

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOHAMED KHIDER-BISKRA

**Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et vie
Département des sciences de la matière**

Polycopie de cours

Présenté par

Dr. BOUBEKRI Chérifa

Master 2 : Chimie Pharmaceutique

Module

PHARMACOLOGIE & THERAPEUTIQUE

**Année Universitaire
2021-2022**

Avant-propos

La pharmacologie se proposant de faire connaître les médicaments et leurs effets, elle éclaire une face distincte de l'existence humaine. Le nom de *physiologie de l'homme médicamenté* lui convient sous tous les rapports. Tout acte physiologique, produit à la suite d'une sollicitation externe, présente à l'examen trois principales choses qui sont : l'agent provocateur ; la modification du système ; les conséquences qui en résultent pour l'individu. La pharmacologie satisfait à ces conditions se traitant successivement des médicaments, de leurs effets, des avantages et des inconvénients de ces effets.

La thérapeutique est le point vers lequel convergent les efforts du pharmacologiste ; elle montre le *quid bonum* des vérités acquises et en fixe la valeur définitive. La thérapeutique fait connaître les besoins de la faculté médicatrice, faculté par laquelle le corps vivant résiste aux effets des causes morbides et retourne à la santé. La pharmacologie fournit à la thérapeutique une série de moyens d'action qu'on appelle médicaments.

Pour remplir méthodiquement ces définitions, ce polycopie de cours qui est intitulé : Pharmacologie et thérapeutique, s'adresse aux étudiants en master M2 en chimie pharmaceutique. Les étudiants doivent connaître les notions fondamentales de la pharmacologie et de la thérapeutique.

Le document comprenant trois chapitres, le premier chapitre rassemble les notions fondamentales qui concernent les médicaments, leurs principales classes, leurs indications, contre-indications, nom communs, et leurs effets thérapeutiques, ainsi que la pharmacologie de quelques appareils du corps humain et quelques affections.

Le deuxième et le troisième chapitre ont été réservés respectivement à la pharmacocinétique, pharmacodynamie et à la pharmacovigilance. La pharmacocinétique, c'est-à-dire devenir un médicament dans l'organisme en passant par différentes étapes essentielles ; la pharmacodynamie ou pharmacodynamique, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique ; La pharmacovigilance est l'activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires résultants de l'utilisation des médicaments.

Liste des abréviations

DCI : Dénomination commune internationale
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
CAS RN: Chemical Abstract Service Registered Number
HMG-CoA : L'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
INN : international non-proprietary name
DC : Dénomination commune
BAN: British Approved Names
DCF : Dénominations Communes Françaises
JAN : Japanese Accepted Names
NFN: Nordiska Farmakopenämden
USAN: United States Adopted Names
P.A. : Pression artérielle
SNC : Système nerveux central
AVC : Accident vasculaire cérébral
RGO : Reflux gastro-oesophagien
O₂ : Oxygène
SA : Extrasystole ventriculaire
AV : Auriculoventriculaire
ESV : Extrasystole ventriculaire
ICC : Insuffisance cardiaque congestive
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
IgE : Immunoglobulines E
GI : gastro-intestinal
GU : Génito-urinaire
TVP : Thrombose veineuse profonde
IDM : Infarctus du myocarde
ISRS : Inhibiteur sélectif du recaptage
IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase
MAO : Monoamine oxydase

IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

IRO : Inhibiteurs de la résorption osseuse

Kg : Kilogramme

LDL : Lipoprotéines de basse densité

ESV : Extrasystole ventriculaire

H1 : Histamine type 2

H2 : Histamine type 1

IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ARV : Antirétroviral

TB : Tuberculose

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IRO : Inhibiteurs de la résorption osseuse

TVP : Thrombose veineuse profonde

EP : Embolie pulmonaire

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive

OMS : Organisation mondiale de la santé

EI : Effet indésirable

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GH : Hormone de croissance

T4 : Hormone thyroxine

T3 : tri-iodothyronine

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

Gs : Stimulation d'une enzyme cytosolique

Gi : Inhibition d'une enzyme

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

IP₃ : Inositol 1,4,5-triphosphate

Liste des figures

CHAPITRE I

<i>Figure I-1 : Composition d'un médicament</i>	7
<i>Figure I-2 : Exemple de Dénominations communes internationales : phénobarbital, méprobamat)</i>	8
<i>Figure I-3 : Exemple de dénomination commune nationale : pethidine injection</i>	10
<i>Figure I-4 : Exemple du nom de marque : gardéнал, équanal</i>	10
<i>Figure I-5 : Exemple d'un médicament hypolipémiant</i>	12
<i>Figure I-6 : Exemple des médicaments alphabloquants</i>	13
<i>Figure I-7 : Exemples des médicaments contre la maladie d'Alzheimer</i>	14
<i>Figure I-8 : Exemple des Analgésiques non opioïdes</i>	15
<i>Figure I-9 : Exemple des Analgésiques opioïdes</i>	16
<i>Figure I-10 : Exemple d'un Anesthésique général et local</i>	17
<i>Figure I-11 : Exemples des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine</i>	18
<i>Figure I-12 : Exemples des antiacides</i>	19
<i>Figure I-13 : Exemples des antiangineux</i>	20
<i>Figure I-14 : Exemples des antiarythmiques</i>	21
<i>Figure I-15 : Exemples des antiasthmatiques</i>	23
<i>Figure I-16 : Exemples des antibiotiques et anti-infectieux</i>	24
<i>Figure I-17 : Exemples des anticholinergiques</i>	26
<i>Figure I-18 : Exemples des anticoagulants</i>	27
<i>Figure I-19 : Exemples des antidépresseurs</i>	28
<i>Figure I-20 : Exemples des antidiabétiques, hypoglycémiantes</i>	29
<i>Figure I-21 : Exemples des antidiarrhéiques</i>	30
<i>Figure I-22 : Exemples des antifongiques (systémiques)</i>	31
<i>Figure I-23 : Exemples des antihistaminiques</i>	32
<i>Figure I-24 : Exemples des antihypertenseurs</i>	33
<i>Figure I-25 : Exemples des anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	34
<i>Figure I-26 : Exemples des antinéoplasiques</i>	35
<i>Figure I-27 : Exemples des antiparkinsoniens</i>	36
<i>Figure I-28 : Exemples des antipsychotiques</i>	37
<i>Figure I-29 : Exemples des antipyrétiques</i>	38
<i>Figure I-30 : Exemples des antituberculeux</i>	39
<i>Figure I-31 : Exemples des antitussifs</i>	40
<i>Figure I-32 : Exemples des antiviraux</i>	41
<i>Figure I-33 : Exemples des bêtabloquants</i>	42
<i>Figure I-34 : Exemples des cholinergiques</i>	43
<i>Figure I-36 : Exemples des corticostéroïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens)</i>	44
<i>Figure I-37 : Exemples des médicaments diurétiques</i>	45
<i>Figure I-38 : Exemples des médicaments des hormones thyroïdiennes</i>	46
<i>Figure I-39 : Exemples des médicaments des Inhibiteurs de la résorption osseuse</i>	47
<i>Figure I-40 : Exemples des médicaments Laxatifs</i>	48
<i>Figure I-41 : Exemples des médicaments Myorelaxants</i>	49
<i>Figure I-42 : Exemples des médicaments salicylés</i>	50
<i>Figure I-43 : Exemples des médicaments sédatifs-hypnotiques</i>	51
<i>Figure I-44 : Exemples des médicaments thrombolytiques (agents fibrinogènes)</i>	52
<i>Figure I-45 : Exemples des médicaments vasodilatateurs</i>	53
<i>Figure I-46 : Exemples des médicaments bloqueurs des canaux calciques</i>	54
<i>Figure I-47 : Exemples des vitamines</i>	55

Figure I-48 : Pharmacologie de l'appareil respiratoire	56
Figure I-49 : Voies aériennes supérieures	56
Figure I-50 : Voies aériennes inférieures	57
Figure I-51 : poumons et paroi thoraco-abdominale	58
Figure I-52 : Bronches et bronchioles	59
Figure I-53 : Lobules et alvéoles pulmonaires	59
Figure I-54 : Cage thoracique	60
Figure I-55: Pharmacologie du système vésico-rénal	61
Figure I-56 : Constitution et position du rein	61
Figure I-57 : Constitution du néphron	62
Figure I-58: a. Filtration glomérulaire. b. Réabsorption tubulaire. c. Sécrétion tubulaire	63
Figure I-59 : Globe oculaire	64
Figure I-60 : Choroïde	65
Figure I-61 : Constitution de la rétine	66
Figure I-62 : Système endocrinien	71
Figure I-63 : Glandes thyroïdes	72
Figure I-64 : Glandes parathyroïdes	73
Figure I-65 : Pancréas	73
Figure I-66 : Glandes surrénales	74

CHAPITRE II

Figure II-1 : Pharmacocinétique : ADME	76
Figure II-2 : Absorption	77
Figure II-3 : Etape de transformation du médicament dans le corps humain	77
Figure II-4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption	79
Figure II-5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption	83
Figure II-6 : L'aire sous la courbe	85
Figure II-7 : Biodisponibilité / bioéquivalence	86
Figure II-8 : Site de liaison	90

Table des matières

Avant-propos

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction..... 1

CHAPITRE I : Pharmacologie et thérapeutique intégrées

I-1. Notion de base	4
I-1-1. Définition d'un médicament.....	4
I-1-2. Différents types de médicament.....	5
I-1-3. Composition d'un médicament.....	7
I-1-4. Dénomination d'un médicament.....	7
I-2. Principaux classes des médicaments	11
I-2-1. Agents hypolipémiants.....	11
I-2-2. Alfabloquants.....	12
I-2-3. Alzheimer, médicaments contre la maladie d'Alzheimer.....	13
I-2-4. Analgésiques non opioïdes.....	14
I-2-5. Analgésiques opioïdes.....	15
I-2-6. Anesthésiques généraux et locaux.....	16
I-2-7. Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine.....	17
I-2-8. Antiacides.....	18
I-2-9. Antiangineux.....	19
I-2-10. Antiarythmiques.....	20
I-2-11. Antiasthmatiques.....	21
I-2-12. Antibiotiques, anti-infectieux.....	22
I-2-13. Anticholinergiques.....	24
I-2-14. Anticoagulants.....	25
I-2-15. Antidépresseurs.....	26
I-2-16. Antidiabétiques, hypoglycémiant.....	27
I-2-17. Antidiarrhéiques.....	28
I-2-18. Antifongiques (systémiques).....	29
I-2-19. Antihistaminiques.....	30
I-2-20. Antihypertenseurs.....	31
I-2-21. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	32
I-2-22. Antinéoplasiques.....	33
I-2-23. Antiparkinsoniens.....	34
I-2-24. Antipsychotiques.....	35
I-2-25. Antipyrétiques.....	36
I-2-26. Antituberculeux.....	37
I-2-27. Antitussifs, expectorants.....	38
I-2-28. Antiviraux.....	39
I-2-29. Bêtabloquants.....	40
I-2-30. Cholinergiques.....	41
I-2-31. Corticostéroïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens).....	42
I-2-32. Diurétiques.....	43
I-2-33. Hormones thyroïdiennes.....	44
I-2-34. Inhibiteurs de la résorption osseuse.....	45
I-2-35. Laxatifs.....	46
I-2-36. Myorelaxants.....	47
I-2-37. Salicylés.....	48

I-2-38. Sédatifs-hypnotiques.....	48
I-2-39. Thrombolytiques (agents fibrinogènes).....	49
I-2-40. Vasodilatateurs.....	50
I-2-41. Bloqueurs des canaux calciques.....	51
I-2-42. Vitamines.....	52
I-3. Pharmacologie de l'appareil respiratoire.....	54
I-3-1. Voies aériennes.....	54
I-3-1-1. Voies aériennes supérieures.....	54
I-3-1-2. Voies aériennes inférieures : l'arbre bronchique.....	55
I-3-2. poumons et paroi thoraco-abdominale.....	55
I-3-2-1. Poumons.....	55
I-3-2-2. Plèvre.....	56
I-3-2-3. Paroi thoraco-abdominale.....	56
I-3-2-4. Lobules et alvéoles pulmonaires.....	57
I-4. Pharmacologie du système vésico-rénal.....	58
I-4-1. Rein.....	59
I-4-2. Uretère.....	61
I-4-3. Vessie.....	61
I-4-4. Urètre.....	61
I-5. Pharmacologie oculaire.....	61
I-5-1. Globe oculaire.....	62
I-5-2. L'iris.....	62
I-5-3. Pupille.....	62
I-5-4. Corps ciliaire.....	62
I-5-5. Choroïde.....	63
I-5-6. Rétine.....	63
I-6. Affections oculaires.....	64
I-6-1. Atteinte inflammatoire de l'œil et de ses annexes.....	64
I-6-1-1- Inflammation du sac lacrymal ou dacryocystite.....	64
I-6-1-2-Affection de la paupière.....	64
I-6-1-3-Conjonctivite.....	64
I-6-1-4-Kératite.....	65
I-6-1-5-Uvéite.....	65
I-6-2. Troubles de la vision : baisse de l'acuité visuelle.....	65
I-6-2.1. Baisse de l'acuité visuelle progresssive ou chronique.....	65
I-6-2.2. Baisse brutale de l'acuité visuelle.....	66
I-6-3. Cataracte.....	66
I-6-4. Glaucome.....	66
I-6-5. Atteinte rétinienne.....	67
I-6-5.1. Décollement de la rétine.....	67
I-6-5.2. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).....	67
I-6-5.3. Rétinopathie diabétique.....	67
I-6-5.4. rétinopathie hypertensive.....	67
I-7. Troubles endocrines et métaboliques.....	68
I-7-1-Le système hypophysaire.....	68
I-7-2- Les glandes thyroïdes.....	68
I-7-3- Les glandes parathyroïdes.....	69
I-7-4- Le pancréas.....	70
I-7-5- glandes surrénales (ou glandes adrénales).....	71

