les antibiotiques sont regroupés selon la cible bactérienne qu'ils affectent :

- **Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire** (β-lactamines, glycopeptides)
- **Inhibition de la synthèse protéique** (aminosides, macrolides, tétracyclines)
- **Altération de la membrane cytoplasmique** (polymyxines)
- **Inhibition de la synthèse des acides nucléiques** (quinolones, rifampicine)
- **Inhibition du métabolisme (acide folique)** (sulfamides, triméthoprime)

Cette classification est essentielle pour comprendre la **toxicité sélective** et les associations thérapeutiques (Katzung, 2021).

1.5.2. Selon l'origine

- **Naturels** (produits par des micro-organismes)
- **Semi-synthétiques**
- **Synthétiques**

Ce classement reflète les avancées en pharmacologie et en chimie médicinale.

1.5.3. Selon le spectre d'activité

- **Spectre étroit** : actif sur un nombre limité de bactéries (ex : pénicilline G)
- **Spectre large** : actif sur de nombreuses bactéries Gram+ et Gram− (ex : tétracyclines)

Ce critère est important pour limiter le développement des résistances (OMS, 2023).

1.5.4. Selon la structure chimique

Les antibiotiques sont regroupés en familles chimiques :

- β-lactamines
- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Gminosides
- Glycopeptides

Cette classification permet de prévoir les allergies croisées et certaines propriétés pharmacologiques (Brunton et al., 2023).

1.6. Paramètres pharmacodynamiques

Les paramètres pharmacodynamiques des antibiotiques décrivent la relation entre la concentration du médicament et son effet sur les bactéries. Ils sont essentiels pour optimiser l'efficacité du traitement et limiter les résistances.

1.6.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI)

La plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance visible d'une bactérie. Elle sert comme une référence pour évaluer la sensibilité bactérienne (Plus la CMI est faible → plus la bactérie est sensible).

1.6.2. Concentration minimale bactéricide (CMB)

C'est la concentration qui tue ≥ 99,9 % des bactéries.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI.

Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

1.6.3. Pic sérique

C'est la concentration maximale d'antibiotique dans le sérum (Pic/CMI) peut servir d'indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'action bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique et qui présentent un effet postantibiotique important et dépendant de la dose (Figure III.2).

1.6.4. Surface sous la courbe (ou aire sous la courbe [AUC])

La surface sous la courbe (AUC/CMI) donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme. Ce paramètre est déterminant dans l'activité des antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration et pour ceux qui montrent un effet postantibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition (**Figure III.2)**.

1.6.5. Temps d'exposition

C'est le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI (**t > CMI**) détermine l'activité des antibiotiques qui ne présentent pas (ou peu) d'effet **postantibiotique** et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration (cela signifie qu'une concentration nettement supérieure à la CMI n'augmente pas l'activité) (Figure III.2).

1.6.6. Effet postantibiotique

L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI : c'est l'effet postantibiotique. Cet effet est variable selon le microorganisme en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition. Permet cependant d'espacer les prises pour certains antibiotiques.

1.6.7. Synergie ou antagonisme

On parle de synergie lorsque la présence d'un antibiotique renforce l'action de l'autre (en pratique, la CMI de l'antibiotique dans la combinaison est inférieure à celle attendue sur base de la somme des pouvoirs antibactériens de chacune des molécules. En pratique, on parle de synergie si l'index **FIC** (Fractional Inhibitory Concentration) est < 1, indiquant qu'un antibiotique augmente la sensibilité de la bactérie à l'autre antibiotique. C'est le cas par exemple lorsqu'on coadministre une ß-lactame et un aminoglycoside : l'effet du premier sur la paroi bactérienne facilite la pénétration du second. Par contre, on se trouve face à un **antagonisme** dans le cas où l'action de l'antibiotique est entravée par la présence de l'autre (**FIC > 1**).

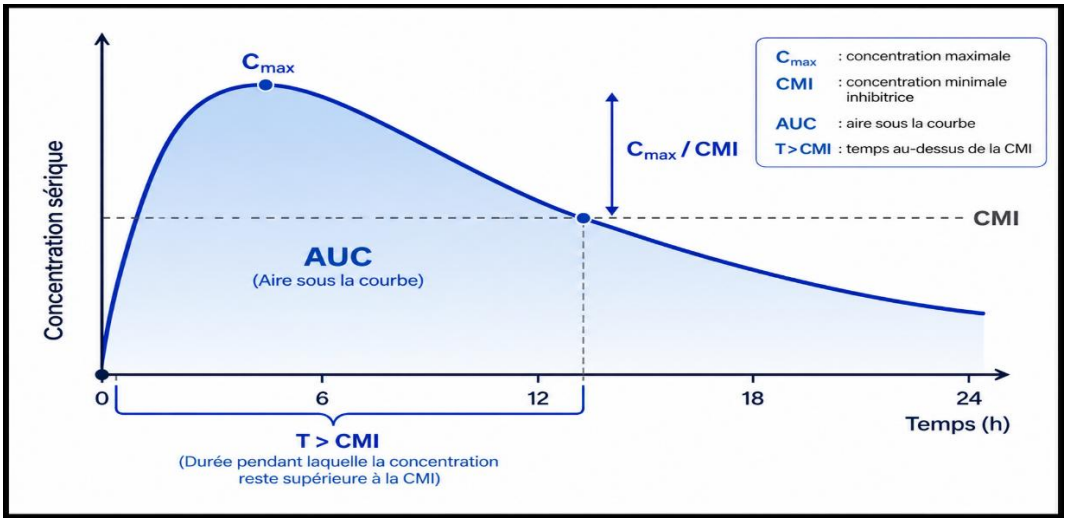


Figure III.2. Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques.

1.7. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques apparaît comme un événement normal de l'évolution des microorganismes. Elle est toutefois favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles. Trois principaux mécanismes de résistance sont actuellement connus résumés et illustrés à la figure III.3.

1.7.1. Inactivation de l'antibiotique par une enzyme bactérienne : c'est la situation la plus fréquente. Il implique l'inactivation de l'antibiotique par un enzyme bactérien. Les β-lactamases catalysent l'hydrolyse du cycle β-lactame. Les β-lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de β-lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram (-). Les anaérobies produisent surtout des céphalosporinases.

1.7.2. Diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible

L'antibiotique n'est pas modifié, mais il ne peut pas accéder à sa cible au sein de la bactérie :

- Soit parce qu'il ne peut plus y pénétrer en raison de la baisse de la perméabilité membranaire.
- Soit parce qu'il est expulsé activement vers l'extérieur de la bactérie par des protéines jouant le rôle de pompe (systèmes d'efflux).

1.7.3. Modification de la cible

- **Modifications quantitatives :** par exemple, l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* est responsable de leur résistance naturelle aux β-lactamines.
- **Modifications qualitatives :** la modification de la structure de la cible peut diminuer son affinité pour l'antibiotique. C'est un mécanisme fréquent de résistance acquise.
- **Protection de la cible :** c'est une protection réversible de la cible (par des protéines empêchant la fixation).

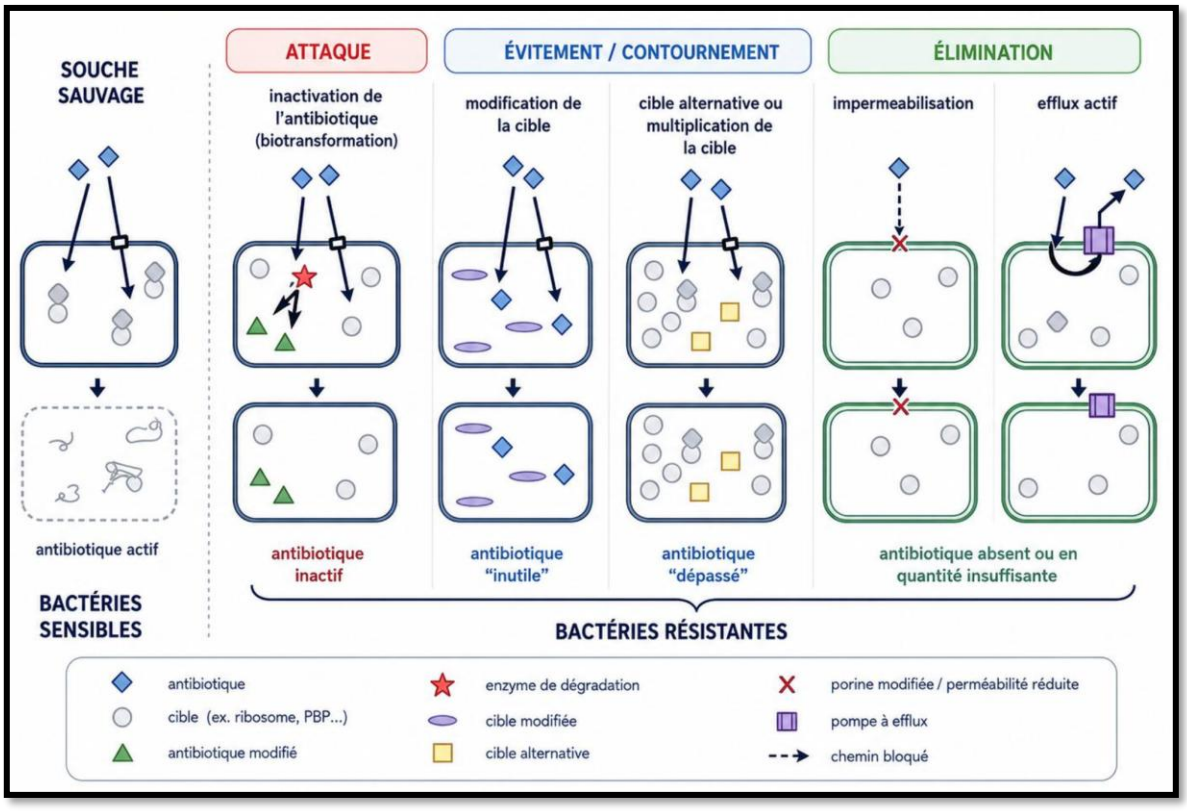


Figure III.3. Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.

2. Les Antiseptiques

2.1. Définition

Un antiseptique est une substance chimique (ou un agent physique) utilisée de manière locale sur la peau, les muqueuses ou les tissus vivants pour éliminer ou inhiber la croissance des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, parasites) dans le but de prévenir ou traiter une infection. Contrairement aux antibiotiques, leur action est **non spécifique** et souvent **multisite**, ce qui limite le développement de résistances.

L'antisepsie vise soit à éliminer les germes introduits par un agent traumatisant, soit à éviter la surinfection de la plaie, notamment par les germes de la flore cutanée résidente et transitoire. Dans le langage courant, le terme désinfectant comprend à la fois les désinfectants au sens strict et les antiseptiques. Les deux termes désignent les produits qui ont en commun la capacité d'inhiber ou de tuer les micro-organismes indésirables (McDonnell & Russell, 2024).

Les antiseptiques sont des médicaments à part entière, d'usage externe, et répondant à un double critère d'efficacité et d'innocuité.

2.2. Critères de choix d'un antiseptique

Le choix dépend de plusieurs facteurs :

- Spectre d'activité : Large (bactéries + virus + champignons) ou ciblé ?
- Puissance (Activité) : Rapidité d'action et efficacité.
- Efficacité en présence de matières organiques (sang, pus) : Certains sont inhibés (ex: chlorhexidine), d'autres moins (ex: dérivés iodés).
- Compatibilité cutanée et toxicité : Risque d'irritation, d'allergie, de résorption systémique.
- Temps de contact nécessaire : Variable selon le produit et l'application.
- Résidus et persistance d'action : Certains ont une action rémanente (ex: chlorhexidine).
- Est pratique d'utilisation et coût.