CHAPITRE II : Pharmacocinétique et pharmacodynamique

II- 1-Pharmacocinétique	73
II-1-1- Notions de base	73
II-1-2- Absorption (A) Distribution (D) Métabolisme (M) Elimination (E)	74
II-1-2-1- Absorption	74
II-1-2-2- Distribution	76
II-1-2-3- Métabolisation	77
II-1-2-4- Élimination	79
II-1-3-Biodisponibilité – Bioéquivalence	81
II-1-3-1- Biodisponibilité du médicament	81
II-1-3-2-Bioéquivalence	82
II-1-4-Administration répétée	84
II-1-4-1-Administrations continues	84
II-1-4-2-Administrations multiples	84
II-1-5- Populations à risque	84
II-1-5-1-La femme enceinte	85
II-1-5-2-L'enfant	85
II-1-5-3-Les personnes âgées	85
II-2-La pharmacodynamique	86
II-2-1- Notion de base	86
II-2-2-Effet du médicament	86
II-2-3-Actions du médicament	86
II-2-4-Agonistes, agonistes partiels et antagonistes	87
II-2-5-Cibles du principe actif	87
II-2-5-1-Enzymes	87
II-2-5-2-Récepteurs transmembranaires	88
II-2-5-3-Récepteurs intracellulaires et récepteurs nucléaires	89
II-2-6-Réponses cellulaires et effets	89
II-2-6-1-Réponses cellulaires	89
II-2-6-2-Relation dose-effet des médicaments	89
II-2-7-Mécanisme de liaisons aux cibles	89
II-2-7-1-Attraction chimique	89
II-2-7-2>Action anticholinergique	90
II-2-7-3>Action cholinomimétique	91
II-2-8-Caractère hydrophile et lipophile	91
II-2-8-1-Un composé hydrophile	91
II-2-8-2-Un composé lipophile	91
II-2-8-3-Un composé amphiphile	91

CHAPITRE III : Pharmacovigilance

III-1- Notion de base	94
III-2- Rôle et mission de la pharmacovigilance	94
III-3-Les autres activités de la pharmacovigilance	95
III-3-1-Activité clinique	95
III-3-2-Activité de renseignement sur le médicament	95
III-3-3-Activité de recherche	95
III-4-Essais cliniques, recueil des effets adverses	96
III-4-1- Phase I	96
III-4-1-1-Objectifs	96
III-4-1-2-Méthodologie	96
III-4-2-Phase II	97

III-4-2-1-Objectifs.....	97
III-4-2-2-Méthodologie.....	97
III-4-3-Phase III.....	97
III-4-3-1-Objectif.....	97
III-4-3-2-Méthodologie.....	98
III-4-4-Phase IV.....	98
III-4-4-1-Objectifs.....	98
III-4-4-2-Méthodologie.....	98
III-5-Interactions médicamenteuses significatives au plan clinique.....	98
III-6-Du bon usage des ordonnances : recherche sur bases de données.....	99
III-6-1-Base de donnée public des médicaments.....	99
III-6-2-Dictionnaire Vidal des médicaments.....	99
III-6-3-Base Claude Bernard.....	99
III-6-4-Thériaque.....	100
III-6-5-Thesorimed.....	100
Références bibliographiques.....	102

Introduction

Introduction

La **pharmacologie**, se proposant de faire connaître les médicaments et leurs effets, renferme notions de deux genres. Les unes ont pour objet médicament lui-même; les autres, le corps qu'il modifie.

Le mot pharmacologie tire son origine des mots grecs *pharmakon* signifiant remède et *logos* signifiant science. La pharmacologie est donc la science qui étudie les médicaments, c'est-à-dire les substances qui stimulent, inhibent ou altèrent les fonctions organiques. La pharmacologie peut se subdiviser en plusieurs branches, les principales étant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la toxicologie, la pharmacothérapie et la pharmacognosie. La pharmacologie est la science des « **drogues** » (le mot « drogue » étant pris dans le sens large de « **toute substance chimique biologiquement active** »).

La **thérapeutique** est le point vers lequel convergent les efforts du pharmacologiste. C'est la partie de la médecine qui a pour objet le traitement des maladies. Elle est sans contredit la plus importante de toutes les branches que le médecin doit utiliser dans l'exercice de ses fonctions. Elle prend le remède tout préparé, l'emploie sous ses divers formes, poudre, portion, pilules, etc., le donne à des doses variées, recherche son action physiologique et observe attentivement ses effets curatifs.

La thérapeutique a précédé et précèdera presque toujours la science. L'observation et l'expérience sont ses compagnes assidues. D'après les uns, la thérapeutique c'est un art elle nous fait connaître les bons effets de tel remède dans telle maladie ; d'après les autres, la thérapeutique est une science elle ne nous laisse point marcher en empiriques, elle nous donne l'explication rationnelle de l'action efficace d'un remède.

La pharmacologie et la thérapeutique sont deux disciplines complémentaires, avec un point de rencontre qui est le médicament, mais des approches différentes :

-La pharmacologie étudie les médicaments par classe d'effet, classes d'utilisation ou groupe de structure chimique voisine;

-La thérapeutique applique le maniement des médicaments au traitement d'un symptôme, d'une maladie ou d'un groupe de maladies, confronté à la nécessité immédiate de soulager ou de guérir le malade, elle est plus apte que la pharmacologie à fournir des « recettes » de soins.

La thérapeutique dépasse le cadre de la pharmacologie, puisqu'il existe aussi des procédés thérapeutiques qui ne sont pas directement médicamenteux (bien que l'usage conjoint de médicaments reste souvent nécessaire) : chirurgie, agents physiques, rééducation fonctionnelle, psychothérapie.

Le cas de l'homéopathie est particulier. C'est une discipline médicale à considérer globalement, sans isoler le médicament homéopathique du contexte d'une approche diagnostique et psychothérapeutique très originale, propre à cette spécialité médicale; en effet si on applique à l'évaluation du médicament homéopathique les mêmes critères scientifiques que pour les médicaments allopathiques, son efficacité ne dépasse pas celui de l'effet « placebo ».

Chapitre I

Pharmacologie et thérapeutique intégrées

La pharmacologie est une discipline scientifique du vivant, subdivision de la biologie, qui étudie les mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme et la thérapeutique c'est une partie de la médecine qui s'attache à guérir et à soulager les malades

I-Pharmacologie et thérapeutique intégrées

I-1. Notions de base

Le médicament, comme la médecine semble aussi vieille que l'humanité, on en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes. Depuis les temps les plus reculés, l'homme a cherché dans la nature non seulement sa nourriture, mais également des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons. Jusqu'à une période récente, les médicaments ont été uniquement naturels tirés des trois règnes (minéral, végétal et animal), et les drogues étaient utilisées en nature et sous formes d'extraits complexes.

I-1-1. Définition d'un médicament

Médicament vient du mot latin *medicamentum, remedium*, dérivés tous les deux du grec *μηδοξ* qui signifie soin. Le médicament est défini juridiquement par le code de la santé publique (article L. 5111-1) comme « toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

On remarquera que le médicament ne sert pas uniquement à traiter une maladie, mais aussi à la diagnostiquer (**exemple** : produits de contraste en imagerie) et à la prévenir (**exemple** : vaccins). Cette définition crée au point de vue juridique trois catégories de médicaments : les médicaments par **composition**, les médicaments par **présentation**, et les médicaments par **fonction** :

- on parle de médicament par composition lorsque la présence d'un ingrédient particulier confère au produit la qualité de médicament : par exemple, une substance « vénéneuse » dans un cosmétique ;
- les médicaments par présentation sont des substances « présentées comme » ou « possédant des propriétés ». Dans cette situation, la notion de médicament repose sur l'intention du fabricant et du vendeur, et non sur les résultats du produit ;
- les médicaments par fonction se définissent, au contraire, objectivement par leur qualité intrinsèque : de par leurs propriétés pharmacologiques, ils interviennent sur les fonctions organiques du sujet.

I-1-2. Différents types de médicament

Il existe différents types de médicament, notamment en fonction de leur mode de production.

- **Spécialité pharmaceutique**

Une spécialité pharmaceutique correspond à « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». Une spécialité pharmaceutique est composée d'un ou plusieurs principes actifs auquel correspond(ent) une dénomination commune internationale (DCI) (exemple : paracétamol). On peut aussi dénommer une spécialité pharmaceutique par un nom commercial, qui est en fait un nom de fantaisie et se trouve donc soumis de ce fait à la réglementation des marques (exemple : Dafalgan).

- **Spécialité générique**

Une spécialité générique est une forme commerciale d'un médicament différente de la forme de référence ou princeps, contenant la même quantité de principes actifs que celle-ci et lui étant bioéquivalente.

« Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle :

– qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif ;

– qui a la même forme pharmaceutique ;

– et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de bioéquivalence appropriées. »

La commercialisation d'un médicament générique ne peut se concevoir qu'après la chute dans le domaine public du brevet de la molécule princeps qui survient 20 ans après son dépôt. La prescription des génériques est actuellement encouragée par les autorités, essentiellement pour des raisons économiques.

La dénomination d'une spécialité générique est généralement la DCI de la substance active suivie du nom du laboratoire, ou un nom de fantaisie suivi de Gé.

- **Préparation hospitalière**

Il s'agit de « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées dans le code de la santé publique. Elles sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée ».

- **Préparation officinale**

On entend par ce terme « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

- **Préparation magistrale**

Il s'agit de « tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destiné à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit dans une autre pharmacie sous-traitante ».

- **Médicament biologique**

Les médicaments biologiques correspondent à ceux pour lesquels « la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ». Il peut s'agir de tissus ou de leurs dérivés, d'anticorps monoclonaux, de facteurs de coagulation, de facteurs de croissance.

- **Produits sanguins labiles**

Ces produits comprennent le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine. Ces médicaments sont soumis à une stricte traçabilité, permettant de retrouver le parcours du produit des années après.

- **Médicament homéopathique**

Il s'agit de tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée française ou, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre état membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes. Le statut du médicament homéopathique est particulier en ce sens qu'il n'est soumis à aucune exigence de démonstration d'une quelconque efficacité et est donc commercialisé, et remboursé, sans indication et posologie validées.

- **Médicament à base de plantes**

Cette dénomination concerne « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Les

médicaments traditionnels à base de plantes ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché.

I-1-3. Composition d'un médicament

Le médicament est composé d'un ou plusieurs substances actives et d'excipients permettant sa préparation et qui constituent les matières premières du médicament dont les origines sont diverses.

Le médicament ou forme pharmaceutique, est composé de différents éléments représentés sur la figure suivante (**Figure I-1**) :

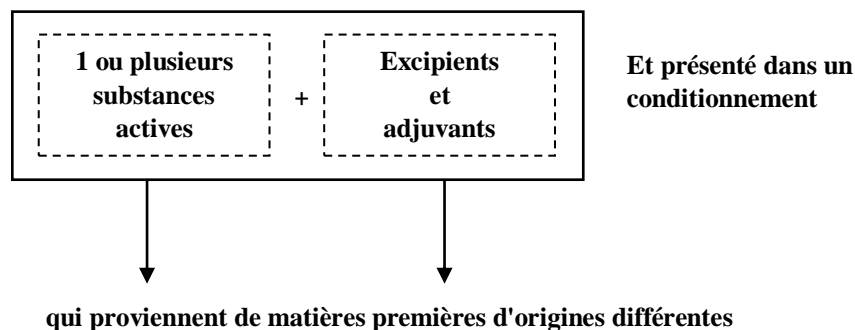


Figure I-1 : Composition d'un médicament

Quels sont les rôles de chaque élément entrant dans la composition du médicament ?

-substance active : substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme (propriétés curatives ou préventives).

-Excipient : (De « excipere », verbe latin qui signifie « recevoir »).

Substance ou mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui, utilisées dans la formulation facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient peut jouer un rôle important dans la libération de la substance active à partir du médicament et par la même, modifier son activité thérapeutique.

I-1-4. Dénomination d'un médicament

Pour désigner les principes actifs et les spécialités (qui renferment un ou plusieurs principes actifs), on utilise en pharmacie, trois types de dénomination : le nom chimique (scientifique), le nom commun et le nom de marque (fantaisie).

- *Un nom chimique*

Exemples :

- phényléthylmalonylurée ;
- dicarbamate de méthylpropylpropanediol.

Il doit indiquer les diverses fonctions de la structures moléculaire, préciser leur position ainsi que, le cas échéant, leur configuration stéréochimique. Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclature très strictes par l'IUPAC (= *International Union of Pure and Applied Chemistry*); elle est la traduction littérale de la formule développée. Parfois, elle se réfère à la nomenclature (encore plus rigide...) des « *chemical Abstracts* », qui répertorient tous les produits faisant l'objet d'une publication depuis 1965, avec un numéro d'ordre, dit « CAS RN » (= *chemical Abstract Service Registred Number*). Ce numéro d'ordre est précieux pour toute recherche bibliographique informatisée.

Ce nom est, en général, long, difficile à mémoriser et pratiquement incompréhensible pour les non-chimistes. De plus, il ne donne aucune indication sur l'action thérapeutique et la structure chimique. Il s'est avéré que plusieurs noms scientifiques pouvaient être indépendamment donnés pour la même substance dans différents pays. Par exemple, le paracétamol (antalgique et antipyrétique) peut être appelé acétaminophen, ou 4'-hydroxyacétanilide, ou *p*-acétamidophénol, ou *N*-(4-hydroxyphényl acétamide). D'où l'utilisation d'une autre nomenclature : le nom commun.

- *Une dénomination commune (DC) ou nom commun*

-Dénominations communes internationales (DCI)

Exemple pour les noms chimique (**Figure I-2**) cités en exemple plus haut :

- phénobarbital ;
- méprobamate.