2.3. Mode et sites d'action des antiseptiques

Les antiseptiques sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes (action bactériostatique, fongistatique, virostatique) ou de les éliminer (= tuer) (action bactéricide, fongicide, virucide, sporicide). Les antiseptiques agissent en perturbant des structures ou fonctions vitales des micro-organismes, certains produits possèdent les deux actions en fonction de la concentration utilisée. Généralement, plus la concentration est élevée, plus l'effet est de type létal (exception ex: éthanol 70% plus actif qu'à 96%). Les sites d'action des antiseptiques

sont soit la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique ou les enzymes, leurs mécanismes d'action se fait par :

2.3.1. Altération de la paroi bactérienne

- Interaction avec les groupes protéiques NH2 (Aldéhydes)

2.3.2. Altération de la membrane cytoplasmique

- Altération de la perméabilité ⇒ fuite de constituants cellulaires (Chlorhexidine),
- Désorganisation des lipides membranaires.

2.3.3. Inhibition des enzymes métaboliques

- Blocage de la synthèse d'ADN, d'ARN, ou de protéines.

2.3.4. Dénaturation des protéines

- Modification de la structure des enzymes et protéines → perte de fonction

Ex: alcool (éthanol), phénols.

2.3.5. Oxydation des composants cellulaires

- Destruction directe.
- Production de radicaux libres qui détruisent protéines, lipides et ADN.

Ex : eau oxygénée (H_2O_2), permanganate.

2.3.6. Sites d'action des antiseptiques

Les antiseptiques ciblent plusieurs structures (Tableau III. 1) **:**

- **Membrane plasmique** → perte d'intégrité cellulaire
- **Paroi bactérienne** → fragilisation (moins spécifique)
- **Protéines enzymatiques** → inhibition des réactions vitales
- **Acides nucléiques (ADN/ARN)** → blocage de la réplication
- **Cytoplasme** → coagulation / précipitation des constituants

Tableau III. 1. Sites d'application clinique (sur le corps humain).

Site d'action sur l'organisme	Antiseptiques de choix	Précaution
Peau saine (avant chirurgie, prélèvement veineux)	Alcool modifié à 70°, chlorhexidine alcoolique, povidone iodée alcoolique.	Éviter les muqueuses et les yeux.
Peau lésée (plaies, ulcères, brûlures superficielles)	Chlorhexidine aqueuse (moins irritante), eau stérile + antiseptique doux, DAKIN (hypochlorite dilué).	**Interdit : alcool, produits iodés concentrés** sur plaie ouverte (cytotoxicité).
Muqueuses (buccale, génitale, conjonctive)	Chlorhexidine à 0,05% (bain de bouche), hexamidine, polyvidone iodée en solution aqueuse diluée.	Ne pas utiliser de produits détergents ou trop concentrés.
Mains (hygiène par friction)	Solution hydro-alcoolique (SHA) – éthanol 70-80% + émollients.	Bien faire sécher avant contact avec muqueuse.
Champ opératoire	Chlorhexidine + alcool (effet rémanent) ou Bétadine alcoolique.	Laisser agir 30 secondes à 2 minutes.
Cathéters, matériel médical (sur la peau du patient)	Chlorhexidine à 2% en solution aqueuse.	Antiseptique à large spectre, persistant.

2.4. Classification des antiseptiques

La classification des antiseptiques se fait principalement selon leur nature chimique et leur mécanisme d'action.

2.4.1. Classification par famille chimique (la plus courante)

Les principales familles chimiques des antiseptiques sont :

- **Dérivés minéraux :** Ce sont des oxydants de la membrane et des enzymes cytoplasmiques de la bactérie :
  - **Les dérivés du chlore =** dégagement de chlore ;
  - **Les dérivés de l'iode =** dégagement de l'iode ;
  - **Les oxydants :** libération d'oxygène.
- **Dérivés métalliques : mercure, argent, cuivre et zinc…..**

- **Dérivés organiques : L'Alcool (**dénaturation des protéines bactériennes), **l'Éther (**anesthésique et sporicide), **Acides (**buccal sur des stomatites).

2.4.2. Classification selon le spectre d'action

On classe généralement les antiseptiques en fonction de leur efficacité sur les **grandes familles de microbes** (Tableau III.2) :

Tableau III.2. Classification des antiseptiques selon le spectre d'action.

Spectre	Antiseptiques concernés	Efficacité
Bactéricide large	Alcools, Iode, Hypochlorite, Chlorhexidine, Eau oxygénée	Toutes bactéries (Gram+ et Gram–)
Bactéricide moyen	Ammoniums quaternaires	Bon sur Gram+, moins sur Gram–
Virucide	Alcools (sauf virus nus), Iode, Hypochlorite	Variable selon l'enveloppe virale
Fongicide	Iode, Chlorhexidine, Alcools	Efficace sur Candida, dermatophytes
Sporicide (sur spores bactériennes)	Iode concentré, Hypochlorite (>0,5%), Aldéhydes	Uniquement les très puissants (parfois temps long)
Tuberculocide	Alcools (70%), Iode, Aldéhydes	Important en hygiène hospitalière

2.4.3. Autres critères de classification

- **Selon le temps d'action**
  - **Rapides** (quelques secondes) : alcools, hypochlorite
  - **Lents** (plusieurs minutes) : chlorhexidine, ammoniums quaternaires
  - **Rémanents** : chlorhexidine (jusqu'à 6h sur la peau), triclosan
- **Selon l'inactivation par les matières organiques**
  - **Peu inactivés** : iode, hypochlorite (mais consommés par le sang/pus)
  - **Modérément inactivés** : chlorhexidine, alcools (séchage nécessaire)
  - **Fortement inactivés** : ammoniums quaternaires, dérivés mercuriels (obsolètes)

2.5. Spectre d'action

Le spectre d'action des antiseptiques désigne l'ensemble des micro-organismes sur lesquels ils exercent une activité. Contrairement aux antibiotiques, ce spectre est en général large, mais il varie selon la molécule utilisée et les conditions d'emploi.

La plupart des antiseptiques sont efficaces contre les bactéries et les virus enveloppés (comme le VIH, les virus des hépatites B et C, l'herpès ou la grippe). En revanche, leur efficacité est plus variable vis-à-vis des virus nus (poliovirus, hépatites A et E, papillomavirus), des mycobactéries (responsables notamment de la tuberculose), des moisissures et des spores.

Ainsi, le choix d'un antiseptique dépend à la fois de ses propriétés spécifiques et de l'objectif recherché.

2.6. Résistance aux antiseptiques et désinfectants

À la différence des antibiotiques, la résistance aux antiseptiques et désinfectants repose rarement sur des gènes spécifiques à un produit unique, mais plutôt sur des mécanismes d'adaptation plus globaux.

2.6.1. Résistance naturelle (intrinsèque)

Présente d'emblée chez certains micro-organismes :

- **Spores bactériennes** → très résistantes
- **Mycobactéries** → paroi riche en lipides
- **Virus nus** → absence d'enveloppe lipidique
- **Bactéries Gram –** → membrane externe protectrice
-

2.6.1.1. Résistance intrinsèque bactérienne

La coloration de Gram permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne et d'utiliser ces propriétés pour les distinguer et les classifier. On distingue ainsi deux grands groupes de bactéries quant à la structure de leur paroi : les grams positifs et les grams négatifs.

La paroi des bactéries est un élément rigide présent chez presque toutes les bactéries, à qui elle donne la forme et confère une protection mécanique. Elle contient une structure rigide, composée de sucres et de différents acides aminés, appelée le peptidoglycane (Bisht, et al. 2024).

Dans la paroi des bactéries gram négatifs, il existe une membrane externe, composée de protéines, lipides et polysaccharides. Cette membrane externe n'est pas présente chez les grams positifs.

La résistance croisée : une menace silencieuse

Une exposition inférieure aux doses nécessaires pour tuer (dites concentrations sublétales) peut sélectionner des variants bactériens, par exemple via le gène *fepR*, réduisant leur sensibilité à la fois au biocide et à certaines classes d'antibiotiques. Par exemple, une

bactérie qui s'adapte au chlorure de benzalkonium (un désinfectant) peut voir sa sensibilité à des antibiotiques comme les fluoroquinolones ou le cotrimoxazole diminuer.

Un même mécanisme de résistance, comme une pompe à efflux capable d'expulser une large gamme de molécules, peut ainsi conférer une résistance à la fois à des antiseptiques variés et à des antibiotiques**.**

2.6.1.2. Résistance intrinsèque des virus

La résistance intrinsèque des virus aux antiseptiques est une propriété naturelle, liée à leur structure physique et chimique, indépendante de toute mutation acquise. Contrairement aux bactéries, les virus enveloppés (ex. : HIV) sont plus sensibles que les virus nus (ex. : Poliovirus) car l'enveloppe externe riche en lipides est facilement désorganisée par les antiseptiques et désinfectants, ce qui provoque l'inactivation du virus.

2.6.2. Résistance acquise

Résulte d'adaptations :

- **Mutations génétiques**
- **Acquisition de gènes** (plasmides)
- Peut entraîner une **diminution de sensibilité** à certains antiseptiques.

3. Les Hormones

3.1. Définition

Classiquement, une hormone est une **substance chimique organique** élaborée par une cellule ou un groupe de cellules spécialisées (glande endocrine), déversée dans la circulation sanguine et transportée pour exercer une action régulatrice à distance sur des organes ou tissus spécifiques (Figure III. 4). Cette définition initiale d'Ernest Starling (1905) mettait l'accent sur quatre critères fondamentaux :

- **Synthèse sécrétion** : production par une cellule ou un groupe de cellules, généralement au sein d'une glande endocrine.
- **Transport sanguin** : déversement dans la circulation sanguine pour être acheminé vers la cible.
- **Action à distance (endocrine)** : le message chimique agit sur des organes ou tissus distincts de son lieu de production.
- **Faible concentration, grande spécificité** : l'hormone est active à des concentrations très faibles (10^{-9} à 10^{-12} M) et reconnaît spécifiquement un récepteur sur sa cellule cible.

Définition moderne : un concept élargi

Les découvertes des dernières décennies ont considérablement élargi ce cadre initial. Aujourd'hui, une hormone est comprise comme **une molécule messagère** produite par une cellule et transportée par un fluide biologique (sang, lymphe) pour exercer une action régulatrice sur une cellule cible porteuse d'un récepteur spécifique par divers modes de communication *(endocrinien, paracrin, autocrin, intracrin)*, mais son mode d'action ne se limite plus à la seule voie sanguine classique (Figure III. 4).

En effet, cette vision élargie fusionne les anciennes frontières entre hormone, neuromédiateur, cytokine et facteur de croissance, reconnaissant l'unité fondamentale des systèmes de communication cellulaire.

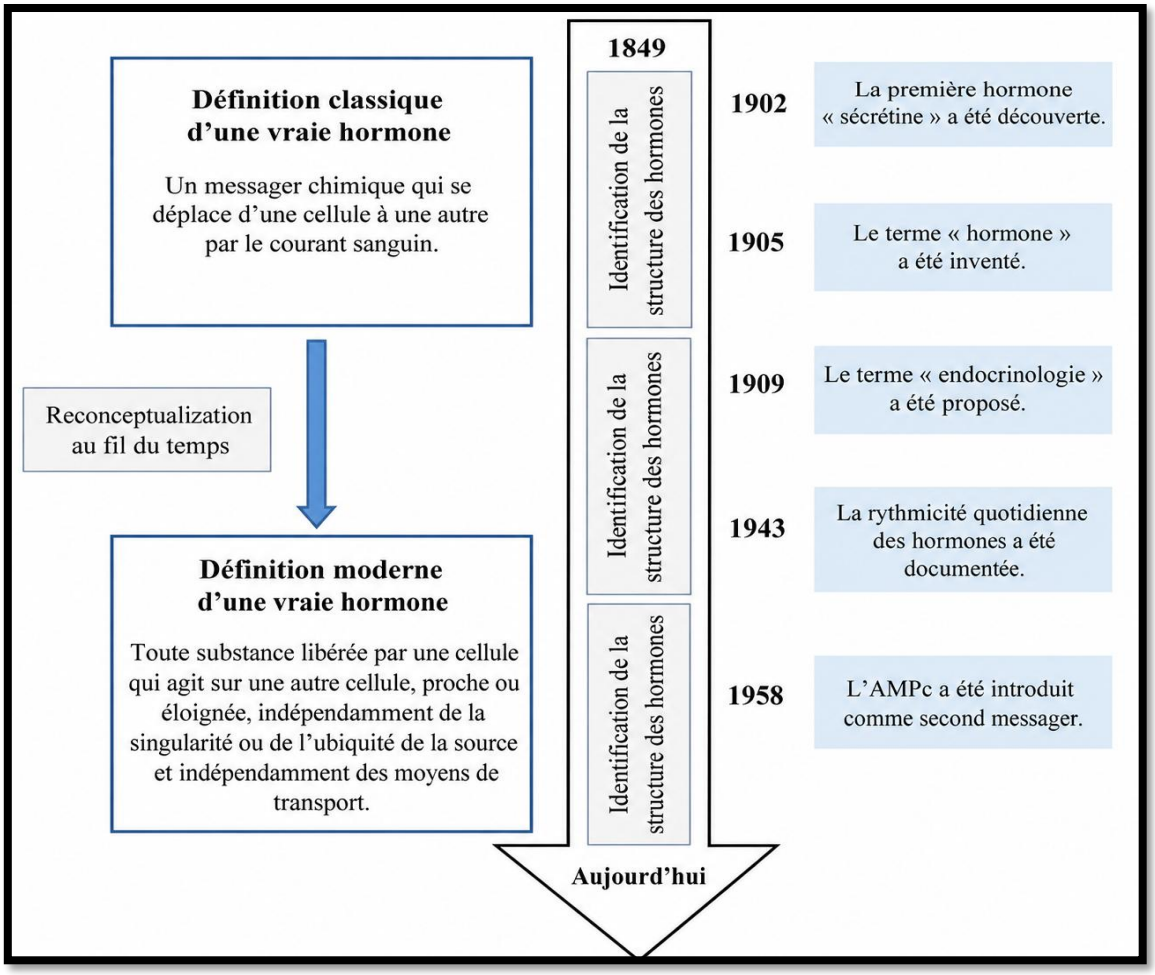


Figure III. 4. Historique des définitions ancienne et actuelles d'hormone, et des critères définissant une véritable hormone modifier d'après Bahadoran et al., 2019.

3.2. Classification des hormones

La classification des hormones peut se faire selon plusieurs critères : leur **nature chimique,** leur **solubilité,** leur **mode d'action** et leur **origine.**

3.2.1. Classification selon la nature chimique

On peut distinguer trois catégories chimiques d'hormones :

3.2.1.1. Hormones dérivées des acides aminés : Issues principalement de la tyrosine, deux sous-groupes :

- **Catécholamines** (hydrosolubles) : adrénaline, noradrénaline ;
- **Hormones thyroïdiennes** (liposolubles) : T3, T4.

Ex : catécholamines, hormones thyroïdiennes.

3.2.1.2. Hormones peptidiques et protéiques : leur biosynthèse peut se faire dans le réticulum endoplasmique granuleux sous forme d'une séquence plus longue, constituant une **pro-hormone.**

- Constituées d'acides aminés ;
- Hydrosolubles ;
- Agissent via des récepteurs membranaires

Ex : l'insuline, le glucagon, certaines hormones antéhypophysaires…).

3.2.1.3. Hormones stéroïdiennes : dont la biosynthèse se fait à partir du cholestérol et qui peuvent constituer soit la forme directement active dans la cellule (cas général), soit une pré-hormone, dont le métabolisme est la forme directement active. Elles sont liposolubles, ces hormones traversent la membrane et agissent sur des récepteurs intracellulaires.

Ex : cas de la testostérone qui est transformée en dihydrotestostérone, du sulfate de DHEA qui est converti en oestrogène dans le placenta, de la vitamine D3 qui est transformée en une hormone stéroïde, la 1,25-(OH)2-D3).

3.2.2. Classification selon la solubilité

- **Hydrosolubles**
  - Circulent librement dans le sang
  - Récepteurs membranaires
  - Action rapide et brève

Ex **:** peptides, catécholamines.

- **Liposolubles**
  - Transportées liées à des protéines plasmatiques ;
  - Récepteurs intracellulaires ;
  - Action lente mais prolongée.

Ex **:** stéroïdes, hormones thyroïdiennes.

3.2.3. Classification selon le mode d'action

- **Endocrine** : action à distance via le sang ;
- **Paracrine** : action locale sur cellules voisines ;
- **Autocrine** : action sur la cellule elle-même.

L'efficacité de l'hormone dépendra donc non seulement de sa concentration plasmatique, mais aussi de la concentration de la protéine de transport qui peut varier suivant la situation physiologique (grossesse, malnutrition, médicaments…). Une faible partie de la concentration totale de l'hormone circule sous forme non-liée à la protéine de transport : 1 à 3% pour les stéroïdes, 0,1 à 0,2% pour T3 total, les quantités de T3 et T4 libres sont voisines. **La forme libre étant la seule efficace**, c'est sous cette forme que l'hormone se fixe sur le récepteur, mais elle est constamment régénérée à partir de la forme liée au fur et à mesure de sa consommation.

3.3. Propriétés du récepteur hormonal

Un récepteur hormonal est une macromolécule (généralement une protéine), située à la surface de la cellule (membrane) ou à l'intérieur, capable de reconnaître et de lier une hormone spécifique avec une grande affinité (Tableau III. 3).

Cette liaison déclenche une cascade d'événements aboutissant à la réponse biologique. En effet, lorsqu'une molécule de structure analogue à l'hormone est reconnue par le récepteur et déclenche la réponse spécifique, elle est un agoniste de l'hormone. Si elle est seulement reconnue, mais ne provoque pas l'activation du récepteur, elle constitue un antagoniste de l'hormone (phénomène d'inhibition compétitive).

Tableau III. 3. Les cinq propriétés classiques (critères de reconnaissance).

Propriété	Explication	Exemple
Spécificité	Le récepteur ne reconnaît qu'une hormone (ou une classe très proche). L'hormone a une structure complémentaire au site de liaison.	Le récepteur de l'insuline ne fixe pas l'hormone de croissance.
Affinité	Capacité à lier l'hormone à de très faibles concentrations (constante de dissociation Kd typiquement de 10^{-9} à 10^{-12} M). Permet une détection sensible.	Récepteur thyroïdien : Kd ~ 10^{-10} M pour T3.
Saturabilité	Le nombre de récepteurs par cellule est limité. À forte concentration hormonale, tous les récepteurs sont occupés (effet maximal = plateau).	Courbe de liaison en hyperbole.
Réversibilité	La liaison hormone-récepteur est non covalente et réversible. L'hormone se dissocie lorsque sa concentration baisse, permettant une régulation dynamique.	Dissociation de l'adrénaline du récepteur β2.
Distribution tissulaire spécifique	Les récepteurs ne sont exprimés que dans certains tissus ou types cellulaires, ce qui explique l'action sélective des hormones.	Les récepteurs de l'ACTH ne sont que dans le cortex surrénal.

Ces propriétés sont communes à tous les récepteurs, qu'ils soient membranaires ou nucléaires.

3.3.1. Transduction du signal hormonal

- **Voie des récepteurs membranaires**

La transduction du signal communiqué au récepteur par une hormone polypeptidique peut s'effectuer selon trois modèles de récepteurs membranaires :

- Certains récepteurs transduisent eux-mêmes le signal extracellulaire. C'est le cas des récepteurs canaux ioniques (récepteur cholinergique nicotonique, GABAA…).
- Un autre modèle de transduction directe est constitué par les récepteurs enzymes (insuline, IGF1, IGF2, EGF, certains facteurs de croissance). Le récepteur comporte lui-même sur sa partie interne une activité kinase liée à une unité autophosphorylante.
- Dans le troisième modèle, le plus fréquent, les récepteurs sont associés, par l'intermédiaire d'une protéine de couplage G, à des systèmes effecteurs distincts (adénylate cyclase, phospholipase C, GMP cyclase), produisant une série de seconds messagers : AMPc, IP3, diacylglycérol, Ca2+, GMPc. Ces seconds messagers vont provoquer la phosphorylation de diverses protéines kinases de la cellule (Figure III.5).

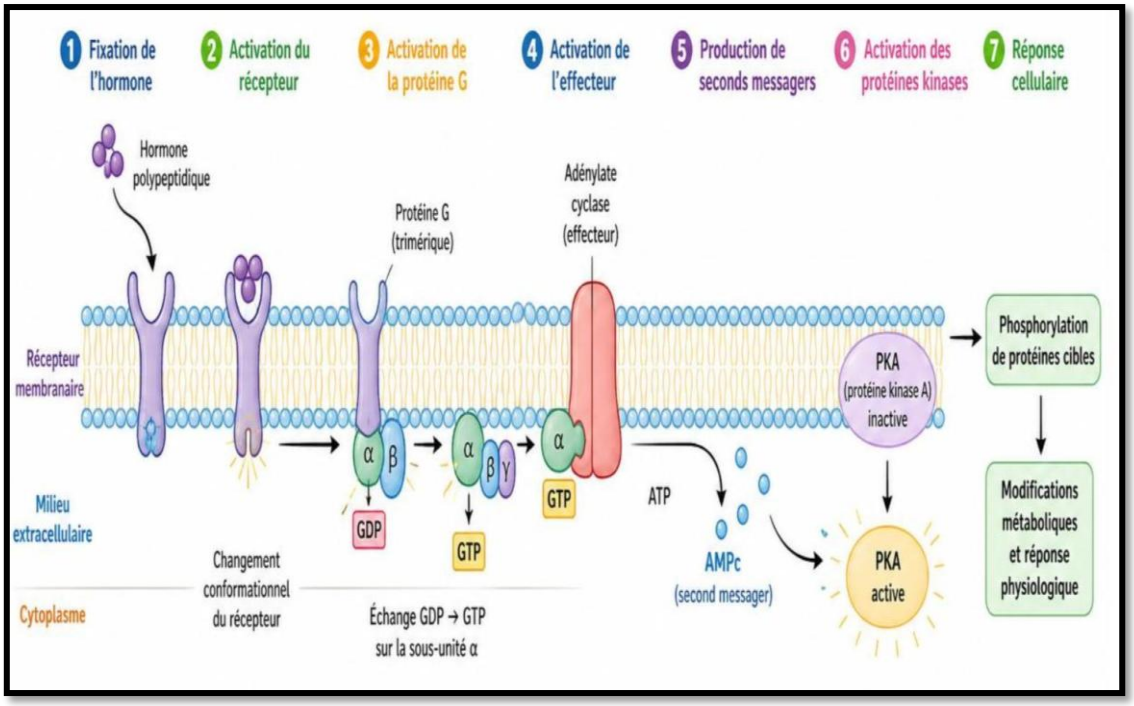


Figure III.5. Transduction du signal par une hormone polypeptidique (récepteurs associés à une protéine G).

- **Voie des récepteurs intracellulaires/ nucléaire (stéroïdes, thyroïdiens)**

Mécanisme :

- L'hormone liposoluble diffuse à travers la membrane plasmique.
- Liaison à son récepteur dans le cytosol ou directement dans le noyau.
- Le complexe hormone-récepteur se lie à des éléments de réponse (HRE) sur l'ADN.

- Recrutement de coactivateurs ou corépresseurs → modulation de la transcription génique.

Délai d'action : plus long (heures à jours) car nécessite synthèse protéique.