Figure I-2 : Dénominations communes internationales : exemple (phénobarbital , méprobamate)

Cette DCI, (ou INN : *international non-proprietary name*) est attribuée par l'OMS, c'est-à-dire un organisme international, indépendant des firmes pharmaceutiques, selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper, selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique.

Ainsi les DCI sont généralement construites à partir d'un segment clé, qui permet de répéter à simple lecture ou addition, l'activité principale du produit.

Exemples :

DCI des anticalciques de deuxième génération : **amlodipine – nicardipine – nimodipine – nisoldipine.**

DCI des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : **captopril – enalapril – perindopril – quinapril.**

DCI des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : **simvastatine – lovastatine – mévastatine.**

-Dénominations communes nationales

Depuis la mise en place du programme INN, l'OMS a coordonné les activités des commissions de nomenclature nationale afin d'uniformiser les dénominations, existantes et de participer à la sélection de nouvelles DCI. Les différences entre la nomenclature nationale et internationales deviennent de plus en plus rares. La pharmacopée européenne utilise les dénominations communes internationales dans les principaux des monographes. Les commissions de nomenclature ont choisi et publié la dénomination commune nationale suivante :

- **BAN** (British Approved Names) ;
- **DCF** (Dénominations Communes Françaises) ;
- **JAN** (Japanese Accepted Names) ;
- **NFN** (Nordiska Farmakopenämden) ;
- **USAN** (United States Adopted Names).

Exemples :

La pethidine (INN), analgésique central (**Figure I-3**) peut avoir comme dénomination commune :



Figure I-3 : Exemple de dénomination commune nationale : pethidine injection

- Péthidine (BAN, DCF);
- Meperidine (USAN);
- Pethidine hydrochloride (JAN).

Soit de **numéro de code**, attribués par le centre de recherche d'une firme avant commercialisation du produit ; souvent ce numéro persiste longtemps après la dénomination officielle du médicament, surtout dans les services hospitalières où il a été essayé.

Exemples :

- RP 4560** = chlorpromazine = LARGACTIL, de Rhône-Poulenc.
- RU 486** = mifepristone = MIFEGYNE, de Roussel-UCLAF.
- **MK 733** = simvastatine = ZOCOR, de Merck, Scharp et Dohme.

- **Un nom de « spécialité », ou « nom de marque »**

Exemples (**Figure I-4**), toujours pour les deux mêmes produits :

- gardénal ou **GARDÉNAL** ;
- équanil ou **ÉQUANIL**.



Figure I-4 : Exemple du nom de marque : gardénal, équanil

Il peut également s'appeler nom de fantaisie. C'est la propriété du laboratoire. Il s'agit du nom déposés et protégés contre toute contrefaçon. Ce nom de fantaisie est choisi de façon à éviter

toute confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité et les propriétés de la spécialité.

Lorsqu'un médicament est présenté sous plusieurs formes pharmaceutiques ou plusieurs dosages, ceux-ci et le cas échéant les mentions « nourrissons », « enfants » ou « adultes » doivent figurer dans la dénomination.

(On peut trouver le signe * ou le signe « ® » veut dire « registered mark » (marque enregistrée), ou TM pour « Trademark » (marque déposée) car ce nom est une propriété commerciale).

- **Médicaments génériques**

Dans le souci d'éviter des situation de « monopole » de fabrication et de vente d'un médicament, et avec la volonté d'en maintenir le prix, par la concurrence, dans des limites compatibles avec l'équilibre des systèmes d'assurances maladie, les gouvernements de nombreux pays ont encouragé la mise sur le marché de « médicaments génériques ».leur fabrication intervient lorsque le brevet d'invention de la molécule active est tombé dans le domaine public, c'est-à-dire selon les convention internationales en vigueur, dix-sept ans après le dépôt du brevet d'invention de la molécule active. Les coûts de production et le prix de vente de spécialité générique peuvent ainsi être abaissés, puisque la firme productrice n'a aucun frais de recherche et développement.

Spécialité générique, est définit selon l'article L601.6 du code de la santé publique, en France « celle qui a la même composition, qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriée ».

I-2. Principaux classes des médicaments

I-2-1. Agents hypolipémiants

Ces médicaments sont destinés à normaliser les taux de lipides sanguins. Les lipides concernés sont le cholestérol et les triglycérides. Lorsque leurs taux sanguins sont augmentés, le risque de maladie cardiovasculaire (infarctus, thrombose, etc.) est considérablement augmenté. Il est donc impératif de traiter pour ramener les taux sanguins à des valeurs normales.

Mécanisme d'action : Les agents hypolipémiants (**Figure I-5**) incluent trois catégories ou sous-classes : les chélateurs de l'acide biliaire, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) et divers produits. Les chélateurs de l'acide biliaire agissent en se liant au cholestérol dans l'appareil GI. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminuent le taux de l'enzyme responsable du déclenchement de la production du cholestérol. Les autres agents hypolipémiants agissent de diverses façons ; consulter la monographie de chaque produit pour obtenir des renseignements détaillés.

Indications : Les hypolipémiants sont utilisés pour soulager l'hypercholestérolémie primitive ainsi que comme traitement d'appoint aux modifications des habitudes de vie.

Contre-indications absolues : Les femmes qui allaitent (certains produits) ainsi que les personnes atteintes ou d'une maladie hépatique grave ne doivent pas prendre ces produits (catégorie de risque en cas de grossesse : X [certains hypolipémiants]).

Résultat thérapeutique : Diminution des taux de triglycérides et de cholestérol LDL.

Dénominations communes : Chélateurs des acides biliaires : cholestyramine, colésévélam.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine, uvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine. **Autres :** ezétimibe, fénofibrate, gemfibrozil, niacine, niacinamide.



Figure I-5 : Exemple d'un médicament hypolipémiant

I-2-2. Alphabloquants

Les alpha-bloquants (**Figure I-6**) sont un groupe de médicaments qui bloquent les récepteurs alpha-adrénergiques des artères et des muscles lisses. Ces médicaments

sont utilisés pour traiter les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate ainsi que l'hypertension artérielle.

Mécanisme d'action : Les alphabloquants se lient aux récepteurs α -adrénergiques, causant la dilatation des vaisseaux sanguins périphériques et diminuant la résistance périphérique, ce qui abaisse la P.A.

Indications : Les alphabloquants sont utilisés pour la prévention de la nécrose tissulaire et de la formation d'escarres associées à l'extravasation des vasopresseurs administrés I.V., ainsi que pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, de l'hypertension et du phéochromocytome.

Contre-indications absolues : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; il faut déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits. Les clients ayant subi un IDM ou ceux atteints d'insuffisance coronarienne, d'angine ou d'autres signes de coronaropathie ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques

- Augmentation des pouls périphériques.
- Diminution de la P.A.

Dénomination communes :

Alpha-1-bloquant : silodosine. **Autres :** carvédilol (alphabloquant, bêtabloquant), doxazosine, ergotamine, prazosine, tamsulosine, térazosine



Figure I-6 : Exemple des médicaments alphabloquants

I-2-3. Alzheimer, médicaments contre la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (**Figure I-7**) est une maladie dégénérative qui engendre un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire. Peu à peu, une destruction des

cellules nerveuses se produit dans les régions du cerveau liées à la mémoire et au langage. Avec le temps, la personne atteinte a de plus en plus de difficulté à mémoriser les événements, à reconnaître les objets et les visages, à se rappeler la signification des mots et à exercer son jugement.

Mécanisme d'action: Les agents contre la maladie d'Alzheimer améliorent la fonction cognitive en augmentant le taux d'acétylcholine et en inhibant le cholinestérase dans le SNC. Ils ne guérissent pas la maladie, mais ils en atténuent les symptômes.

Indications : Les agents contre la maladie d'Alzheimer sont utilisés pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes de réactions d'hypersensibilité ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Amélioration de l'humeur
- Diminution de la confusion

Dénominations communes : donépézil, galantamine, mémantine, rivastigmine.



Figure I-7 : Exemples des médicaments contre la maladie d'Alzheimer

I-2-4. Analgésiques non opioïdes

Remarque

On qualifie d'opioïdes (**Figure I-8**) les molécules qui se fixent aux récepteurs aux opioïdes ; ce terme englobe donc les substances produites par l'organisme (= substances endogènes) qui agissent sur ces récepteurs. Les termes « opiacé » (qui vient d'opium) ou « morphinique » font

quant à eux référence aux molécules synthétisées à partir de la morphine, et non aux molécules endogènes.

Les antalgiques non opiacés (anciennement dit « périphériques ») constituent une vaste famille de produits aux structures et aux modes d'action divers dont le chef de file est le paracétamol.

Mécanisme d'action : Les analgésiques non opioïdes agissent de façon directe ou indirecte pour atténuer ou supprimer la douleur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui font partie des analgésiques non opioïdes, inhibent la production de prostaglandines.

Indication : Les analgésiques non opioïdes sont administrés pour diminuer la douleur.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes d'hypersensibilité aux analgésiques non opioïdes ne doivent pas utiliser ces produits ; il existe une réaction croisée entre les salicylates et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Résultat thérapeutique :

- Absence ou diminution de la douleur après l'utilisation.

Dénominations communes : acétaminophène, célécoxib, diclofénac (potassique, sodique), étodolac, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, méloxicam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, sulindac.



Figure I-8 : Exemple des Analgésiques non opioïdes

I-2-5. Analgésiques opioïdes

Les médicaments opioïdes (**Figure I-9**) (opiacés ou morphiniques) sont des analgésiques qui contiennent des molécules proches de la morphine et agissent sur des cellules nerveuses spécifiques du système nerveux central (moelle épinière et cerveau).

Mécanisme d'action : Les analgésiques opioïdes diminuent la transmission de l'influx douloureux dans la moelle épinière en interagissant avec les récepteurs opioïdes. Ces produits peuvent être des opioïdes ou des non opioïdes.

Indications : La plupart des analgésiques opioïdes sont utilisés pour soulager la douleur modérée à grave, avant et après une chirurgie.

Contre-indications absolues : Les réactions d'hypersensibilité sont fréquentes ; vérifier la sensibilité du client avant l'administration du produit. Ces produits ne doivent pas être utilisés si une dépendance aux opioïdes est soupçonnée.

Résultat thérapeutique :

- Soulagement de la douleur

Dénomination communes : buprénorphine, butorphanol, codéine, **fentaNYL**, HYDROcodone, **HYDROmorphone**, **mépéridine**, **méthadone**, **morphine**, nalbuphine, **oxyCODONE**, **pentazocine**, **réfimentanil**, sufentanil, tapentadol, traMADol.



Figure I-9 : Exemple des Analgésiques opioïdes

Remarque : Rouge : médicaments faisant l'objet d'une alerte clinique maximale.

I-2-6. Anesthésiques généraux et locaux

L'anesthésie générale se définit comme « une perte réversible de la conscience et de toute sensation, volontairement provoquée dans un but thérapeutique et dans laquelle les réflexes sont diminués ou abolis. »

Mécanisme d'action : Les anesthésiques généraux (**Figure I-10**) agissent sur le SNC pour déclencher un effet tranquillisant et l'endormissement avant une intervention effractive. Les anesthésiques locaux inhibent la conduction des influx nerveux par les nerfs sensitifs.

Indications : Les anesthésiques généraux sont utilisés comme prémédication avant une chirurgie ainsi que pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Les indications des anesthésiques locaux sont très variées ; consulter la monographie de chaque produit pour les indications détaillées.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant subi un AVC ainsi que celles ayant une pression intracrânienne accrue, une hypertension grave et une décompensation cardiaque ne doivent pas utiliser ces produits en raison du risque de réactions indésirables graves.

Résultats thérapeutiques :

- Maintien de l'anesthésie
- Soulagement de la douleur

Dénominations communes : Anesthésiques généraux : **fentaNYL**, **fentaNYL transdermique**, **propofol**. Anesthésiques locaux : **lidocaïne parentérale**, **ropivacaïne**.



Figure I-10: Exemple d'un Anesthésique général et local

I-2-7. Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine

Les antagonistes (**Figure I-11**) sont des molécules capables de se fixer sur un récepteur mais incapables de déclencher une réponse biologique. Ils « occupent » les sites de fixation et bloquent l'accès des récepteurs aux agonistes endogènes.

Mécanisme d'action : Les antagonistes H₂ de l'histamine agissent en inhibant l'histamine au site des récepteurs H₂ des cellules pariétales, ce qui inhibe la sécrétion d'acide gastrique.

Indications : Les antagonistes H₂ de l'histamine sont utilisés pour le traitement à court terme des ulcères duodénaux et gastriques, pour le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal et en cas de RGO pathologique.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes d'hypersensibilité aux antagonistes H₂ ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques : • Diminution de la douleur à l'abdomen

Dénominations communes : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine.



Figure I-11 : Exemples des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine

I-2-8. Antiacides

Les médicaments antiacides ou les topiques antiacides (**Figure I-12**), sont des produits à base de sels d'aluminium et de magnésium, qui ont la propriété de diminuer l'acidité gastrique, par leur pouvoir tampon et neutralisant.

Mécanisme d'action : Les antiacides sont des composés basiques qui neutralisent l'acidité gastrique et ralentissent la vidange gastrique. Ces produits peuvent contenir de l'aluminium, du magnésium, du calcium ou une association de ces éléments.

Indications : Les antiacides diminuent l'hyperacidité dans le contexte d'affections comme l'ulcère gastroduodénal, l'œsophagite par reflux, la gastrite ou la hernie hiatale.

Contre-indication absolue : Une sensibilité aux produits à base d'aluminium ou de magnésium peut causer des réactions d'hypersensibilité ; déterminer la sensibilité du client avant l'administration du produit.

Résultats thérapeutiques :

- Absence de douleur épigastrique
- Diminution de l'acidité

Dénominations communes : aluminium (hydroxyde d'), bismuth (sous-salicylate de), calcium (carbonate de), magaldrate, magnésium (sels de), sodium (bicarbonate de).