3.4. Dénomination des médiateurs

- **Hormones de libération.** *RH: releasing hormone,* hormone de libération. *RIH: release inhibiting hormone,* hormone bloquant la libération.
- **GnRH** : gonadotrophine-RH = gonadoreline (gonadolibérine) ; stimule la production de FSH (hormone folliculostimulante) et de LH (hormone lutéinisante).
- **TRH** : protiréline, stimule la sécrétion de TSH (hormone thyréostimulante).
- **CRH** : corticotropine RH (CRF) ; stimule la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope = corticotropine).
- **GRH** : *growth hormone-RH ; s*timule la libération de GH *(growth hormone* =STH = hormone somatotrope).
- **GRIH** : somatostatine, inhibe la sécrétion de STH (et aussi d'autres hormones peptidiques produites par ex. par le pancréas et l'intestin).
- **PRH** : prolactine-RH, son existence est hypothétique. **PRIH** : inhibe la sécrétion de prolactine, ce pourrait être la dopamine.

Les hormones hypothalamiques sont essentiellement administrées par voie parentérale à des fins diagnostiques pour tester la fonction des cellules de l'adénohypophyse.

3.5. Action des hormones hypothalamo-hypophysaires

3.5.1. Action des hormones hypothalamiques

Les hormones hypothalamiques sont des hormones produites par l'hypothalamus qui régulent principalement l'activité de l'hypophyse (glande pituitaire). Elles jouent un rôle clé dans le contrôle de nombreuses fonctions endocriniennes (Figure III.6).

➢ **Principe général d'action**

L'hypothalamus agit comme un centre de commande :

- Il reçoit des informations nerveuses et hormonales.
- Il libère des hormones dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.
- Ces hormones agissent sur l'hypophyse antérieure.

Deux types principaux d'action :

- **Hormones de libération** (RH / releasing hormones) → stimulent l'hypophyse
- **Hormones d'inhibition** (IH / inhibiting hormones) → freinent l'hypophyse

1.La prolactine

Elle est libérée par les cellules lactotropes. Ces cellules seront beaucoup plus efficaces lors de l'allaitement. Au moment de la grossesse et lors de l'allaitement, il y a prolifération de ces cellules lactotropes dans l'hypophyse (Figure III.6). La prolactine est très sensible à la GH, elle fait 199 acides aminés, sa sécrétion est pulsatile, elle suit un cycle circadien de 24h.

Effets physiologiques : elle stimule la lactation, sur les cellules de la glande mammaire. Elle entraine la prolifération des cellules épithéliales sécrétrices, la synthèse des protéines du lait (comme la caséine), la synthèse des acides gras libres, et du lactose. Les autres effets se font sur le système reproducteur, elle va stimuler la biosynthèse des hormones stéroïdiennes par l'ovaire et le testicule.

Régulation de la sécrétion : elle s'effectue selon l'axe hypothalamus-hypophysaire. PRF : prolactine releasing factor **PIF** : prolactine inhibiting factor. Le niveau du **PIF** varie en fonction de l'allaitement ou non. La rétroaction positive est liée à la stimulation mécanique du nourrisson sur la glande mammaire, envoie un signal à l'hypothalamus, et entraine la libération de prolactine.

2. L'ACTH (Corticotrophine)

Elle fait 39 acides aminés. Sa sécrétion est pulsatile, elle suit un rythme circadien, avec un pic de secrétions le matin. Elle stimule les zones fasciculées et réticulées du cortex surrénalien, stimule la libération de glucocorticostéroïdes, et assure la libération des hormones sexuelles, par le cortex surrénalien. Il y a une régulation de la sécrétion par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure III.6).

3. Les Gonadotrophines (FSH et LH) et les androgènes

Elles sont libérées par les cellules gonadotropiques. Dans les deux sexes, elles favorisent la production de gamètes. La FSH favorise les gamètes, déclenche l'ovulation. La LH déclenche l'ovulation, favorise la formation du corps jaune, contrôle la sécrétion de progestérone. Les boucles de rétrocontrôle varient en fonction du cycle ovarien. Les androgènes sont les molécules « faisant l'homme ». L'hormone sexuelle propre à l'homme est la stéroïde testostérone (**T**) provenant des cellules de Leydig, cellules interstitielles des testicules. La sécrétion de la testostérone est stimulée par la LH hypophysaire (hormone lutéinisante) dont la libération est elle-même activée par la sécrétion pulsatile de la GnRH hypothalamique (gonadoréline, p. 240). La testostérone inhibe en un rétrocontrôle négatif les hormones hypothalamo-hypophysaires. Dans quelques tissus, par ex. la prostate, la testostérone sera réduite en dihydrotestostérone qui se lie avec une affinité plus élevée aux récepteurs des androgènes (Figure III.6). La dégradation se produit rapidement dans le foie (t 1/2 plasmatique environ 15 min)

4. La TSH (Thyroid stimulating hormone)

Les hormones thyroïdiennes agissent et stimulant le métabolisme, leur libération est gouvernée par une glycoprotéine hypophysaire, la TSH, dont la libération a son côté est sous le contrôle d'un tripeptide hypothalamique TRH. La sécrétion de TSH décroît lorsque la concentration d'hormone thyroïdienne dans le sang augmente ; à l'aide de ce mécanisme de rétrocontrôle négatif s'établit automatiquement une production d'hormones adaptée aux besoins.

3.5.2. Action des hormones posthypophysaires

Elles sont synthétisées dans **l'hypothalamus** (noyaux supra-optique et paraventriculaire), puis transportées et libérées par la posthypophyse.

1. Vasopressine (ADH)

Ses effets physiologiques s'effectuent principalement au niveau rénal, au niveau des tubules rénaux distaux. Sa libération favorise alors la réception de l'eau, qui va partir du niveau urinaire pour retrouver le niveau sanguin. La diurèse va alors diminuer, par contre, la volémie va augmenter. L'ADH va contrôler le bilan hydrique de l'organisme, c'est-à-dire le phénomène de déshydratation ou de surhydratation.

Dans l'hypothalamus, il y a des neurones spécialises, que l'on appelle osmorécepteurs. Ils contrôlent constamment la concentration de soluté dans l'organisme, et en particulier dans le compartiment sanguin. Quand celui-ci devient de plus en plus concentré, ils émettent des signaux excitateurs en direction des noyaux supraoptiques, et ainsi favoriser la libération d'ADH (Figure III.6).

Quand il y a une forte hémorragie, on constate que l'ADH est libérée en quantités importantes, ce qui provoque la vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Une élévation de la pression artérielle est alors observée. L'intérêt est que comme le volume sanguin a chuté, la pression sanguine a aussi chuté, donc pour la compenser, il faut contracter les vaisseaux sanguins.

Son mode d'action : Il y a 2 types de récepteurs : les récepteurs V1 et les récepteurs V2. On trouve les V1 au niveau des cellules musculaires des vaisseaux sanguins, ce sont des récepteurs couplés à la phospholipase C. Idem que précédemment. Il provoque la libération de calcium et la vasoconstriction. Les V2 se trouvent au niveau des cellules tubulaires distales du rein. Ils sont couplés à l'adénylate cyclase, augmentent le taux d'AMPc. On active alors des canaux à eau (aquaporines). Elles sont chargées de l'effet diurétique.

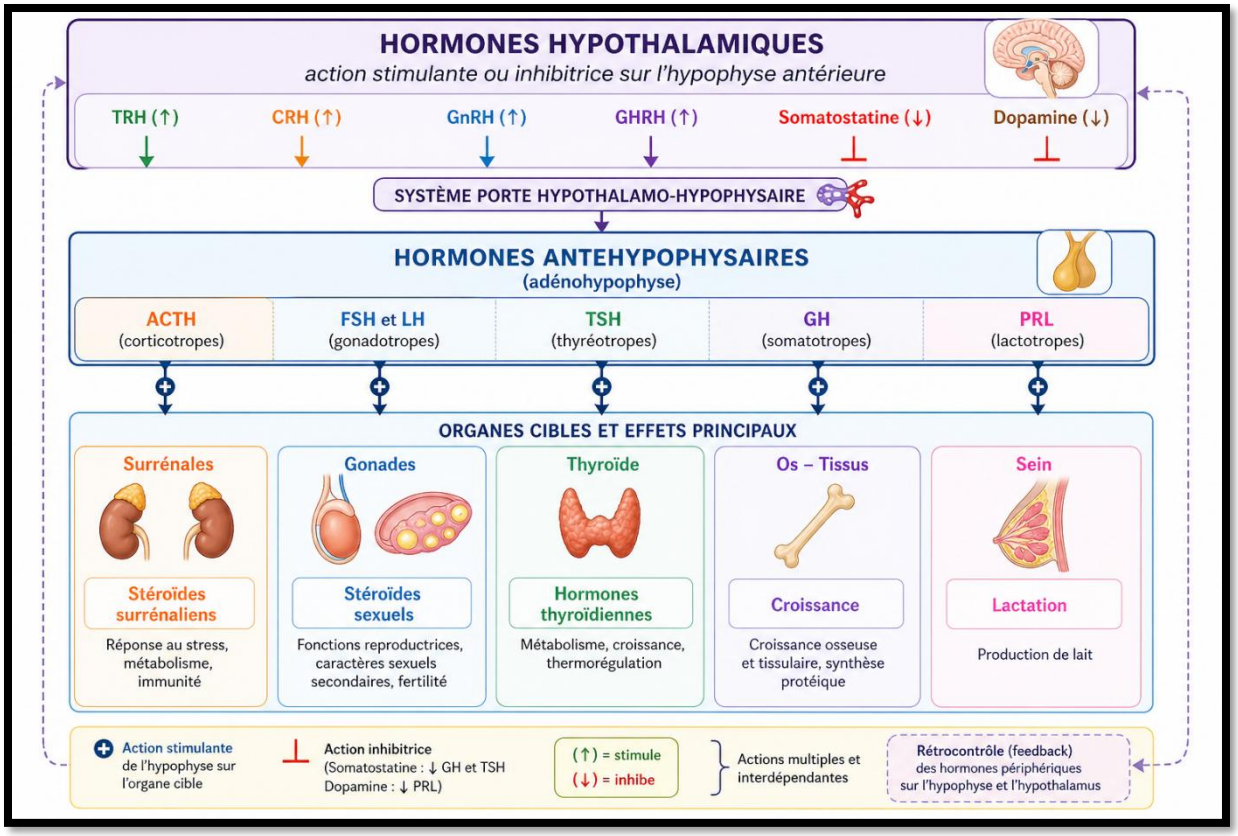


Figure III. 6. Action des hormones hypothalamo-hypophysaires.

3.6. Cas de l'hormone de croissance GH

L'hormone de croissance, aussi appelée **GH** ou **somatotropine**, est une hormone peptidique sécrétée par l'**hypophyse antérieure (adénohypophyse)**. Elle joue un rôle central dans la **croissance et le métabolisme**.

La sécrétion de GH est **pulsatile** et maximale pendant le sommeil profond (stade 3-4, pic vers 1-2 h après endormissement). Elle est contrôlée par l'hypothalamus et modulée par de nombreux facteurs.

3.6.1. Mode d'action de l'hormone de croissance

L'hormone de croissance est une hormone hypophysaire essentielle dont la sécrétion est modulée différemment selon le sexe dans de nombreuses espèces animales. Elle avait un nom ancien : la somatotropine. Elle fait 191 acides aminés. Elle a une structure très voisine de la prolactine.

C'est un facteur de croissance pour les os et les muscles, un facteur de différenciation et un régulateur métabolique pour le foie, le tissu adipeux et le muscle. Son récepteur membranaire appartient à la famille des récepteurs des cytokines. Après formation du complexe hormonerécepteur, la transmission du signal passe par au moins deux voies :

- **Action directe (sur récepteurs tissulaires)** : initiée par l'autophosphorylation de la tyrosine protéine kinase JAK2 conduisant à la phosphorylation des MAP-kinases puis de la 56-kinase ribosomique, et
- **Action indirecte (via les IGF)** celle des phospho-inositides et de la protéine kinase C. Ces signaux aboutissent à l'activation de gènes très variés, codant pour des facteurs de transcription, des hormones (principalement le facteur de croissance **IGF**-1).

Ses effets sont dus à des actions de stimulation dans les cellules du métabolisme et des effets indirects liés à la croissance. Il passe par l'intermédiaire d'une molécule messagère, une hormone, l'IGF : insuline-like growth factor.

Les effets directs : ils s'opposent à ceux de l'insuline, ils vont ralentir l'absorption du glucose dans les cellules, et le métabolisme glucidique des cellules. Ça permet de stabiliser la glycémie. Les tissus cibles sont le foie (où il y a une stimulation en particulier de la prolifération cellulaire, du transport des acides aminés et de la synthèse d'ARN) et les cellules adipeuses (lipolyse des triglycérides, taux d'acides gras dans le sang augmente).

Les effets indirects : ils se font sur la croissance. Ils sont indirects car ils passent par la libération de l'IGF 1, une hormone qui a une action paracrine, mais aussi endocrine, elle est libérée par le foie, majoritairement. Elle est directement induite par l'action de la GH sur les cellules du foie. C'est un agent mitogène très puissant, il provoque la prolifération des cellules musculaires squelettiques, en particulier en stimulant les choanocytes, mais aussi des cellules squelettiques. Ces effets s'arrêtent à la puberté, la concentration de GH dans l'organisme diminue.

3.6.2. Récepteur de l'hormone de croissance

La structure du récepteur : Le récepteur de l'hormone de croissance a été cloné chez diverses espèces, dont l'homme, le lapin, le rat, la souris, la vache et le poulet. Il est structurellement apparenté à ceux de la prolactine et des cytokines qui constituent la famille des récepteurs hématopoïétiques. Le récepteur de la GH est une protéine transmembranaire de la famille des **récepteurs à cytokine** (classe I). Il permet à la GH de transmettre son signal à l'intérieur de la cellule sans y pénétrer.

Ces récepteurs possèdent un domaine cytoplasmique variable, un domaine extracellulaire plus conservé et un seul domaine transmembranaire hydrophobe.

3.6.3. Formation et devenir du complexe hormone-récepteur

Comme pour les autres hormones polypeptidiques, la première étape de l'action biologique de l'hormone de croissance est la liaison à son récepteur membranaire. Des études cristallographiques récentes, réalisées avec de la GH-BP recombinante obtenue ont montré

qu'une molécule d'hormone se lie à deux molécules de GH-BP. Bien qu'il reste à démontrer que le même type d'association existe avec le récepteur natif, cela suggère très fortement que la dimérisation du récepteur est importante pour son internalisation et la transmission du message hormonal. Une des caractéristiques du récepteur de l'hormone de croissance est sa vitesse de renouvellement plus rapide en présence d'hormone qu'en son absence (t = 30 à 90 min).

3.6.4. L'expression du récepteur et sa régulation

Le récepteur de l'hormone de croissance a été trouvé dans de nombreux tissus et cellules à l'exception de certains organes comme le thymus, les testicules et Je cerveau où l'ARNm est pratiquement indétectable. Les hépatocytes et les adipocytes sont les cellules dans lesquelles le niveau d'expression est le plus élevé. Une fraction du récepteur, possédant les caractéristiques normales de liaison de l'hormone de croissance, est retrouvée dans le cytosol préparé à partir du foie, du cœur, du rein, du tissu adipeux et du muscle. Ces molécules de récepteur sont, soit des molécules en cours de maturation, soit des récepteurs internalisés (Brooks, et al., 2023).

3.6.5. Les voies de signalisation de l'hormone de croissance

Deux voies de signalisation de l'hormone de croissance dont les principaux éléments sont présentés sur la figure III.6. La première implique l'activation d'une cascade de réactions de phosphorylation et la seconde la génération de messager intracellulaires de nature lipidique.

a. La voie des phosphorylations en cascade

Comme pour beaucoup d'autres hormones polypeptidiques (EGF, PDGF, NGF*, insuline ….) la liaison de l'hormone de croissance à son récepteur membranaire et suivie de la phosphorylation rapide de ce récepteur sur des résidus tyrosine.

b. La voie des médiateurs lipidiques

L'hormone de croissance active une phospholipase C (PLC) qui hydrolyse des phosphoinositides, libérant le diacylglycérol et l'inositol 3-phosphate dans les membranes basolatérales du tubule proximal du rein. En revanche, l'hormone inhibe l'activation d'une PLC par l'insuline dans le tissu adipeux. Dans les hépatocytes, les cellules pré-adipocytaires.

3.7. Traitement par les hormones

3.7.1. Traitements par les hormones thyroïdiennes

Hyperthyroïdie : Le fonctionnement anormalement élevé de la glande thyroïde dans la maladie de Basedow (A) est dû à la formation d'anticorps (IgG) qui se fixent aux récepteurs de la TSH et les stimulent. La conséquence de cette stimulation est une surproduction d'hormones (avec disparition de la sécrétion de TSH). La maladie de Basedow peut disparaître spontanément en 1 ou 2 ans.

3.7.2. Traitement par les glucocorticoïdes

A des concentrations élevées, supraphysiologiques, le cortisol et les autres glucocorticoïdes suppriment toutes les phases (exsudation, prolifération, cicatrisation) de la réaction inflammatoire, c'est-à-dire du mode de défense de l'organisme contre les corps étrangers ou irritants. Cette action repose sur une multitude de composantes dont la caractéristique commune est une modulation de la transcription de gènes.

3.7.2.1. Étapes du mécanisme d'action

1. **Diffusion passive** à travers la membrane cellulaire ;
2. **Fixation au récepteur cytoplasmique** (GR : Glucocorticoid Receptor) **;**
3. Formation du **complexe hormone–récepteur** ;
4. Translocation vers le noyau ;
5. **Interaction avec l'ADN** (éléments GRE : Glucocorticoid Response Elements) ;
6. **Modulation de la transcription génique.**

3.7.2.2. Principaux effets pharmacodynamiques

🔥 **Effet anti-inflammatoire (majeur)**

- Inhibition de la phospholipase A2 → ↓ prostaglandines et leucotriènes ;
- Diminution de la production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α) ;
- Réduction de la perméabilité capillaire ;

🛡️ **Effet immunosuppresseur**

- Inhibition des lymphocytes T et B ;
- Diminution de la présentation de l'antigène ;
- Réduction de la réponse immunitaire cellulaire.

⚖️ **Effets métaboliques**

- ↑ glycémie (néoglucogenèse) ;
- Catabolisme protéique ;
- Redistribution des graisses.

🧂 **Effets minéralocorticoïdes (selon la molécule)**

- Rétention de sodium et d'eau ;
- Perte de potassium.

3.7.3. Traitement par l'insuline

L'insuline est produite par les cellules (des îlots de Langerhans dans le pancréas. C'est une protéine (poids moléculaire 5 800) qui est formée de deux chaînes peptidiques reliées entre elles par deux ponts disulfures : la chaîne A avec 21 acides aminés et la chaîne B avec 30 acides

aminés. L'insuline est une **hormone peptidique** qui agit via un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase**.** En effet, l'insuline est l'hormone qui diminue le sucre dans le sang. Lors d'un apport d'hydrates de carbone par la nourriture, elle sera sécrétée et empêchera une élévation plus importante de la concentration de glucose dans le sang en stimulant la capture et l'utilisation du glucose par le foie, les cellules musculaires et le tissu adipeux.

Sur le plan thérapeutique, l'insuline sera utilisée en traitement de substitution en cas de sécrétion insuffisante par le pancréas et également dans le diabète sucré (diabètes mellitus). L'origine de l'insuline utilisée sur le plan thérapeutique (A) est généralement l'insuline extraite du pancréas des animaux de boucherie.

3.7.3.1. Mécanisme d'action

1. Fixation de l'insuline sur son récepteur (IR) ;
2. Activation de la tyrosine kinase ;
3. Cascade de signalisation intracellulaire (IRS, PI3K, Akt) ;
4. Translocation des transporteurs **GLUT4** vers la membrane ;
5. Entrée du glucose dans les cellules (muscle, tissu adipeux).

3.7.3.2. Effets pharmacodynamiques

Effets sur le métabolisme glucidique

- ↓ glycémie
- ↑ captation du glucose (muscle, tissu adipeux)
- ↑ glycogénogenèse (foie, muscle)
- ↓ néoglucogenèse hépatique

Effets sur les protéines

- ↑ synthèse protéique
- ↓ catabolisme

Effets sur les lipides

- ↑ lipogenèse
- ↓ lipolyse

4. Les Vitamines

Introduction

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes.

Ce sont des substances de faible poids moléculaire. L'organisme humain est incapable de les synthétiser en quantités suffisantes (à l'exception partielle de la vitamine D et K), nécessitant un apport exogène. Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques : sucres pour la vitamine C, hormones stéroïdes pour la vitamine D, porphyrines pour la vitamine B12.

👉 Selon *NIH Office of Dietary Supplements (2023)*, les vitamines interviennent dans plus de 100 réactions enzymatiques critiques.

4.1. Définition

Étymologiquement, « amines nécessaires à la vie », les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes. Ceci est dû au fait que la plupart agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques.

À la différence des oligo-éléments, ce sont des substances organiques. Les vitamines doivent être apportées en faible quantité dans l'alimentation. Quelques vitamines font exception car il existe pour elles d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires : exposition de la peau aux ultra-violets solaires pour la vitamine D, synthèse à partir du tryptophane pour la niacine, synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K.

4.2. Classification des vitamines

On peut classer les différentes vitamines en fonction de leur structure chimique, de leur solubilité : liposolubles et hydrosolubles ou de leur mécanisme d'action essentiel.

4.2.1. Classification selon solubilité

4.2.1.1. Vitamines hydrosolubles (B et C)

👉 Elles sont **solubles dans l'eau**.

Caractéristiques :

- Peu stockées (sauf B12)
- Éliminées rapidement dans les urines
- Apport régulier nécessaire
- Faible risque de toxicité

Vitamines :

- ***Groupe B (coenzymes du métabolisme)***
  - **B1 (thiamine)** → métabolisme énergétique
  - **B2 (riboflavine)** → réactions d'oxydoréduction
  - **B3 (niacine)** → NAD/NADP
  - **B5 (acide pantothénique)** → coenzyme A
  - **B6 (pyridoxine)** → métabolisme des acides aminés
  - **B8 (biotine)** → carboxylations
  - **B9 (acide folique)** → synthèse de l'ADN
  - **B12 (cobalamine)** → hématopoïèse, système nerveux
- ***Vitamine C (acide ascorbique)***
  - Antioxydant
  - Synthèse du collagène
  - Favorise l'absorption du fer *

4.2.1.2. Vitamines liposolubles (A, D, E, K)

Caractéristiques pharmacocinétiques

- Absorption dépendante des micelles lipidiques et des sels biliaires
- Transport via chylomicrons
- Stockage hépatique important et au niveau des tissus adipeux
- Demi-vie longue (Élimination lente)
- Risque de **surdosage (hypervitaminose)** (Tableau III.4).

Tableau III.4. Vitamines liposolubles (Fonctions principales, carences, surdosage et toxicité).