Figure I-12 : Exemples des antiacides

I-2-9. Antiangineux

Les médicaments anti-angineux (**Figure I-13**) sont destinés à réduire les symptômes de l'angor, conséquences de l'ischémie myocardique. Cette ischémie résulte d'un déséquilibre entre les besoins et les apports en O₂ du myocarde.

Mécanisme d'action : Les antiangineux incluent les nitrates, les bloqueurs des canaux calciques et les bêtabloquants. Les nitrates dilatent les artères coronaires, ce qui diminue la précharge et dilate les artères systémiques, causant ainsi une diminution de la postcharge. Les bloqueurs des canaux calciques dilatent les artères coronaires et diminuent la conduction du nœud SA/AV. Les bêtabloquants diminuent la fréquence cardiaque, ce qui diminue la consommation d'O₂ dans le myocarde.

Indications : Les antiangineux sont utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine stable chronique, de l'angine instable et de l'angine vasospastique ; les bloqueurs des canaux calciques et les bêtabloquants peuvent être utilisés pour leurs propriétés antiarythmiques et en cas d'hypertension.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant une hypersensibilité connue, une pression intracrânienne accrue ou une hémorragie cérébrale ne doivent pas utiliser certains de ces produits.

Résultat thérapeutique : • Soulagement et prévention de la douleur angineuse.

Dénominations communes : **Bêtabloquants :** acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol, propranolol. **Bloqueurs des canaux calciques :** amLODIPine, **diltiazem**, félodipine, NIFÉdipine, vérapamil. **Nitrates :** isosorbide (dinitrate/mononitrate d'), nitroglycérine.



Figure I-13 : Exemples des antiangineux

I-2-10. Antiarythmiques

Les agents antiarythmiques (**Figure I-14**) sont une classe de médicaments utilisés pour supprimer les rythmes accélérés du cœur (arythmies cardiaques), tels que la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire.

Mécanisme d'action : Les antiarythmiques incluent quatre classes de produits et d'autres produits.

- **Les agents de classe I** augmentent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire efficace, et ils réduisent la disparité dans la période réfractaire entre un myocarde normal et un myocarde infarci ;
- **Les agents de classe II** diminuent le taux de décharge du nœud SA, augmentent le délai de récupération, ralentissent la conduction à travers le nœud AV et diminuent la fréquence cardiaque, ce qui réduit la consommation d'O₂ dans le myocarde.

- **Les agents de classe III** augmentent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire efficace.
- **Les agents de classe IV** inhibent le flux entrant d'ions calcium à travers la membrane cellulaire pendant la dépolarisation cardiaque ; ils diminuent la décharge du noeud SA et la vitesse de conduction à travers le noeud AV.
- Les autres antiarythmiques agissent de diverses façons, notamment en ralentissant la conduction à travers le noeud AV (adénosine) ainsi qu'en diminuant la vitesse de conduction et en prolongeant la période réfractaire efficace dans le noeud AV (digoxine).

Indications : Les antiarythmiques sont utilisés pour les ESV, la tachycardie, l'hypertension, la fibrillation auriculaire et l'angine de poitrine.

Contre-indications absolues : Les contre-indications varient beaucoup selon les produits ; consulter la monographie de chaque produit pour des renseignements détaillés.

Résultats thérapeutiques :

- Diminution de la P.A. en cas d'hypertension
- Diminution de la P.A., de l'œdème et des râles sous-crépitaux liés à l'ICC.

Dénominations communes :

Classe I: disopyramide, procainamide, quinidine, **lidocaïne parentérale**, phénytoïne, propafénone.

Classe II : esmolol, propranolol, sotalol

Classe III : **amiodarone, dronedarone, ibutilide**

Classe IV : diltiazem, vérapamil

Autres : **adénosine, atropine, digoxine.**



Figure I-14 : Exemples des antiarythmiques

I-2-11. Antiasthmatiques

L'asthme est une pathologie potentiellement grave. Si elle n'est pas traitée au jour le jour, les risques de crises sévères augmentent considérablement. Les médicaments de l'asthme (**Figure I-15**) sont nombreux et variés.

Mécanisme d'action : Les bronchodilatateurs incluent les anticholinergiques, les agonistes β -adrénergiques et les inhibiteurs de la phosphodiesterase. Les antiasthmatiques incluent aussi les corticostéroïdes, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, les stabilisants mastocytaires et les anticorps monoclonaux. Les anticholinergiques inhibent l'interaction de l'acétylcholine aux sites des récepteurs des muscles lisses bronchiques. Les agonistes β -adrénergiques agissent sur les récepteurs β_2 , ce qui détend les muscles lisses bronchiques.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase bloquent la phosphodiesterase et augmentent le taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), qui assure la médiation du relâchement des muscles lisses de l'appareil respiratoire. Les corticostéroïdes diminuent l'inflammation dans l'appareil bronchique. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes diminuent les taux de leucotriènes, tandis que les stabilisants mastocytaires diminuent le taux d'histamine ; les deux ont pour effet de diminuer le bronchospasme. Les anticorps monoclonaux inhibent la fixation des immunoglobulines E (IgE) aux récepteurs présents à la surface des basophiles et des mastocytes, et réduisent la libération des médiateurs de la réponse allergique.

Indications : Les antiasthmatiques sont utilisés pour le traitement de l'asthme bronchique ainsi que pour le traitement du bronchospasme associé à la bronchite, à la bronchite chronique, à l'emphysème et à la respiration de Cheyne-Stokes ; ils sont aussi utilisés pour la prévention de l'asthme provoqué par l'effort. Certains produits sont utilisés pour la rhinite et d'autres, pour les réactions allergiques.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant une hypersensibilité, un glaucome à angle fermé, des tachyarythmies et une cardiopathie grave ne doivent pas utiliser certains de ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Absence de dyspnée.
- Diminution de la gravité et du nombre de crises d'asthme

Dénominations communes : Antagonistes des récepteurs des leucotriènes : montélukast, **Anticorps monoclonal :** omalizumab. **Bronchodilatateurs agonistes β -adrénergiques :** formotérol, indacatérol, salbutamol. **Bronchodilatateurs anticholinergiques :** ipratropium, tiotropium. **Corticostéroïdes :** béclo méthasone, bétaméthasone. **Inhibiteurs de la phosphodiesterase :** aminophylline, Théophylline.



Figure I-15 : Exemples des antiasthmatiques

I-2-12. Antibiotiques, anti-infectieux

Les antibiotiques (**Figure I-16**) sont des substances chimiques produites par les micro-organismes ou par synthèse chimique, et capables d'inhiber la multiplication des bactéries (propriétés bactériostatiques) ou de les tuer (propriétés bactéricides).

Mécanisme d'action : Il diffère selon la famille :

- les pénicillines, céphalosporines et glycopeptides altèrent la membrane bactérienne ;
- les aminosides, macrolides, tétracyclines et phénicolés inhibent la synthèse des protéines bactériennes ;
- la rifampicine, les fluoroquinolones et les sulfamides altèrent le bon fonctionnement du génome bactérien.



Figure I-16 : Exemples des antibiotiques et anti-infectieux

Une antibiothérapie bien conduite et justifiée exige une réflexion préalable intégrant des paramètres microbiologiques, pharmacologiques et cliniques afin de définir les modalités pratiques de sa mise en œuvre (monothérapie ou association, posologie et modalités d'administration, durée de traitement). Ces produits inhibent la croissance et la réplication des bactéries sensibles.

Indications : Les antibiotiques sont utilisés pour les infections par des microorganismes sensibles aux antibiotiques (bactéries, rickettsies et spirochètes).

Contre-indication absolue : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits. Une sensibilité croisée peut apparaître entre des produits de différentes classes (pénicillines ou céphalosporines) ; souvent, les personnes allergiques aux pénicillines le sont aussi aux céphalosporines.

Résultats thérapeutiques

- Absence de fièvre, de fatigue, de malaise.
- Diminution des complications liées à un processus infectieux ou à une chirurgie.

Dénominations communes : **Aminoglycosides :** amikacine, gentamicine, streptomycine, tobramycine **Carbapénèmes :** ertapénem. **Méropénem** **Céphalosporines :** céfaclor, céfadroxil, céFAZoline, céfépime, céfotaxime - **Macrolides :** azithromycine, clarithromycine, érythro mycine - **Pénicillines :** amoxicilline, pénicilline G, pénicilline G benzathine, pénicilline V, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam. - **Sulfonamides :** triméthoprim-sulfaméthoxazole, sulfaSALazine - **Tétracyclines :** doxycycline, minocycline, tetracycline.

I-2-13. Anticholinergiques

Les anticholinergiques (**Figure I-17**) comme l'atropine bloquent les récepteurs de l'acétylcholine, au niveau des terminaisons parasympathiques. Ils sont utilisés pour lutter contre une hyperactivité éventuelle du système parasympathique, pouvant entraîner, par exemple, une bradycardie aiguë ou un spasme laryngé.

Mécanisme d'action : Les anticholinergiques inhibent les effets de l'acétylcholine aux sites des récepteurs dans le système nerveux autonome ; ils sont aussi des antimuscariniques.

Indications : Les anticholinergiques sont utilisés pour diverses affections : diminution des mouvements involontaires liés au parkinsonisme (benztropine, trihexyphénidyle) ; bradyarythmies (atropine) ; nausée et vomissements (scopolamine) ; ils sont aussi utilisés comme mydriatiques cycloplégiques (atropine, cyclopentolate, hématropine, scopolamine, tropicamide). Les anticholinergiques GI sont utilisés pour diminuer la motilité (tonus des muscles lisses) dans le tractus GI, les voies biliaires et les voies urinaires, et pour leur capacité à diminuer les sécrétions gastriques (glycopyrrolate, propanthéline) avant une chirurgie.

Contre-indications absolues : Une hypersensibilité aux anticholinergiques peut se produire ; les allergies doivent être dépistées avant l'administration de ces produits. Les personnes atteintes d'un glaucome à angle fermé, d'une myasthénie grave ou d'une occlusion GI ou GU ne doivent pas utiliser certains de ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Absence de crampes
- Absence de nausée et de vomissements
- Absence de symptômes extrapyramidaux
- Diminution des sécrétions

Dénominations communes : **Atropine**, benztropine, darifénacine, dicyclomine, diphé nhydrAMINE, fésotérodine, glycopyrrolate, ipratropium, oxybutynine, procyclidine, scopolamine, solifénacine, tiotropium, toltérodine, trospium.



Figure I-17 : Exemples des anticholinergiques

I-2-14. Anticoagulants

Un anticoagulant (**Figure I-18**) est une substance chimique ayant la propriété d'inhiber la coagulabilité naturelle du sang. Le sang ainsi traité ne coagulera pas ou alors moins

vite, mais gardera la même viscosité. L'usage principal de l'anticoagulant est à visée médicale.

Mécanisme d'action : Les anticoagulants interfèrent avec la coagulation sanguine, ce qui empêche la formation d'un caillot.

Indications : Les anticoagulants sont utilisés pour la thrombose veineuse profonde (TVP), les embolies pulmonaires, l'IDM, les chirurgies à cœur ouvert, le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, la fibrillation auriculaire avec embolisation, la transfusion et la dialyse.

Contre-indications absolues : Les personnes atteintes d'hémophilie et de troubles apparentés, de leucémie avec saignement, d'ulcère gastroduodéal, de purpura thrombocytopénique, d'anomalies sanguines, de néphrite aiguë et d'endocardite bactérienne subaiguë ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Diminution des thromboses veineuses profondes.

Dénominations communes : Argatroban, bivalirudine, dabigatran, daltéparine, énoxaparine, fondaparinux, héparine, rivaroxaban, tinzaparine, warfarine.



Figure I-18 : Exemples des anticoagulants

I-2-15. Antidépresseurs

Les antidépresseurs (**Figure I-19**) représentent par définition la classe médicamenteuse visant à traiter l'épisode dépressif majeur caractérisé qui se manifeste par une tristesse de l'humeur (vision pessimiste de l'avenir, pleurs) et un ralentissement psychomoteur (prostration, lenteur psychique). Cet état est le résultat d'une baisse des concentrations cérébrales en sérotonine et en noradrénaline, de modifications des rythmes biologiques ainsi que d'une baisse de la neurogenèse cérébrale.

Mécanisme d'actions : Les antidépresseurs incluent les agents tricycliques, les IMAO et d'autres antidépresseurs (ISRS). Les agents tricycliques bloquent le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses, et augmentent l'effet de la noradrénaline et de la sérotonine dans les cellules nerveuses. Les IMAO augmentent les concentrations d'adrénaline, de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine endogènes aux sites de réserve du SNC en inhibant la monoamine oxydase (MAO) ; les concentrations accrues atténuent la dépression.

Indications : Les antidépresseurs sont utilisés pour traiter la dépression et, dans certains cas, pour traiter l'énurésie chez les enfants.

Contre-indications absolues : Les personnes atteintes de troubles convulsifs, d'hypertrophie prostatique et de maladies rénales, hépatiques ou cardiovasculaires graves ne devraient pas prendre certains de ces médicaments.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la dépression

Dénominations communes : Agents tricycliques : amitriptyline, clomiPRAMINE, désipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine.



Figure I-19 : Exemples des antidépresseurs

I-2-16. Antidiabétiques, hypoglycémiants

Un médicament antidiabétique (**Figure I-20**) est un médicament utilisé pour traiter le diabète sucré. Les antidiabétiques agissent en général en abaissant la glycémie. Il y a différents types d'antidiabétiques, et leur utilisation dépend de la nature du diabète, du dosage de l'hémoglobine glyquée, de l'âge et de la situation de la personne, et de bien d'autres facteurs.

Mécanisme d'action : Les antidiabétiques incluent les insulines et les antidiabétiques oraux. Les insulines diminuent la glycémie ainsi que le taux de phosphate et de potassium, et elles augmentent le taux sanguin de pyruvate et de lactate. Les antidiabétiques oraux stimulent la libération d'insuline par les cellules β fonctionnelles du pancréas, ce qui améliore l'effet de l'insuline endogène et exogène.