Vitamine	Sources principales	Fonctions principales	Carences	Toxicité / Surdosage
A (Rétinol)	Foie, œufs, produits laitiers ; provitamines (β-carotène) dans légumes verts/carottes	Vision (cycle de la rhodopsine), intégrité des épithéliums, fonction immunitaire	Cécité nocturne, xérophtalmie, hyperkératose, immunosuppression	Céphalées, lésions cutanées, hépatomégalie, hypertension intracrânienne, tératogénicité*
D & (Calciférols)	Synthèse cutanée (D3), poissons gras, œufs, produits laitiers enrichis	Homéostasie calcique (absorption et minéralisation osseuse), immunomodulation	Rachitisme (enfant), ostéomalacie (adulte), faiblesse musculaire, dépression	Hypercalcémie, lithiase rénale, calcifications tissulaires, faiblesse
E Tocophérols	Huiles végétales, noix, graines, céréales complètes	Antioxydant majeur (protection des lipides membranaires, des lipoprotéines et de la vitamine A)	Ataxie, neuropathies périphériques, anémie hémolytique chez l'enfant	Peu fréquente ; à très fortes doses : risque hémorragique (potentialise AVK)
K Phylloquinone , Menaquinone	Légumes verts (K1), synthèse par le microbiote (K2)	Cofacteur de la carboxylation des facteurs de coagulation (prothrombine, etc.), métabolisme osseux	Saignements, allongement du temps de coagulation	Faible toxicité ; la forme synthétique (K3) peut être hépatotoxique

4.2.2. Classification selon leur mécanisme d'action

On peut distinguer ainsi :

- Les vitamines qui, par action nucléaire, modifient la transcription du DNA en mRNA et en protéines correspondantes. Ce sont les vitamines **A** et **D**.
- Les vitamines qui inactivent des radicaux libres au niveau membranaire, comme la vitamine **E**.
- Les vitamines qui participent au métabolisme, en catalysant des réactions enzymatiques de transfert de groupes comme CO2, CH3, NH2. C'est le cas des vitamines **B1**, **B6**, **B12** et de l'acide folique

- Les vitamines qui participent au transfert d'électrons. C'est le cas du nicotinamide, ou vitamine PP, après sa transformation en nicotinamide adénine dinucléotide, NAD, et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, NADP, ainsi que de la riboflavine après sa transformation en flavine mono-nucléotide, FMN, et flavine adénine dinucléotide, FAD, de l'acide ascorbique et de la vitamine **K**.

4.3. Rôle physiologique des vitamines

4.3.1. Rôle de co-enzymatique (principalement vitamines B)

De nombreux enzymes nécessitent une autre molécule de faible poids moléculaire : un coenzyme. L'holoenzyme, qui possède l'activité complète résulte de l'association d'une apoenzyme, protéique, et d'un coenzyme qui lui est lié. Si le coenzyme est lié par une liaison covalente, il sera dénommé « groupement prosthétique ».

Un coenzyme peut jouer un rôle de cosubstrat : il subira exactement la réaction inverse de celle que subit le substrat (réactions d'oxydoréduction : NAD, transamination : phosphate de pyridoxal). L'étude du mécanisme de la décarboxylation du pyruvate permet de bien illustrer les fonctions des vitamines et leur rôle en pathologie (**voir la section les vitamine hydrosolubles - Groupe B : coenzymes du métabolisme).**

4.3.2. Rôle antioxydant

👉 Protection contre le stress oxydatif :

- **Vitamine C** → neutralise les radicaux libres ;
- **Vitamine E** → protège les membranes cellulaires ;
- **Vitamine A (β-carotène)** → activité antioxydante.

4.3.3. Rôle dans la croissance et le développement

- **Vitamine A** → croissance, différenciation cellulaire, vision
- **Vitamine D** → minéralisation osseuse (calcium, phosphore)
- **Vitamine B9** → développement embryonnaire

4.3.4. Rôle de transport de protons et d'électrons

L'acide ascorbique agit comme antioxydant. Il s'agit d'un agent réducteur qui, sous forme oxydée, est transformé en acide déhydro-ascorbique. L'acide ascorbique est un donneur d'équivalent réduit. L'acide déhydro-ascorbique ainsi formé peut servir de source de vitamine.

Du fait de son potentiel d'oxydoréduction, l'acide ascorbique est capable de réduire l'oxygène moléculaire et les cytochromes a et c. La vitamine **C** est nécessaire au cours de différentes réactions : hydroxylation de la proline (formation du collagène), dégradation de la tyrosine, synthèse de la noradrénaline (dopamine béta-hydroxylase).

4.3.5. Rôle dans la stabilisation des membranes

La vitamine E représente une exception car on ne lui connaît pas de fonction de coenzyme. Elle agit comme antioxydant liposoluble. Il existe de nombreux isomères de tocophérol possédant une chaîne latérale différente. Par ordre d'activité décroissante ce sont le Dalpha- tocophérol, le D-béta-tocophérol, le D-gamma-tocophérol, le D-delta-tocophérol.

Le standard (1 UI) correspond à 1 mg d'acétate de DL-alpha-tocophérol. Les tocophérols sont lipophiles et fonctionnent comme des antioxydants puissants, aussi bien dans les membranes cellulaires qu'au niveau des lipoprotéines plasmatiques. Comme les réactions de peroxydation interviennent au niveau des doubles liaisons des acides gras, les besoins en vitamine E augmentent en cas d'ingestion de grandes quantités d'acides gras poly-insaturés.

4.3.6. Rôle d'une fonction de type hormonal

Vitamine D et vitamine A agissent selon un mécanisme similaire à celui des hormones stéroïdiennes : liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire, modification de la synthèse protéique. Ainsi la vitamine D est une prohormone. La vitamine D3 subit une hydroxylation en position 25 au niveau des microsomes hépatiques pour former le 25(OH)D3, forme circulante principale. Une hydroxylation supplémentaire en 1,25(OH) 2D3, calcitriol, peut être effectuée au niveau des mitochondries du tubule rénal.

Cette réaction est sous contrôle hormonal. Le calcitriol se lie au niveau de nombreux tissus à un récepteur de la même catégorie que les récepteurs stéroïdiens. Ce récepteur augmente la transcription de plusieurs protéines dont des protéines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os mais surtout de l'intestin. Il stimule l'absorption digestive du calcium.

4.4. Physiopathologie des carences en vitamines

La physiopathologie des carences en vitamines correspond aux mécanismes biologiques qui relient un déficit vitaminique aux manifestations cliniques. Elle dépend du rôle spécifique de chaque vitamine, mais suit des principes généraux. La première étape a consisté à identifier des carences cliniques chez l'homme (scorbut, béribéri) ou chez l'animal et à montrer que ces signes de carence pouvaient être prévenus ou supprimés par l'administration d'une substance organique. Il s'agissait donc d'étudier des « vitamino-deficiences ». La constitution d'une carence passe par plusieurs étapes :

- Diminution des apports alimentaires en vitamines (augmentation des besoins -grossesse, croissance, maladie- malabsorption digestive).
- Diminution des réserves (diminution progressive du pool de l'organisme, il n'existe pas de signes cliniques ou biologiques) ;

- Déficit biochimique (chute des concentrations vitaminiques sanguines et tissulaires) ;
- Apparition de signes biologiques et des troubles fonctionnels (par exemple diminution d'une activité enzymatique, dysfonctionnements d'organes) ;
- Apparition de manifestations cliniques (anémie (B9, B12) ou troubles neurologiques (B1, B6, B12) ;
- Apparition de complications et de lésions anatomo-cliniques irréversibles, retard de croissance et immunodépression).

La recherche de signes biologiques de carence en vitamine peut faire appel à deux types d'approche : mesurer directement le niveau de vitamines ou de métabolites dans un pool représentatif ou mesurer une fonction qui dépend d'une vitamine (dosage des marqueurs fonctionnels).

4.5. Mécanismes d'action de la carence en vitamine

Une carence en vitamines résulte d'un déséquilibre entre les apports, les besoins, l'absorption, le métabolisme et les pertes. Les mécanismes d'action des carences décrivent comment l'absence ou la diminution d'une vitamine entraîne des déséquilibres biochimiques, cellulaires et tissulaires responsables des symptômes. On distingue plusieurs mécanismes, souvent intriqués.

4.5.1. Réduction de l'apport

Les vitamines sont apportées par l'alimentation. En principe le besoin minimum obligatoire correspond au remplacement des pertes. Par exemple, en supposant que 85 % de l'acide ascorbique est absorbé et en mesurant un turn-over quotidien (mesures isotopiques) de l'ordre de 40 à 50 mg chez l'adulte, on aboutit à une recommandation de l'ordre de 60 mg par jour. A côté de cette méthode factorielle (apports = pertes x coefficient d'absorption+ marge de sécurité), une autre approche pour définir le besoin minimum s'appuie sur des données épidémiologiques. Ces apports conseillés doivent satisfaire les besoins de la très grande majorité (95 % soit +2 DS par rapport aux besoins moyens qui conviendraient à 50 % de la population). Les méthodes épidémiologiques consistent à étudier, dans une population, les apports qui permettent de normaliser certains critères ou diminuer certaines pathologies.

4.5.2. Malabsorption ou (carence d'origine digestive)

Les carences en vitamines sont souvent les conséquences de malabsorptions digestives. Ceci à deux conséquences : en cas de déficience vitaminique (anémie macrocytaire, diminution des facteurs de la coagulation limitée aux facteurs vitamine K-dépendants...) il faudra rechercher une anomalie digestive. Inversement, certaines anomalies digestives devront faire prévoir un risque accru de déficience.

Atteintes de l'intestin grêle :

- Maladie cœliaque, maladie de Crohn, résection intestinale.
- Insuffisance pancréatique exocrine (carence en vitamines liposolubles A, D, E, K).
- Parasitose (giardiase, bothriocéphale pour la B12).

Absorption spécifique altérée :

- **Vitamine B12** : nécessite le facteur intrinsèque (sécrété par l'estomac). Une gastrite atrophique, une gastrectomie ou des anticorps anti-facteur intrinsèque (maladie de Biermer) bloquent son absorption.
- **Vitamines liposolubles** : dépendent des micelles (biles, lipases). Une cholestase, une insuffisance hépatique ou une mucoviscidose les altèrent.

4.5.3. Autres mécanismes

Influence des pathologies sur ces besoins, exemples de l'acide folique et de la vitamine E. L'acide folique (acide ptéroylglutamique) n'est que peu stocké. En cas de carence d'apport les stocks seront épuisés après quelques mois. Les précurseurs apportés par l'alimentation sont sous forme de polyglutamates. Des conjuguases, dont une présente au niveau de la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle, permettent son absorption sous forme de monoglutamate. Il existe un système de transport intestinal spécifique, cotransport activé par les gradients d'ion H^+. Il est existé d'autres situations :

- Augmentation des besoins (carence fonctionnelle) : Les besoins vitaminiques augmentent dans certaines situations physiologiques ou pathologiques.
- Défauts d'activation ou d'utilisation (carence métabolique) : Certaines vitamines doivent être transformées en métabolites actifs dans l'organisme. Un défaut de cette activation peut mimer une carence.
- Interactions médicamenteuses : De nombreux médicaments interfèrent avec le métabolisme vitaminique.
- Maladies héréditaires du métabolisme : Très rares, mais illustrent un mécanisme génétique.
- Augmentation du catabolisme ou destruction.

4.6. Pharmacocinétique des vitamines

La réponse pharmacologique aux vitamines administrées comme compléments est fortement influencée par leur pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion).

4.6.1. Absorption : Pour les vitamines liposolubles, l'absorption intestinale se fait via le système lymphatique après émulsion par les sels biliaires (formation de micelles) et

incorporation dans les chylomicrons. Les vitamines hydrosolubles sont généralement absorbées par diffusion passive ou transport actif.

4.6.2. Distribution et stockage : Les vitamines liposolubles sont stockées dans le foie et les tissus adipeux, assurant une réserve pour l'organisme. Les vitamines hydrosolubles, à quelques exceptions près (comme la vitamine B12), ne sont pas stockées.

4.6.3. Métabolisme et excrétion : Les vitamines sont métabolisées, souvent dans le foie, en formes actives ou inactives. Leurs métabolites sont excrétés dans les urines (vitamines hydrosolubles) ou dans les selles via la bile (vitamines liposolubles).

4.6.4. Nouvelles approches galéniques : Des recherches récentes explorent des nanoformulations (ex. : nanoparticules lipidiques) pour améliorer la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité des vitamines, notamment pour les formes liposolubles.

4.7. Cas de la vitamine D (Biosynthèse, Métabolisme et Régulation)

La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Sa biosynthèse, tout comme sa dégradation, sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450. La régulation de ces enzymes fait intervenir des hormones qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des facteurs, appelés récepteurs nucléaires, qui modulent leur expression génique.