Indications : Les insulines sont utilisées pour l'acidocétose et le diabète de types 1 et 2 ; les antidiabétiques oraux sont utilisés pour le traitement du diabète de type 2.

Contre-indications absolues : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits. Les antidiabétiques oraux ne doivent pas être utilisés en cas de diabète juvénile ou de diabète instable, d'acidocétose diabétique ou de maladie rénale ou hépatique.

Résultat thérapeutique :

- Absence d' étourdissements
- Conscience claire
- Démarche stable
- Diminution de la polyurie, de la polydipsie et de la polyphagie

Dénominations communes : Antihyperglycémiant : acarbose, exénatide, linagliptine, liraglutide, metFORMINE, pioglitazone, rosiglitazone, saxagliptine, sitaGLIptine. Hypoglycémiant : glimépiride, glyBURIDE, insuline (forme courante), insuline asparte, insuline détémir, insuline glargine, insuline glulisine, insuline isophane, insuline lispro, répaglinide.



Figure I-20 : Exemples des antidiabétiques, hypoglycémiant

I-2-17. Antidiarrhéiques

Un antidiarrhéique (**Figure I-21**) est un médicament administré dans le but de combattre la diarrhée. En d'autres termes de réduire le volume et la fréquence des selles, luttant ainsi contre la déshydratation.

Mécanisme d'action : Les antidiarrhéiques agissent de diverses manières. Ils exercent notamment une action directe sur les muscles intestinaux, diminuant ainsi le péristaltisme GI ; ils inhibent la synthèse des prostaglandines responsables de l'hypermotilité GI ; ils exercent une action sur les récepteurs des muqueuses responsables du péristaltisme ; et ils diminuent la teneur en eau des selles.

Indications : Les antidiarrhéiques sont utilisés pour le traitement de diarrhées d'origines diverses.

Contre-indications absolues : Les contre-indications de certains produits sont la colite ulcéreuse grave et la colite pseudomembraneuse.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la diarrhée.

Dénominations communes : bismuth (sous-salicylate de), lopéramide.



Figure I-21: Exemples des antidiarrhéiques

I-2-18. Antifongiques (systémiques)

Les antifongiques ou fongicides (**Figure I-22**) sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causés par des champignons microscopiques et levures.

Mécanisme d'action: Les antifongiques agissent en augmentant la perméabilité des membranes cellulaires des microorganismes sensibles en liant des stérols et en diminuant les taux intracellulaires de potassium, de sodium et de nutriments.

Indications : Les antifongiques sont utilisés pour le traitement des infections suivantes : histoplasmosse, blastomycose, coccidioïdomycose, cryptococcose, aspergillose, phycomycose, candidose, sporotrichose causant une méningite grave, une septicémie et des infections cutanées.

Contre-indications absolues : Les personnes atteintes d'une dépression médullaire grave ou ayant une hypersensibilité ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Diminution de la fièvre, du malaise et des éruptions cutanées.
- Culture et antibiogramme négatifs pour le microorganisme à l'origine de l'infection.

Dénominations communes : amphotéricine B, amphotéricine B en complexe lipidique, amphotéricine B liposomale, anidulafungine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, micafungine, myconazole, nystatine, posaconazole, voriconazole.



Figure I-22: Exemples des antifongiques (systémiques)

I-2-19. Antihistaminiques

L'histamine est massivement libérée en cas de réaction allergique et la stimulation de ses récepteurs histaminergiques peut s'accompagner de manifestations cutanées (rougeur,

urticaire), vasculaires (chute de la pression artérielle), respiratoires (rétrécissement des voies respiratoire, crise d'asthme). Les antihistaminiques sont des antagonistes des récepteurs à l'histamine, ils préviennent ou diminuent ces réactions d'hypersensibilité.

Mécanisme d'action : Les antihistaminiques (**Figure I-23**) entrent en compétition avec les histamines aux sites des récepteurs H1, ce qui contre la plupart des effets pharmacologiques des histamines (à des degrés divers).

Indications : Les antihistaminiques sont utilisés pour soulager les symptômes des allergies, de la rhinite et du prurit.

Contre-indications absolues : L'hypersensibilité aux antagonistes des récepteurs H1 est possible mais rare. Les clients atteints d'asthme aigu et d'une maladie des voies respiratoires inférieures ne doivent pas utiliser ces produits, car ils peuvent épaissir les sécrétions. Les autres contre-indications incluent le glaucome à angle fermé, l'obstruction du col de la vessie, l'ulcère gastroduodéal avec sténose, l'hypertrophie prostatique symptomatique, l'allaitement et l'administration du produit à des nouveau-nés.

Résultat thérapeutique : • Absence de symptômes allergiques et de démangeaisons

Dénominations communes : cétirizine, chlorphéniramine, cyprohéptadine, desloratadine, diphenhydramine, fexofénadine, hydroxyzine, loratadine, prométhazine



Figure I-23: Exemples des antihistaminiques

I-2-20. Antihypertenseurs

Les antihypertenseurs ou hypotenseurs (**Figure I-24**) sont une classe de médicaments qui sont administrés pour réduire l'hypertension artérielle.

Mécanisme d'action : Les antihypertenseurs incluent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les adrénérgiques à action centrale, les diurétiques, les antiadrénérgiques à action périphérique et les vasodilatateurs. Les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques et les diurétiques sont décrits dans des fiches distinctes.

Les IECA suppriment sélectivement la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, ce qui entraîne la dilatation des artères et des veines. Les adrénérgiques à action centrale inhibent le centre vasomoteur sympathique dans le SNC, ce qui réduit les influx dans le système nerveux sympathique ; il y a également diminution de la P.A., du pouls et du débit cardiaque. Les antiadrénérgiques à action périphérique inhibent la vasoconstriction sympathique en empêchant la libération de noradrénaline ou la déplétion des réserves de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses adrénérgiques. Les vasodilatateurs agissent sur les muscles lisses des artérioles en entraînant leur relâchement ou leur vasodilatation directe, ce qui entraîne une réduction de la P.A., avec des augmentations concomitantes de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque.

Indications : Les antihypertenseurs sont utilisés pour le traitement de l'hypertension et en cas d'insuffisance cardiaque qui ne répond pas au traitement conventionnel. Certains produits sont utilisés en cas de crise hypertensive ou d'angine, et pour certaines arythmies cardiaques.

Contre-indications absolues : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits. Les antihypertenseurs ne doivent pas être utilisés chez les enfants ou chez les clients souffrant d'un bloc cardiaque.

Résultats thérapeutiques

- Diminution de la P.A. en cas d'hypertension.
- Diminution de la P.A., de l'oedème et des râles crépitants liés à l'ICC.

Dénominations communes : Adrénérgiques à action centrale : cloNIDine, méthyldopa.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : azilsartan, candésartan, éprosartan, irbésartan. **Antiadrénérgiques à action périphérique :** doxazosine, prazosinetérazosine.

Inhibiteur direct de la rénine : aliskirène. **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de**

l'angiotensine (IECA) : benazépril, captopril, énalapril, fosinopril, lisinopril, péridopril.

Vasodilatateurs : hydrALAZINE, minoxidil. **Autres :** éplérénone, phentolamine.



Figure I-24: Exemples des antihypertenseurs

I-2-21. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines (Figure I-25), les substances responsables de l'inflammation. Ce sont des médicaments efficaces, mais ils ont parfois une image faussement rassurante. En réalité, ce ne sont pas des médicaments anodins.

Mécanisme d'action : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent la synthèse des prostaglandines en inhibant une enzyme nécessaire pour leur biosynthèse.

Indications : Les AINS sont utilisés pour le traitement de la douleur légère à modérée, de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la dysmé norrhée.

Contre-indications absolues : Les personnes hypersensibles, celles atteintes d'asthme, de maladie rénale ou de maladie hépatique ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques

- Diminution de la douleur et de la raideur aux articulations
- Diminution de l'enflure aux articulations
- Capacité à bouger plus facilement

Dénominations communes : acide acétylsalicylique, célécoxib, diclofénac (potassique,sodique), étodolac, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, méloxicam, nabumétone, naproxène, piroxicam, sulindac.



Figure I-25: Exemples des anti-inflammatoires non stéroïdiens

I-2-22. Antinéoplasiques

Un anticancéreux ou antinéoplasique (**Figure I-26**) est un médicament antitumoral destiné à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses - le néoplasme désignant une tumeur ou un cancer. Toutefois, la plupart des antinéoplasiques ne sont pas des médicaments à effet spécifique sur les cellules néoplasiques étant donné qu'ils touchent également les cellules saines.

Mécanisme d'action : Les antinéoplasiques incluent les agents alkylants, les antimétabolites, des antibiotiques, des agents hormonaux et divers autres agents. Les agents alkylants agissent par formation de liens covalents avec l'ADN. Les antimétabolites agissent en inhibant la synthèse de l'ADN. Les antibiotiques agissent en inhibant la synthèse de l'ARN et en retardant ou en inhibant la mitose. Les agents hormonaux modifient l'effet des androgènes, de l'hormone lutéinisante, de l'hormone folliculostimulante ou de l'œstrogène en changeant l'environnement hormonal.

Indications : Les indications varient selon les médicaments et les classes de médicaments. Les antinéoplasiques sont utilisés pour traiter les leucémies, la maladie de Hodgkin, les lymphomes et d'autres tumeurs dans tout l'organisme.

Contre-indications absolues : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; il faut déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration d'antineoplasiques. De plus, toute personne atteinte d'une maladie rénale ou hépatique grave ne devrait pas recevoir d'antineoplasiques, sauf si les avantages dépassent les risques.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la taille des tumeurs

Dénominations communes : Agents alkylants : altrétamine, bendamustine, busulfan, cyclophosphamide, dacarbazine, estramustine, témozolomide, **Agents hormonaux :** anastrozole, bicalutamide, létrozole, leuprolide, mégestrol, mitotane. **Antibiotiques :** bléomycine, DACTINomycine, DAUNOrubicine, DOXOrubicine. **Antimétabolites :** azathioprine, capécitabine, cladribine, clofarabine, cytarabine, **Autres agents :** aldesleukine, arsenic, vémurafénib, vinBLASStine, vinorelbine.



Figure I-26: Exemples des antinéoplasiques

I-2-23. Antiparkinsoniens

Un antiparkinsonien (**Figure I-27**) est un médicament utilisé dans le traitement au long cours de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens. Les antiparkinsoniens agissent sur les mécanismes en cause dans la maladie : déficit en dopamine (substance précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline), excès d'acétylcholine (neurotransmetteur du système parasympathique).

Mécanisme d'action : Les antiparkinsoniens incluent les cholinergiques, les agonistes de la dopamine et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) de type B. Les agents cholinergiques bloquent les récepteurs centraux de l'acétylcholine ou entrent en compétition avec eux. Les agonistes de la dopamine agissent par décarboxylation en dopamine ou en activant les récepteurs de la dopamine. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B augmentent l'activité de la dopamine en inhibant l'activité de la MAO de type B.

Indications : Les antiparkinsoniens sont employés seuls ou en association chez les clients atteints de la maladie de Parkinson.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant une hypersensibilité, un glaucome à angle fermé et des lésions cutanées non diagnostiquées ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Amélioration de l'humeur.
- Diminution de l'akathisie.

Dénominations communes : amantadine, benzotropine, bromocriptine, entacapone, lévodopacarbidoa, pramipexole, procyclidine, rasagiline, rivastigmine, rOPINIRole, sélégiline, tolcapone.



Figure I-27: Exemples des antiparkinsoniens

I-2-24. Antipsychotiques

Les antipsychotiques (**Figure I-28**) constituent une classe de médicaments très diverse au plan chimique qui ont en commun d'exercer un antagonisme du récepteur D₂ de la dopamine, expliquant leur effet thérapeutique sur les hallucinations et les délires observés au cours des psychoses chroniques, en particulier la schizophrénie. Ils sont également utilisés pour diminuer l'excitation psychomotrice au cours de l'accès maniaque ainsi que dans les états d'agitation.

Mécanisme d'action : Les antipsychotiques (ou neuroleptiques) incluent plusieurs sous-groupes : les phénothiazines, les thioxanthènes, les butyrophénones, les dibenzoxazépines, les dibenzodiazépines et les indolones, ainsi que d'autres composés hétérocycliques. Bien que leur structure chimique soit différente, ces sous-groupes ont de nombreuses propriétés pharmacologiques et cliniques en commun. Tous les antipsychotiques bloquent les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques dans le cerveau, lesquels sont responsables des comportements psychotiques, y compris les hallucinations, les délires et la paranoïa.

Indications : Ces agents entraînent une diminution du comportement antipsychotique en cas d'affection comme la schizophrénie, la paranoïa et la manie. Ces agents sont également

efficaces pour l'anxiété grave, les hoquets réfractaires, la nausée, les vomissements, les problèmes comportementaux chez l'enfant et la sédation avant une chirurgie.

Contre-indications absolues : Les enfants de < 12 ans doivent éviter de prendre des antipsychotiques. Les personnes qui essaient d'arrêter de consommer de l'alcool ou des barbituriques ainsi que les personnes souffrant de lésions hépatiques, d'une hypertension grave, d'une maladie coronarienne, d'une artériosclérose cérébrale, d'anomalies sanguines, d'une dépression médullaire, de parkinsonisme, d'une dépression grave ou d'un glaucome à angle fermé ne doivent pas prendre d'antipsychotiques tant que ces affections ne sont pas corrigées.

Résultats thérapeutiques

- Diminution de l'excitation, des hallucinations, des délires et de la paranoïa.
- Réorganisation de la pensée et du langage.

Dénominations communes : **Butyrophénone :** halopéridol. **Phénothiazines :** chlorproMAZINE, fluPHÉNAZine, péricyazine, perphénazine, pipotiazine.