La vitamine D passe dans le sang et va agir sur des tissus cibles (cellules de l'immunité, cellules endotheliales, sein, cerveau) où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules. Il s'agit d'effets génomiques (Figure III.7), une fois lié au calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines.

4.7.1. Biosynthèse et métabolisme de la vitamine D3

Cette biosynthèse (Figure III.7) est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D3, qui est isomérisée en cholécalciférol (ou vitamine D3). Son activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales. La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3), forme de réserve de la vitamine D3, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries.

Aujourd'hui, la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de 25(OH) D3. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH)D3 anormalement bas. Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires, la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent également catalyser cette hydroxylation. Du fait de l'identification encore trop récente de la CYP2R1, peu de données sont disponibles sur cette enzyme dans la littérature. Ainsi, la suite de cette revue décrira essentiellement la CYP27A1 qui est la première enzyme identifiée pouvant réaliser cette première étape hépatique. La 25(OH)D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) afin d'être véhiculée jusqu'au rein.

L'endocytose du complexe 25(OH)D3/ DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal]. Les animaux ayant un défaut du gène codant la mégaline maintiennent spontanément un niveau de 1,25(OH) 2D3 suffisant pour ne pas développer de rachitisme ou d'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apport normal de vitamine D, suggérant une entrée normale de 25(OH)D.

La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH) 2D3), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de 1,25(OH) 2D3 ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25(OH) 2D3 plasmatique. Une fois synthétisée, la vitamine D3 active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes.

D'autres sites d'action ont été identifiés : l'épiderme où elle participe au maintien de l'intégrité du tissu en agissant sur la synthèse d'involucrine, une protéine majeure de la membrane cornée des kératinocytes ; le système nerveux central où elle assure une action protectrice par la synthèse de facteurs neurotrophiques. L'existence d'un métabolisme de la vitamine D3 propre à ces deux organes fait suspecter une action autocrine et/ou paracrine dans ces tissus (Figure III.7).

4.7.2. Régulation du métabolisme de la vitamine D3

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 repose principalement sur l'activité des enzymes de synthèse (CYP27A1 et CYP27B1) et de catabolisme (CYP24A1). Cette régulation est sous le contrôle d'hormones, essentiellement la parathormone (PTH), dont la sécrétion varie en fonction de l'homéostasie calcique, ainsi que de molécules d'origine lipidique qui exercent des actions autocrines ou paracrines via des récepteurs nucléaires.

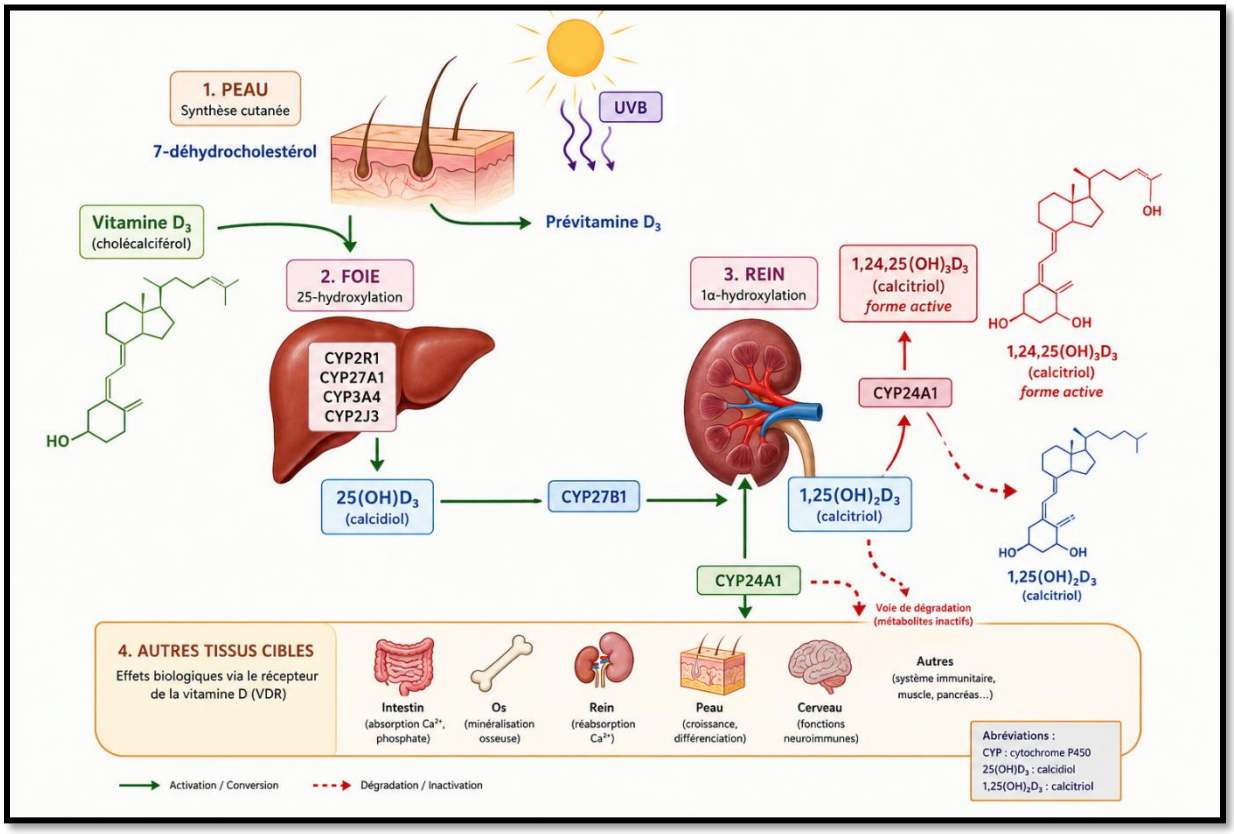


Figure III.7. Biosynthèse et métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié et al., 2006).

5. Les Médiateurs chimiques

Introduction

Les médiateurs chimiques sont des molécules biologiquement actives qui assurent la transmission de signaux entre les cellules et participent au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ils jouent un rôle fondamental dans la coordination des fonctions physiologiques telles que la neurotransmission, la régulation endocrinienne, la réponse immunitaire, l'inflammation, la croissance cellulaire et le métabolisme. Ces substances sont produites par des cellules spécialisées qui les synthétisent puis les libèrent en réponse à des stimuli spécifiques. Elles exercent leurs effets en se liant à des récepteurs cellulaires spécifiques, déclenchant ainsi une cascade de réactions intracellulaires qui modifient le comportement ou l'activité de la cellule cible (Brunton et al., 2023).

5.1. Définition

Les médiateurs chimiques sont des **substances biologiquement actives** produites et libérées par les cellules**,** qui assurent la **transmission de signaux** entre cellules en se liant à des **récepteurs spécifiques**, afin de moduler des fonctions physiologiques (influence électivement) ou pathologiques (inflammation, réponse immunitaire, neurotransmission, régulation hormonale).

Ces messagers sont au cœur de la communication intercellulaire et sont essentiels à la coordination des réponses de l'organisme **(**Dinarello, 2023**).**

5.2. Classification

La classification des médiateurs chimiques (ou médiateurs cellulaires) repose généralement sur leur **nature chimique**, leur **origine** et leur **mode d'action.** Cette classification multidimensionnelle est essentielle pour comprendre leur rôle en physiologie et en pharmacologie, notamment dans l'inflammation, l'immunité et la signalisation cellulaire.

5.2.1. Classification selon la nature chimique

a. Médiateurs protéiques et peptidiques

- **Cytokines** : interleukines (IL), TNF-α, interférons
- **Facteurs de croissance** : EGF, VEGF
- **Hormones peptidiques** : insuline, glucagon

b. Médiateurs dérivés des acides aminés

- **Histamine** (issue de l'histidine)
- **Sérotonine** (issue du tryptophane)
- **Catécholamines** : adrénaline, noradrénaline, dopamine

c. Médiateurs lipidiques

Eicosanoïdes (issus de l'acide arachidonique) :

- Prostaglandines (PG)
- Thromboxanes (TX)
- Leucotriènes (LT)

Platelet Activating Factor (PAF)

d. Gaz biologiques

- **Monoxyde d'azote (NO)**
- **Monoxyde de carbone (CO)**

e. Médiateurs nucléotidiques

- ATP, ADP

5.2.3. Classification selon l'origine

a. Médiateurs d'origine immunitaire

- Cytokines, chimiokines (Produits par lymphocytes, macrophages)

b. Médiateurs d'origine cellulaire locale

- Histamine (mastocytes)
- Prostaglandines (cellules inflammatoires)

c. Médiateurs plasmatiques

- Système du complément
- Kinines (bradykinine)

Circulent sous forme inactive, activés lors d'une agression

5.2.3. Classification fonctionnelle (mode d'action)

La classification fonctionnelle des médiateurs chimiques met en évidence la diversité des modes de communication cellulaire**,** allant du contact direct à la signalisation systémique (Tableau III. 5).

Cette organisation est essentielle pour comprendre les **cibles pharmacologiques modernes**, notamment dans les maladies inflammatoires, endocriniennes et cancéreuses.

Tableau III. 5. Classification fonctionnelle des médiateurs chimiques.

Catégorie	Exemples	Rôle principal	Références
Neurotrans-metteurs	Acétylcholine, dopamine, sérotonine	Transmission synaptique, plasticité neuronale	**Aronson, 2024**
Hormones	Adrénaline, cortisol, insuline	Communication endocrinienne à distance	**Lightman, 2023**
Cytokines / Chimiokines	IL-1β, TNF-α, IL-6, CXCL8	Immunité, inflammation, croissance cellulaire et chimiotactisme.	**Mantovani et al., (2023)**
Médiateurs lipidiques	Prostaglandines, leucotriènes, PAF	Vasoactivité, douleur, fièvre, bronchoconstriction	**Dennis & Norris, 2024**
Médiateurs de résolution (SPMs)	Lipoxines, résolvines, protectines	Arrêt actif de l'inflammation, réparation tissulaire	**Serhan, 2024**
Amines vasoactives	Histamine, sérotonine (périphérique)	Augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème	**Marshall, 2023**
Gazotrans-metteurs	Oxyde nitrique (NO), monoxyde de carbone (CO)	Vasodilatation, neurotransmission non classique.	**Lundberg & Weitzberg 2024**

5.3. Rôles physiologiques et implications pathologiques des médiateurs chimiques

Les médiateurs chimiques occupent une place centrale dans l'organisme en intervenant dans la majorité des processus vitaux. Leur rôle est particulièrement crucial dans **le système nerveux**, où les neurotransmetteurs assurent la transmission de l'information entre les cellules. Toute perturbation de leur synthèse, de leur libération ou de leur action peut être à l'origine de

diverses pathologies du système nerveux central, telles que la maladie de Parkinson, les troubles dépressifs ou certaines formes d'épilepsie (Tableau III. 6). Par exemple, la sérotonine est étroitement liée à la régulation de l'humeur, tandis que la dopamine joue un rôle clé dans le contrôle de la motricité, soulignant l'importance d'un équilibre précis de ces médiateurs.

Dans le **système immunitaire**, les cytokines constituent des médiateurs chimiques essentiels qui orchestrent la réponse immunitaire lors d'infections, d'inflammations ou de réactions auto-immunes. Ces protéines agissent de manière coordonnée pour activer, inhiber, recruter ou différencier les cellules immunitaires. Un dérèglement de leur production ou de leur signalisation peut conduire à des pathologies telles que les maladies inflammatoires chroniques, les allergies ou les déficits immunitaires (Tableau III. 6).

Par ailleurs, les médiateurs chimiques interviennent dans la **régulation des fonctions métaboliques**, ainsi que dans les processus de croissance et de différenciation cellulaire. Les hormones, notamment l'insuline, le glucagon et les hormones thyroïdiennes, jouent un rôle déterminant dans le maintien de l'équilibre énergétique, la régulation de la glycémie et le développement de l'organisme. Toute altération de leur action peut entraîner des troubles tels que le diabète, l'obésité ou des anomalies de croissance (Tableau III. 6).