Figure I-28: Exemples des antipsychotiques

I-2-25. Antipyrétiques

Les antipyrétiques (**Figure I-29**) sont des principes actifs utilisés pour lutter contre les états fébriles et certains syndromes inflammatoires aigus. Leur indication principale est la lutte contre l'hyperthermie de l'état fébrile.

Mécanisme d'action : Les antipyrétiques agissent sur le SNC pour maîtriser la fièvre; ils inhibent aussi la production de prostaglandines.

Indications : Les antipyrétiques sont administrés pour diminuer la fièvre.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes de réactions d'hypersensibilité ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Absence ou diminution de la fièvre.

Dénominations communes : acétaminophène, acide acétylsalicylique, ibuprofène.



Figure I-29: Exemples des antipyrétiques

I-2-26. Antituberculeux

Le traitement de la tuberculose est institué après des recherches bactériologiques répétées comprenant systématiquement un examen direct, une mise en culture et un antibiogramme.

Mécanisme d'action : Les antituberculeux (**Figure I-30**) inhibent l'ARN ou l'ADN, ou interfèrent avec la synthèse des lipides et des protéines, ce qui ralentit la répllication des bacilles tubercule.

Indication : Les antituberculeux sont administrés pour le traitement de la TB pulmonaire.

Contre-indications absolues : Les personnes atteintes d'une maladie rénale grave ou d'une hypersensibilité aux antituberculeux ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Diminution des symptômes de la TB.
- Culture et antibiogramme négatifs pour le microorganisme à l'origine de l'infection.

Dénominations communes : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifabutine, rifampine, streptomycine.



Figure I-30: Exemples des antituberculeux

I-2-27. Antitussifs, expectorants

Les médicaments pour soulager la toux sèche sont des médicaments dits antitussifs (**Figure I-31**). Ils diminuent le réflexe de la toux en agissant sur ses centres situés dans le cerveau. Aucun médicament contre la toux de ce type ne doit être utilisé plus de quelques jours sans avis médical. En cas de toux grasse, des sirops contenant des fluidifiants bronchiques peuvent être utilisés. Ils sont destinés à diminuer la viscosité des sécrétions et à faciliter leur expectoration. Leur usage est rarement indispensable.

Mécanisme d'action : Les antitussifs suppriment le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux, dans le bulbe rachidien. Les expectorants liquéfient et réduisent la viscosité des sécrétions épaisses et tenaces.

Indication : Les antitussifs et les expectorants servent au traitement de la toux associée à une pneumonie, à une bronchite, à la TB, à la fibrose kystique et à l'emphysème ; ils sont aussi utilisés comme traitement d'appoint des atélectasies (expectorants) et pour les toux non productives (antitussifs).

Contre-indications absolues : Certains produits sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi qu'en cas d'hypothyroïdie.

Résultat thérapeutique : • Absence de toux.

Dénominations communes : acétylcystéine, codéine, dextrométhorphan, diphénhydrAMINE, guaiFÉNésine, HYDRocodone, HYDRomorphone.



Figure I-31 : Exemples des antitussifs

I-2-28. Antiviraux

Un antiviral (**Figure I-32**) est une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une infection virale. Avec les vaccins et la prévention, ils constituent le seul moyen connu pour lutter contre les infections d'origines virales.

Mécanisme d'action : Les antiviraux interfèrent avec la synthèse de l'ADN nécessaire à la réplication virale.

Indication : Les antiviraux sont utilisés pour le traitement des infections cutanéomuqueuses par les virus Herpes simplex et Herpes genitalis (HSV-1, HSV-2), les infections par la varicelle, le zona et l'encéphalite à Herpes simplex.

Contre-indications absolues : Les personnes hypersensibles aux antiviraux ou immunodéprimées ne doivent pas prendre ces produits.

Résultat thérapeutique : • Résorption complète ou maîtrise de l'infection

Dénominations communes : acyclovir, adéfovir, amantadine, bocéprévir, docosanol, entécavir, famciclovir, ganciclovir, lamiVUDine, oseltamivir, ribavirine, siméprévir, sofosbuvir, télaprévir.



Figure I-32 : Exemples des antiviraux

I-2-29. Bêtabloquants

Les bêtabloquants (**Figure I-33**) réduisent la charge de travail imposée au cœur. Ils réduisent ainsi votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle. Si votre cœur est affaibli, certains bêtabloquants peuvent le protéger et l'aider à se renforcer. Ils sont utilisés pour traiter différentes affections.

Mécanisme d'action : Les bêtabloquants incluent des agents sélectifs et des agents non sélectifs. Les bêtabloquants sélectifs bloquent de manière compétitive la stimulation des récepteurs β_1 dans le muscle lisse cardiaque ; ils provoquent des effets chronotropes et inotropes. Les bloqueurs non sélectifs, grâce à des effets bêtabloquants mixtes, font baisser la P.A. sans causer de tachycardie réflexe ni réduire la fréquence cardiaque ; ils réduisent les taux plasmatiques élevés de rénine.

Indication : Les bêtabloquants sont utilisés pour le traitement de l'hypertension et des arythmies ventriculaires, et en prophylaxie contre l'angine de poitrine.

Contre-indications absolues : Des réactions d'hyper sensibilité sont possibles ; il faut déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits. Les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés en présence de bloc cardiaque, d'ICC ou de choc cardiogénique.

Résultats thérapeutiques

- Diminution de la P.A. en cas d'hypertension.
- Diminution de la P.A., de l'oedème et des râles crépitants liés à l'ICC

Dénominations communes : Antagonistes mixtes des récepteurs α_1 , β_1 et β_2 : carvedilol, labétalol. Antagonistes non sélectifs des récepteurs β_1 et β_2 : nadolol, propranolol, sotalol, timolol. Antagonistes sélectifs des récepteurs β_1 : acébutolol, aténolol, bisoprolol, esmolol, métoprolol, nébivolol.



Figure I-33 : Exemples des bêtabloquants

I-2-30. Cholinergiques

Substance augmentant ou imitant l'action de l'acétylcholine. Les cholinergiques (**Figure I-34**) favorisent l'action du système nerveux parasympathique, en particulier la bronchoconstriction, ainsi que la commande nerveuse des muscles du squelette.

Mécanisme d'action : Les cholinergiques empêchent la destruction de l'acétylcholine, ce qui augmente sa concentration aux sites de libération de l'acétylcholine. Cela amplifie les effets de l'acétylcholine et facilite la transmission des influx à travers la jonction neuromusculaire. Les cholinergiques peuvent également stimuler les récepteurs de l'acétylcholine.

Indications : Les cholinergiques sont utilisés pour le traitement de la myasthénie grave, comme antagonistes de l'inhibition neuromusculaire non dépolarisante, pour la distension de la vessie et la distension urinaire postopératoires, ainsi que pour l'iléus postopératoire.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant une occlusion intestinale ou une occlusion du système rénal ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques

- Augmentation de la force musculaire, de la force de préhension des mains.
- Amélioration de la fonction musculaire.
- Absence de respiration laborieuse (dans les cas graves).

Dénominations communes : béthanéchol, pyridostigmine.



Figure I-34 : Exemples des cholinergiques

I-2-31. Corticostéroïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens)

Le terme corticoïdes désigne communément les glucocorticoïdes, un certain type de corticostéroïdes. Ces derniers tirent leur nom du fait qu'ils exercent un effet prépondérant sur le métabolisme du glucose au niveau du foie. Mais c'est leur propriété anti-inflammatoire plus ou moins marquée, qui est la principale utilisée en médecine. Les autres actions participent aux effets secondaires.

Mécanisme d'action : Les corticostéroïdes (**Figure I-36**) incluent les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes diminuent l'inflammation en supprimant la migration des leucocytes polymorphonucléaires et des fibroblastes, en augmentant la perméabilité des capillaires et en stabilisant les lysosomes. Ils exercent également différents effets métaboliques et modifient les réponses immunes de l'organisme à de nombreux stimuli différents. Les minéralocorticoïdes augmentent la résorption du sodium en accroissant l'excrétion de l'hydrogène et du potassium dans les tubules distaux.

Indications : Les glucocorticoïdes sont utilisés pour diminuer l'inflammation et pour l'immunosuppression. De plus, certains produits peuvent être administrés en cas d'allergie, d'insuffisance surrénale et d'œdème cérébral. Les minéralocorticoïdes sont administrés pour l'insuffisance surrénale ou le syndrome génitosurrénal.

Contre-indications absolues : Une hypersensibilité peut survenir et doit être dépistée avant l'administration. Étant donné que ces produits masquent les infections, ils ne doivent pas être administrés en cas d'infections fongiques généralisées ou d'amibiase.

Résultat thérapeutique : • Diminution de l'inflammation.

Dénominations communes : Glucocorticoïdes : béclométhasone, bétaméthasone, budénoside, clobétasol, cortisone, désoside, désoxyméthasone, dexaméthasone. **Autres :** fludrocortisone, fluticasone.



Figure I-36 : Exemples des corticostéroïdes
(anti-inflammatoires stéroïdiens)

I-2-32. Diurétiques

Les médicaments diurétiques (**Figure I-37**) aident l'organisme à éliminer davantage d'eau et de sel qu'en temps normal. Ils agissent sur les reins, à des niveaux différents selon le type de diurétique et augmentent la production d'urine.

Mécanisme d'action : Les diurétiques sont répartis en sous-groupes : les diurétiques thiazidiques et de type thiazidique, les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les diurétiques osmotiques et les épargneurs de potassium. Chacun des sous-groupes diffère quant à son mode d'action. Les diurétiques thiazidiques et de type thiazidique augmentent l'excrétion de l'eau et du sodium en inhibant leur résorption au début du tubule distal. Les diurétiques de l'anse inhibent la résorption du sodium et du chlorure dans le gros segment ascendant de l'anse de Henle du rein. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique augmentent l'élimination du sodium en diminuant les échanges d'ions sodium hydrogène dans tout le tubule rénal. Ils diminuent aussi la sécrétion d'humeur aqueuse dans l'œil, ce qui réduit la pression intraoculaire. Les diurétiques osmotiques augmentent la pression osmotique du filtrat glomérulaire, ce qui diminue l'absorption nette du sodium. Les épargneurs de potassium interfèrent avec la résorption du sodium dans le tubule distal, ce qui diminue l'élimination du potassium.

Indications : Les diurétiques sont utilisés pour la diminution de la P.A. en cas d'hypertension, la diminution de l'œdème en cas d'ICC et la diminution de la pression intraoculaire en cas de glaucome.

Contre-indications absolues : Les personnes souffrant de déséquilibres électrolytiques (sodium, chlorure, potassium), d'une déshydratation ou d'une anurie ne doivent pas prendre ces produits tant que le problème n'est pas corrigé.

Résultats thérapeutiques

- Diminution ou disparition de l'œdème aux pieds, aux jambes et à la région sacrée si le médicament est utilisé pour l'ICC.
- Amélioration de la P.A. si le médicament est pris comme diurétique
- Amélioration de la pression intraoculaire si le médicament est pris pour diminuer l'humeur aqueuse dans l'œil.

Dénominations communes : Agent thiazidique : hydrochlorothiazide. **Diurétiques de l'anse :** bumétanide, furosémide. **Diurétiques de type thiazidique :** chlorthalidone, indapamide, métolazone. **Diurétique osmotique :** mannitol. **Épargneurs de potassium :** aMILoride, spironolactone. **Inhibiteur de l'anhydrase carbonique :** acétaZOLAMIDE.



Figure I-37 : Exemples des médicaments diurétiques

I-2-33. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (**Figure I-38**) sont des substances fabriquées par la thyroïde. Elles sont transportées dans le sang et diffusent dans toutes les parties du corps.

Mécanisme d'action : Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme, ce qui augmente le débit cardiaque, la consommation d'O₂, la température corporelle, la volémie, la croissance, le développement à l'échelle cellulaire, la fréquence respiratoire et l'activité des systèmes enzymatiques.

Indications : Les hormones thyroïdiennes sont utilisées comme traitement de remplacement des hormones thyroïdiennes.

Contre-indications absolues : Les personnes atteintes d'insuffisance surrénale, d'un IDM ou de thyrotoxicose ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Absence de rejet.

Dénominations communes : azaTHIOprine, basiliximab, cycloSPORINE, évérolimus, immunoglobine anti-lymphocyte, mycophénolate, sirolimus, tacrolimus.



Figure I-38 : Exemples des médicaments des hormones thyroïdiennes

I-2-34. Inhibiteurs de la résorption osseuse

Les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO) sont des agents qui inhibent la résorption osseuse et/ou favorisent la minéralisation et la régénération osseuses (**Figure I-39**). Les IRO sont utilisés pour traiter les fractures osseuses mais aussi les nombreuses affections du métabolisme osseux qui peuvent affecter l'enfant.

Mécanisme d'action : Les inhibiteurs de la résorption osseuse incluent les biphosphonates et les modulateurs sélectifs des récepteurs ostrogéniques. Les biphosphonates absorbent les cristaux de phosphate de calcium dans les os et peuvent bloquer directement la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite dans les os, inhibant ainsi la résorption osseuse normale et anormale ainsi que la minéralisation. Les modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques se lient aux récepteurs ostrogéniques, entraînant ainsi une diminution de la résorption osseuse et du renouvellement osseux.

Indications : Les inhibiteurs de la résorption osseuse sont utilisés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, le traitement de la maladie de Paget et le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Contre-indications absolues : Les personnes présentant des signes de réactions d'hypersensibilité ou celles atteintes d'hypocalcémie ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques :

- Augmentation de la densité osseuse
- Absence de fractures

Dénominations communes : **Anticorps monoclonal :** dénosumab. **isphosphonates:** acide zolédronique, alendronate, étidronate, ibandronate, pamidronate, risédronate **Modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques :** raloxifène.



Figure I-39 : Exemples des médicaments des Inhibiteurs de la résorption osseuse

I-2-35. Laxatifs

Un laxatif (**Figure I-40**) est un produit accélérant le transit intestinal, ramollissant les selles. On utilise les laxatifs pour combattre la constipation.

Mécanisme d'action : Les laxatifs incluent les matières cellulosiques, les lubrifiants, les agents osmotiques, les laxatifs stimulants, les laxatifs à base de saline et les laxatifs émoullissants. Les matières cellulosiques agissent en absorbant l'eau, ce qui hydrate le bol fécal et en augmente le volume par effet de masse. Les lubrifiants augmentent la rétention d'eau dans les selles, causant la réabsorption de l'eau dans l'intestin. Les laxatifs à base de saline attirent l'eau vers la lumière intestinale. Les agents osmotiques augmentent la distension et favorisent le péristaltisme. Les laxatifs stimulants agissent en augmentant le péristaltisme par

un effet direct sur l'intestin. Les laxatifs émoullissants réduisent la tension de surface du liquide dans l'intestin.

Indications : Les laxatifs sont utilisés en vue d'un examen intestinal ou rectal, pour le traitement de la constipation ou comme agents ramollissant les selles.

Contre-indications absolues : Les personnes souffrant d'une occlusion ou d'une perforation GI, d'une rétention gastrique, d'une colite toxique, d'un mégacôlon, de douleur abdominale, de nausée, de vomissements et d'un fécalome ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la constipation

Dénominations communes : **Laxatif émoullissant :** docusate (calcique et sodique). **Laxatifs à base de saline :** sodium (phosphates de), magnésium (sels de). **Laxatifs osmotiques :** glycérine, lactulose, polyéthylèneglycol (PEG). **Matières cellulosiques:** inuline, psyllium, sterculia. **Stimulants :** bisacodyl, cascara, séné.



Figure I-40 : Exemples des médicaments Laxatifs

I-2-36. Myorelaxants

Un myorelaxant (**Figure I-41**) est un médicament ou une substance ayant pour effet de décontracter les muscles.

Mécanisme d'action : La plupart des myorelaxants inhibent les réponses synaptiques dans le SNC en stimulant les récepteurs, en diminuant la neurotransmission et en soulageant la douleur de même que la spasticité.

Indications : Les myorelaxants sont utilisés pour les troubles musculosquelettiques associés à une douleur et à une spasticité due à des lésions de la moelle épinière.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes d'hypersensibilité ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la douleur ou de la spasticité.

Dénominations communes : Agent à action directe : dantrolène. Agents à action centrale : baclofène, cyclobenzaprine, diazépam, méthocarbamol, tiZANidine.



Figure I-41 : Exemples des médicaments myorelaxants

I-2-37. Salicylés

Les salicylés (**Figure I-42**) sont des dérivés analgésiques non morphiniques, c'est-à-dire dépourvus d'effet toxicomanogène. Les salicylés ont des propriétés pharmacologiques qui portent principalement sur le mécanisme périphérique à l'origine de la sensation douloureuse (analgésiques périphériques).

Mécanisme d'action : Les salicylés possèdent des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Les effets analgésiques et anti-inflammatoires peuvent être médiés par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'effet antipyrétique résulte de l'inhibition du centre thermorégulateur dans l'hypothalamus.

Indications : Les principales indications des salicylés visent à soulager la douleur légère à modérée et la fièvre, les maladies inflammatoires comme l'arthrite, les troubles thromboemboliques et la fièvre rhumatismale.

Contre-indications absolues : L'hypersensibilité aux salicylés est courante. Vérifier la sensibilité du client avant l'administration du produit. Les personnes atteintes de troubles

hémorragiques, d'hémorragie GI et d'un déficit en vitamine K ne doivent pas utiliser ces produits, car les salicylés augmentent le temps de prothrombine. Les enfants ne doivent pas utiliser ces produits, car les salicylés ont été associés au syndrome de Reye.

Résultat thérapeutique : • Diminution de la douleur, de la fièvre.

Dénominations communes : acide acétylsalicylique.



Figure I-42 : Exemples des médicaments salicylés

I-2-38. Sédatifs-hypnotiques

Un sédatif (**Figure I-43**) est une substance qui a une action dépressive sur le système nerveux central (c'est donc un psychotrope, et plus particulièrement un psycholeptique) et qui entraîne un apaisement, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une somnolence, un ralentissement de la respiration et une diminution des réflexes. Un sédatif peut être aussi désigné comme tranquillisant, dépresseur, anxiolytique, soporifique, somnifère ou sédatif-hypnotique. À forte dose, la plupart des sédatifs peuvent entraîner des altérations de la conscience, le coma, voire la mort.

Mécanisme d'action : Les sédatifs-hypnotiques dépriment le SNC ; certains produits agissent sur le cortex cérébral, d'autres inhibent les transmetteurs dans le SNC.

Indications : Les sédatifs-hypnotiques sont utilisés pour le traitement des troubles du sommeil, des convulsions épileptiques, des spasmes musculaires et du sevrage d'alcool.

Contre-indication absolue : Les personnes présentant des signes de réactions d'hypersensibilité aux sédatifs-hypnotiques ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultats thérapeutiques

- Absence ou diminution de l'activité des convulsions épileptiques.
- Capacité à dormir toute la nuit

Dénominations communes : Autres produits : dexmédétomidine, doxépine, hydrate de chloral, hydrOXYzine, prométhazine, zolpidem, zopiclone. **Barbiturique :** HÉNo**barbital**. **Benzodiazépines :** alprazolAM, bromazépam, chlordiazéPOXIDE, clorazépate, diazépam, flurazépam, oxazépam, témazépam, triazolam.



Figure I-43 : Exemples des médicaments sédatifs-hypnotiques

I-2-39. Thrombolytiques (agents fibrinogènes)

La thrombolyse consiste à lyser (désagréger) par médicament les thrombus (caillots sanguins) obstruant les vaisseaux sanguins. Ce traitement reproduit de façon artificielle le phénomène physiologique de fibrinolyse.

Mécanisme d'action : Les thrombolytiques (**Figure I-44**) (ou agents fibrinogènes) activent la conversion du plasminogène en plasmine (fibrinolyse). La plasmine peut dégrader les caillots (fibrine).

Indications : Les thrombolytiques sont utilisés pour traiter la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose artérielle, l'embolie artérielle, l'occlusion des canules artérioveineuses, la lyse d'un thrombus dans l'artère coronaire à la suite d'un IDM et les IDM transmuraux aigus actifs.

Contre-indications absolues : Les personnes hypersensibles, celles qui souffrent d'une hémorragie active, qui subissent une chirurgie intraspinale, qui ont des néoplasmes du SNC,

une colite ou une entérite ulcéreuse, une hypertension grave, une maladie rénale ou hépatique, une hypocoagulation, une MPOC, une endocardite bactérienne subaiguë, une valvulopathie d'origine rhumatismale, une embolie, une thrombose ou une hémorragie cérébrale, ainsi que celles qui doivent subir une intervention diagnostique ou une chirurgie intra artérielle (10 jours) ou qui ont subi récemment une chirurgie lourde ne doivent pas utiliser ces produits.

Résultat thérapeutique : • Résolution des thromboses et des embolies.

Dénominations communes : *altéplase recombinant, ténecteplase.*



Figure I-44 : Exemples des médicaments thrombolytiques (agents fibrinogènes)

I-2-40. Vasodilatateurs

Les vasodilatateurs (**Figure I-45**) sont des médicaments qui permettent de dilater les vaisseaux sanguins - veines et artères, en relâchant les muscles lisses de leurs parois. Ils sont notamment indiqués en cas d'hypertension artérielle (HTA) ou d'insuffisance cardiaque.

Mécanisme d'action : Les vasodilatateurs agissent de plusieurs façons ; consulter la monographie de chaque produit pour obtenir des renseignements sur leur mécanisme d'action respectif.

Indications : Les vasodilatateurs sont utilisés pour le traitement de la claudication intermittente, de l'artériosclérose oblitérante, du vasospasme et de l'ischémie musculaire, d'une maladie vasculaire cérébrale ischémique, de l'hypertension et de l'angine.

Certains sont spécifiquement utilisés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Contre-indications absolues : Certains produits sont contre-indiqués en présence d'IDM aigu, de tachycardie paroxysmique et de thyrotoxicose.

Résultats thérapeutiques :

- Capacité à marcher sans douleur
- Température accrue aux membres
- Augmentation de l'amplitude du pouls

Dénominations communes : ambrisentan, bosentan, dipyridamole, hydrALAZINE, isosorbide (dinidrate, mononitrate), macitentan, milrinone, nitroglycérine, tréprostinil.



Figure I-45 : Exemples des médicaments vasodilatateurs

I-2-41. Bloqueurs des canaux calciques

Les inhibiteurs calciques (**Figure I-46**), que l'on appelle aussi des antagonistes du calcium, inhibent le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et vasculaires. Ils font partie des traitements de troisième intention de l'hypertension artérielle.

Mécanisme d'action : Les bloqueurs des canaux calciques inhibent le flux entrant d'ions calcium à travers la membrane cellulaire dans les muscles lisses cardiaques et vasculaires. Cela entraîne le relâchement des muscles lisses des vaisseaux coronaires, la dilatation des artères coronaires, le ralentissement de la vitesse de conduction du noeud SA et AV, et la dilatation des artères périphériques.

Indications : Les bloqueurs des canaux calciques sont utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine stable chronique, de l'angine vasospastique, des arythmies, de l'hypertension et de l'angine instable.

Contre-indications absolues : Les personnes ayant un bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré, un syndrome de dysfonctionnement sinusal, une hypotension (P.A. systolique < 90 mm Hg), un syndrome de Wolff-Parkinson-White ou un choc cardiogénique ne doivent pas utiliser ces produits, car ils peuvent aggraver ces affections.

Résultats thérapeutiques

- Atténuation de la douleur angineuse
- Diminution de la P.A., des arythmies

Dénominations communes : amLODIPine, **diltiazem**, félodipine, NIFÉdipine, niMODipine, vérapamil.



Figure I-46 : Exemples des médicaments bloqueurs des canaux calciques

I-2-42. Vitamines

Les vitamines (**Figure I-47**) sont des substances organiques sans valeur énergétique mais essentielles à l'organisme. Le corps humain ne peut généralement pas les produire seul, et leur apport alimentaire est donc indispensable. Elles participent à la construction de l'organisme (croissance, développement du squelette...), au fonctionnement et à l'entretien du corps (transformation et utilisation des macro-nutriments, vision, coagulation du sang, systèmes musculaire, nerveux, immunitaire, fabrication d'ADN...).

Mécanisme d'action : Le mécanisme d'action des vitamines varie beaucoup selon les produits et les classes de produits. Vérifier la monographie de chaque produit pour obtenir des renseignements sur leur mécanisme d'action respectif.

Indications : Les vitamines sont utilisées pour corriger et prévenir les déficits en vitamines.

Contre-indication absolue : Des réactions d'hypersensibilité sont possibles ; il faut déterminer si le client souffre d'allergies avant l'administration de ces produits.

Résultat thérapeutique : • Absence de déficit en vitamines.

Dénominations communes : **Vitamines hydrosolubles :** acide ascorbique (C), acide folique (B9), cyanocobalamine (B12), hydroxocobalamine (B12a), niacine (B3), nicotinamide (B3), pyridoxine (B6), riboflavine (B2), thiamine (B1). **Vitamines liposolubles :** cholécalciférol (D), ergocalciférol (D), phytonadione (K1), trétinoïne (A), vitamine A, vitamine D, vitamine E. **Autres:** multivitamins.



Figure I-47 : Exemples des vitamines

I-3. Pharmacologie de l'appareil respiratoire

Le système ventilatoire (**Figure I-48**) correspond à l'ensemble des structures qui assurent la ventilation, c'est-à-dire le renouvellement de l'air dans les alvéoles pulmonaires. Il comprend des structures passives (les voies aériennes, les poumons, la paroi thoraco-abdominale) et des structures actives (les muscles ventilatoires).

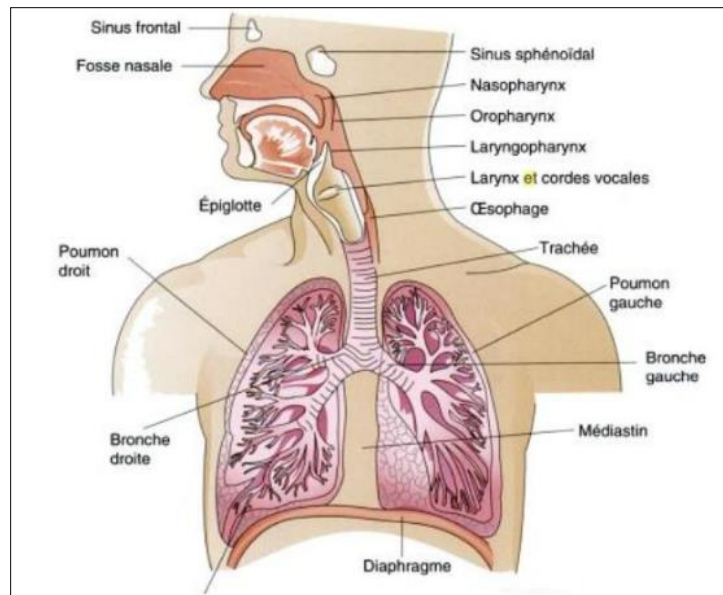


Figure I-48 : Pharmacologie de l'appareil respiratoire

I-3-1. Voies aériennes

I-3-1-1. Voies aériennes supérieures

Elle comprend le nez, les fosses nasales, puis le pharynx et le larynx et définissent la voie de passage de l'air en ventilation normale, calme (**Figure I-49**). Les muscles du pharynx doivent avoir une activité coordonnée avec celle du diaphragme pendant l'inspiration, si l'on veut éviter le hoquet. Le rôle de ces voies aériennes supérieures est de réchauffer l'air inspiré, de le saturer en humidité et d'arrêter les poussières et particules étrangères grâce au mucus.