Les médiateurs chimiques sont impliqués dans de nombreuses maladies lorsque leur production, leur signalisation ou leur dégradation est perturbée (Tableau III. 6).

Les progrès récents en médecine visent à mieux comprendre les mécanismes d'action des médiateurs chimiques afin de développer des stratégies thérapeutiques ciblées. La pharmacologie moderne permet de moduler leur activité en stimulant ou en inhibant leur signalisation, en reproduisant leurs effets ou en empêchant leur dégradation.

Parmi les domaines de recherche prometteurs figure le système endocannabinoïde, qui comprend des récepteurs spécifiques (récepteurs cannabinoïdes), des ligands endogènes et des enzymes impliquées dans leur synthèse et leur dégradation. Ce système joue un rôle dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. L'étude des neuromodulateurs et la découverte de nouveaux récepteurs ouvrent ainsi des perspectives importantes pour le développement de traitements innovants et de thérapies personnalisées.

Tableau III.6. Les pathologies liées aux médiateurs chimiques.

Système	Médiateur chimique	Pathologies en cas de dérèglement
Nerveux	Dopamine	Maladie de Parkinson (déficit), schizophrénie (excès dans certaines voies).
	Sérotonine	Dépression, anxiété, troubles obsessionnels compulsifs.
	GABA (acide γ-aminobutyrique)	Épilepsie, anxiété, troubles du sommeil.
	Acétylcholine	Myasthénie (auto-anticorps), maladie d'Alzheimer (déficit).
Immunitaire	TNF-α (facteur de nécrose tumorale alpha)	Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis.
	IL-1 (interleukine 1)	Maladies auto-inflammatoires, arthrite
	IL-6	Choc septique, maladie de Castleman, polyarthrite rhumatoïde.
	IL-4 / IL-13	Allergies, asthme, eczéma.
Endocrinien / Métabolique	Insuline	Diabète sucré (type 1 : déficit ; type 2 : résistance)
	Glucagon	Glucagonome (hypersécrétion).
	Hormones thyroïdiennes (T3/T4)	Hyperthyroïdie/maladie de Basedow, hypothyroïdie.
	Cortisol	Syndrome de Cushing (excès), maladie d'Addison (déficit).

5.4. Mécanismes d'action des médiateurs chimiques au sein de l'organisme

Les médiateurs chimiques exercent leurs effets en se liant à des **récepteurs spécifiques** situés à la surface ou à l'intérieur des cellules cibles. Cette interaction déclenche une série de réactions intracellulaires appelée **transduction du signal**, qui aboutit à une réponse biologique adaptée, pouvant se traduire ainsi par des modifications du comportement cellulaire, de l'expression des gènes, du métabolisme ou encore de la structure de la cellule.

Le mécanisme d'action dépend du type de récepteur impliqué :

Récepteurs membranaires : action rapide (canaux ioniques, enzymes, seconds messagers : AMPc, Ca^{2+}, GMPc) ;

Récepteurs intracellulaires : action plus lente (médiateurs lipophiles, régulation de l'expression des gènes).

L'intensité et la durée de la réponse cellulaire dépendent de plusieurs facteurs, notamment la concentration du médiateur, la densité des récepteurs sur les cellules cibles et l'efficacité des mécanismes d'inactivation. En effet, les médiateurs chimiques sont généralement rapidement dégradés, recaptés ou neutralisés, ce qui permet d'assurer une transmission précise et limitée dans le temps du signal. Ce contrôle rigoureux est essentiel au maintien de l'**homéostasie**, garantissant la stabilité du milieu interne.

5.4.1. Étapes clés du mécanisme d'action

1. **Production** : synthèse *de novo* (ex : prostaglandines à partir de l'acide arachidonique) ou libération à partir de stocks préformés (ex : histamine des mastocytes).
2. **Libération** : exocytose, diffusion, ou clivage enzymatique.
3. **Transport** : diffusion locale (paracrine) ou circulation sanguine (endocrine).
4. **Réception** : liaison à des récepteurs membranaires (GPCR, récepteurs tyrosine kinase) ou nucléaires (ex : glucocorticoïdes).
5. **Transduction du signal** : second messagers (AMPc, Ca^{2+}, IP_3, etc.), activation de facteurs de transcription (NF-κB, AP-1).
6. **Effet biologique** : modification de la fonction cellulaire (contraction, sécrétion, prolifération, mort cellulaire).
7. **Inactivation** : dégradation enzymatique (ex : acétylcholinestérase), recapture (ex : recapture de la dopamine), ou épuration rénale/hépatique **(**Pierce & Lefkowitz, 2023).

Références bibliographiques

- **Anighoro, A., Bajorath, J., & Rastelli, G. (2014).** Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry, 57*(19), 7874–7887.
- **Atkinson AJ Jr, Huang SM, Lertora JJL, Markey SP. (**2022). Principles of clinical pharmacology in drug development. *Clin Pharmacol Ther*.;112(3):487-499.
- **Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F, Ghasemi A. (2019).** A brief history of modern endocrinology and definitions of a true hormone. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* ;19(8):1116-1121.
- **Benet LZ, Hoener BA. (2002).** Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*.71(3):115-121.
- **Benet LZ, Sodhi JK. (2021).**The role of pharmacokinetics in pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*.;61:567-590.
- **Berlin, M., A. Ruff, F. Kesisoglou, W. Xu, M.H. Wang, J.B. (2015).** Dressman, Advances and challenges in PBPK modeling–Analysis of factors contributing to the oral absorption of atazanavir, a poorly soluble weak base, Eur. *J. Pharm. Biopharm*. 93, 267–280.
- **Bisht R, Charlesworth P, et al. (2024).** Breaking barriers: exploiting envelope biogenesis and stress responses to develop novel antimicrobial strategies in Gram-negative bacteria. *Pathogens*;13(10):889.
- **Brooks AJ, Waters MJ. (2023).** Intracellular trafficking and cytosolic pools of the growth hormone receptor: implications for signaling. *Cell Signal*;105:110618.
- **Currie GM. (2018).** Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *Journal of nuclear medicine technology*;46(3):221-30.
- **Desborough MJR, Keeling DM. (2017).** The aspirin story: from willow to wonder drug. *Br J Haematol*;177(5):674-683.
- **Dinarello CA. (2023).** The history and future of chemical mediators of inflammation. *J Leukoc Biol*.113(1): 1-12.
- **Evans RM, Mangelsdorf DJ. (2014).** Nuclear receptors, RXR, and the big bang. *Cell*.157(1):255-266.
- **Géniaux H. (2024).** Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et situations à risque. *Actual Pharm.;(*636):19-23.
- **Gilroy DW, O'Neill LAJ. (2024).** Metabolites as chemical mediators of inflammation. *Nat Immunol*.;25(1):34-46.

- **Holford NHG, Ma SC, Ploeger BA. (2022).** Clinical pharmacodynamics and quantitative pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.;* 88(5):2050-2065.
- **Lennernäs, H., V.P. Shah, J.R. Crison, G.L. Amidon, A. (1995).** Teoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12, 413–420.
- **Lorden G, Lim WA.(2023).** Synthetic chemical mediators for cell therapy. *Nat Biomed Eng*.;7(6):705-721.
- **Marciniak A, Perry GH. (2023).** The Neolithic Revolution and human health: an evolutionary perspective. *Nat Ecol Evol.;7:*1234-1243.
- **Müller F, Fromm MF. (2022).** Transporter-mediated drug-drug interactions in the kidney. *Nat Rev Nephrol.*;18(4):229-245.
- **Näslund et Hellström .(2007).** Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain », Physiology & Behavior, (92), 1–2, 10 p. 256
- **Nathan C. (2024).** Chemical mediators at the interface of immunity and tissue repair. ***Cell***.;187(3):521-537.
- **Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. (2010).** How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.*;9(3):203-214.
- **Pierce KL, Lefkowitz RJ. (2023).** Desensitization and trafficking of GPCRs as modulators of mediator action. *Trends Pharmacol Sci.;*44(8):512-526.
- **Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. (2019).** Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*.;18(1):41-58.
- **Reidenberg, M. M. (1991).** Clinical pharmacology: The scientific basis of therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 50*(6), 611–614.
- **Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. (2022).** Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet*.;61(9):1181-1201.
- **Scatton, B. (2009).** Recherche et développement du médicament : de la découverte à la mise sur le marché. Dans Y. Landry & J.-P. Gies (Éds.), *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique* (2e éd., pp. 1-20). Paris : Dunod.
- **Schenone M, Dancik V, Wagner BK, Clemons PA. (2023).** Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*.;22(8):645-664.

- **Smith DA, Di L. (2022).** Pharmacokinetics and drug metabolism in modern drug discovery. *Drug Metab Dispos*.;50(8):1021-1034.
- **Stegemann, S., F. Leveiller, D. Franchi, H. De Jong, H. (2007).** Lindén, When poor solubility becomes an issue : from early stage to proof of concept, *Eur. J. Pharm. Sci*. 31, 249–261.
- **Tissandié E, Guéguen Y, Aigueperse J, Souidi M. (2006).** Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris);*22(12):1095-1100.
- **Toutain PL, Bousquet-Mélou A. (2021).** Free drug concentration versus free drug fraction : a matter of frequent confusion. *J Vet Pharmacol Ther*.;44(3):305-307.
- **Varma MVS, Feng B, Obach RS. (2021).** Physiologically based modeling to evaluate renal clearance mechanisms. *Clin Pharmacol Ther;*110(4):987-1002.
- **Willenborg, C., & Prekeris, R. (2011).** *A*pical protein trafficking in epithelial cells: Lessons from cell culture models. *Traffic, 12*(9), 1108–1118.
- **Wouters OJ, McKee M, Luyten J. (2020).** Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA*;323(9):844-853.
- **Zanger UM, Schwab M. (2013).** Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.*;138(1):103-141.

Les ouvrages

- **Adolphe R, Gillet JP, Schmitt H. (1997).** Pharmacologie générale. Paris : Expansion Scientifique Française.
- **Aulton ME, Taylor KMG. (2017).** Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. E-Book: 5th ed. London: Elsevier. p. 936.
- **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, (2025).** Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier.
- **Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, (2023). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill Education;.
- **Chast F. (2017).** Abrégé de pharmacologie. 4e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson.
- **Clère N, Faure S, Guerriaud M. (2014).** Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier Masson.

- **Decosterd LA, Buclin T. (2022).** Introduction à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie. Chêne-Bourg : Médecine & Hygiène.
- **Food and Drug Administration. (1997).** *Guidance for Industry: General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.
- **Katzung BG, Vanderah TW, Trevor AJ. (2024).** Basic and Clinical Pharmacology. 16th ed. New York (NY): McGraw-Hill Education.
- **Landry Y, Gies JP, (2019).** Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique. 3e éd. Paris : Dunod.
- **Montastruc JL, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H. (2019).** Pharmacologie médicale. 2e éd. Paris : Elsevier Masson.
- **Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. (2023).** Harper's Illustrated Biochemistry. 32nd ed. New York (NY): McGraw-Hill Education.
- **Neal MJ, Depovere P. (2017).** Pharmacologie médicale. Louvain-la-Neuve : De Boeck Supérieur.
- **Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Robinson E, Fullerton J. (2024).** Rang & Dale's Pharmacology. 11th ed. Amsterdam: Elsevier.
- **Rowland M, Tozer TN. (2019).** Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 5th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer.
- **Rowland, M., & Tozer, T. N. (2019).** Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications *(5th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.*
- **Sanford Guide Editorial Board. (2025).** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy Inc..
- **Walsh, C. (2003).** *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington, DC: ASM Press.

Webographie :

- **World Health Organization. (2023).** Antimicrobial resistance. Geneva: WHO. Disponible sur: https://www.who.int Consulté le 23 Mars 2026.
- **World Health Organization. (2023).** Generic medicines: Questions and answers. Geneva : WHO;. Disponible sur: https://www.who.int Consulté le 18 Février 2026.