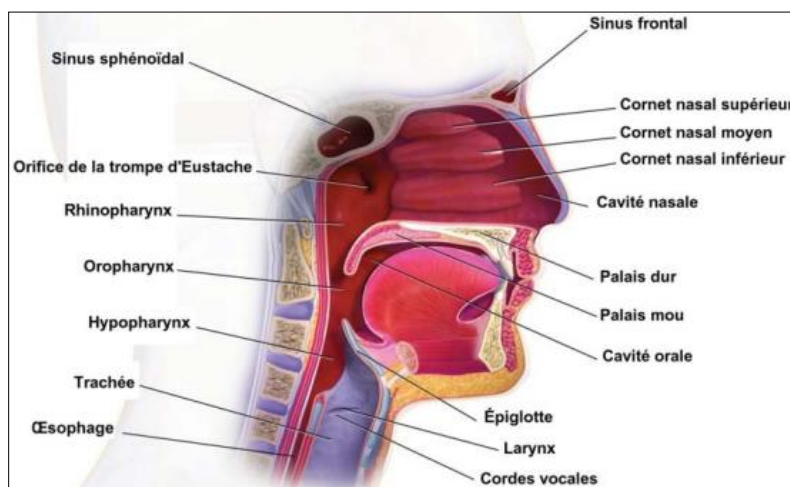


Figure I-49 : Voies aériennes supérieures

I-3-1-2. Voies aériennes inférieures : l'arbre bronchique

La trachée prend naissance à partir du larynx (**Figure I-50**). C'est un conduit tubulaire rigide de 2 à 2,5 cm de diamètre, qui descend dans le thorax devant l'œsophage sur 10 à 12 cm de long, jusqu'à la 5^e vertèbre thoracique, où il se divise en deux branches souches, qui pénètrent dans les poumons.

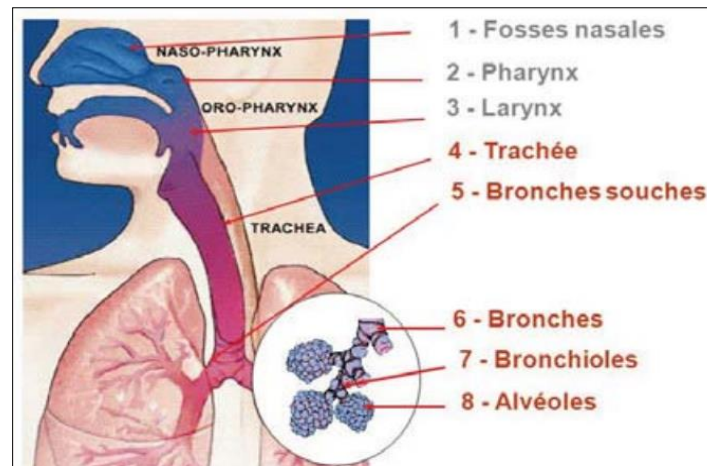


Figure I-50 : Voies aériennes inférieures

I-3-2. poumons et paroi thoraco-abdominale

I-3-2-1. Poumons

Les deux poumons (**Figure I-51**) ont un poids moyen de 1,2 Kg. Ils sont situés dans la cavité thoracique, reposent sur le diaphragme par leur base et forment deux pyramides séparées par le cœur qui limite le volume du poumon gauche.

Les poumons isolés sont dispensables, donc lorsqu'on insuffle de l'air dans le poumon son volume augmente de façon linéaire avec la pression appliquée.

I-3-2-2. Plèvre

Chaque poumon est recouvert par la plèvre (**Figure I-51**), séreuse composée de deux feuillets, un feuillet interne viscéral qui adhère aux poumons eux-mêmes et un feuillet externe pariétal solidaire de la paroi thoraco-abdominale.

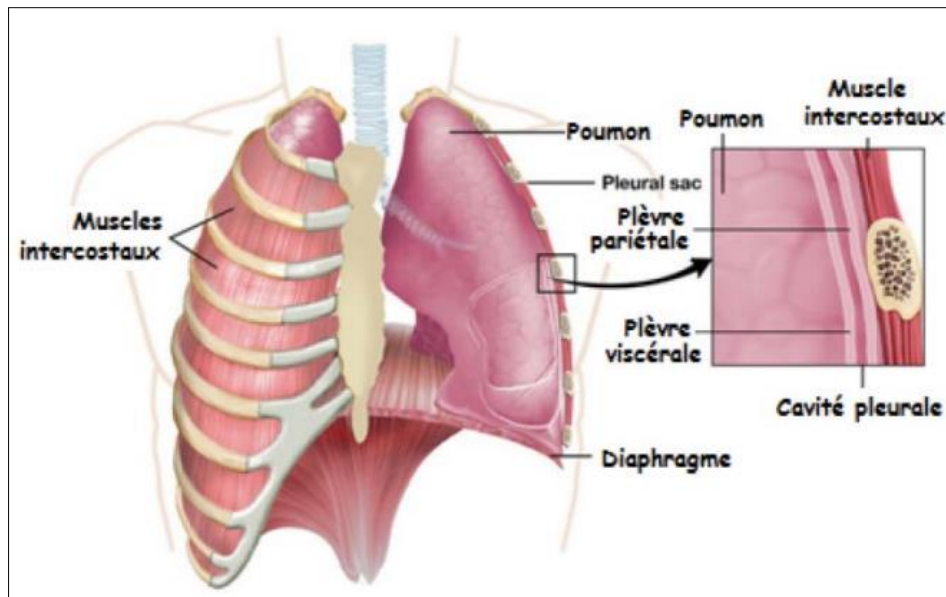


Figure I-51 : poumons et paroi thoraco-abdominale

Ces deux feuillets sont presque jointifs, séparés par un espace virtuel, la cavité pleurale qui permet le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre. Les deux feuillets sont maintenus accolés l'un à l'autre grâce à une pression intrapleurale qui est inférieure à la pression atmosphérique pulmonaire, aussi bien pendant l'inspiration que l'expiration. Tout mouvement de la paroi thoraco-abdominale entraîne donc un mouvement des poumons.

La pénétration d'air entre les deux feuillets de la plèvre à la suite de traumatisme entraîne un pneumothorax qui se caractérise par une vive douleur en coup de poignard et un gêne respiratoire.

I-3-2-3. Paroi thoraco-abdominale

Elle est distensible comme le sont les poumons (**Figure I-51**). Et comme la plèvre solidarise les poumons et la paroi, la courbe de distensibilité pression/volume total est un compromis entre les deux structures.

I-3-2-4. Lobules et alvéoles pulmonaires

Le parenchyme respiratoire correspond aux lobules pulmonaires qui se trouvent à l'extrémité des bronchioles terminales (**Figure I-52**). Au sein du lobule, la bronchiole terminale se divise en plusieurs bronchioles respiratoires qui aboutissent chacune à un groupe d'alvéoles appelé acinus.

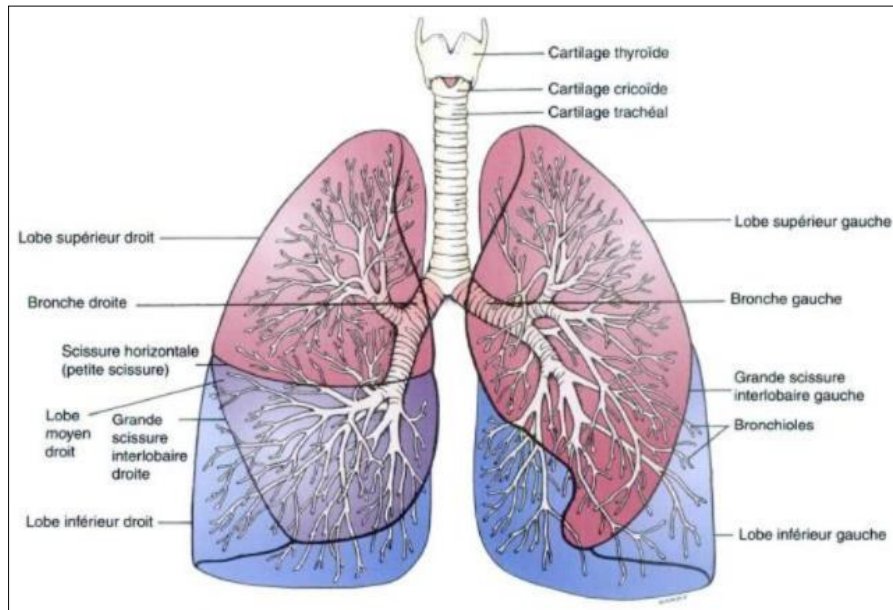


Figure I-52 : Bronches et bronchioles

Un alvéole (**Figure I-53**) est un tout petit sac ayant une paroi très élastique, très distensible et entièrement entouré par un réseau de capillaires.

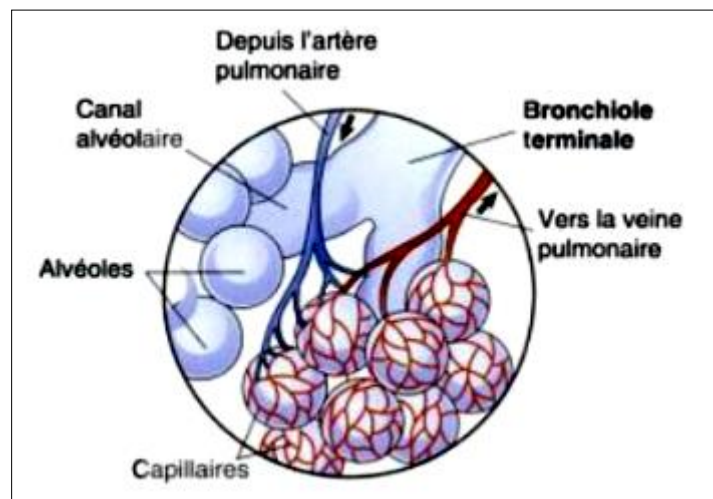


Figure I-53 : Lobules et alvéoles pulmonaires

Au cours de l'inspiration, la contraction des muscles provoque le soulèvement des côtes et l'abaissement du diaphragme, ce qui entraîne une augmentation du volume de la cage

thoracique (**Figure I-54**) ; les poumons, pourtant passifs mais solidaires de la cage thoracique grâce à la plèvre (membrane recouvrant presque entièrement le poumon), se dilatent alors.

Lors de l'expiration, les phénomènes inverses s'opèrent : les côtes s'abaissent, le diaphragme se soulève, le volume de la cage thoracique diminue, les poumons s'affaissent ; l'air est alors chassé. L'alternance des mouvements respiratoires, entretenue par l'activité des muscles, assure en permanence le renouvellement des gaz dans les alvéoles pulmonaires.

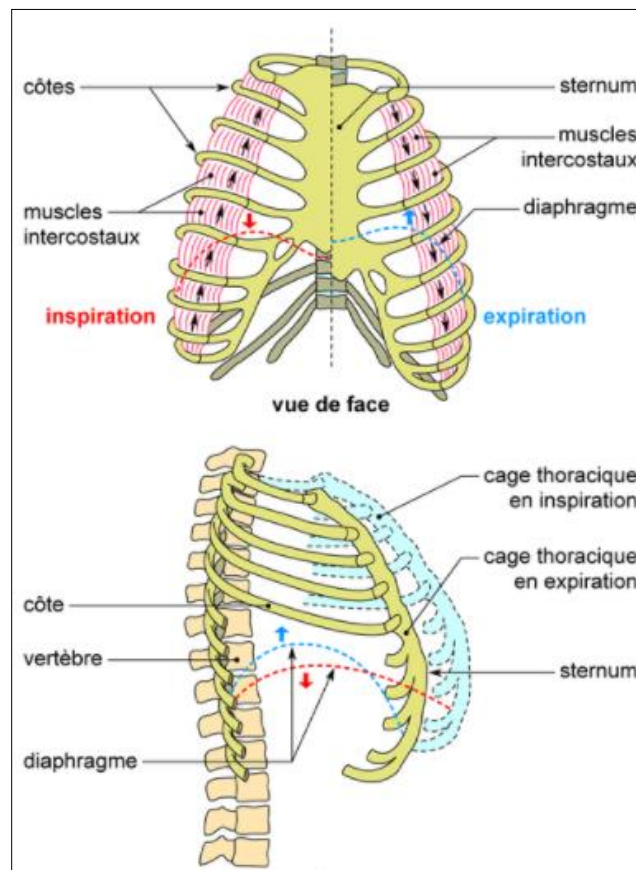


Figure I-54 : Cage thoracique

I-4. Pharmacologie du système vésico-rénal

Les organes urinaires sont destinés à la sécrétion et à l'excrétion de l'urine. Ils comprennent : deux organes sécréteurs, les reins ; deux conduits excréteurs internes, les uretères ; un réservoir, la vessie et un conduit excréteur externe, l'urètre (**Figure I-55**). Les organes urinaires sont situés dans des espaces rétro-péritonéal et sous-péritonéal.

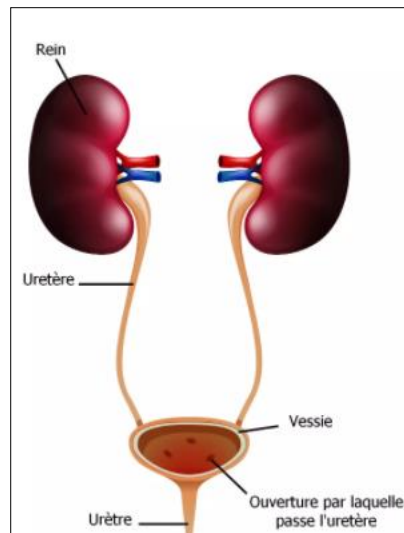


Figure I-55: Pharmacologie du système vésico-rénal

I-4-1. Rein

Le rein (**Figure I-56**) est un organe glandulaire pair dont la fonction principale est la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle capital dans la régulation de l'homéostasie. Le rein est un organe rétro-péritonéal. Situé dans ta région lombaire, il fait très souvent l'objet de transplantation.

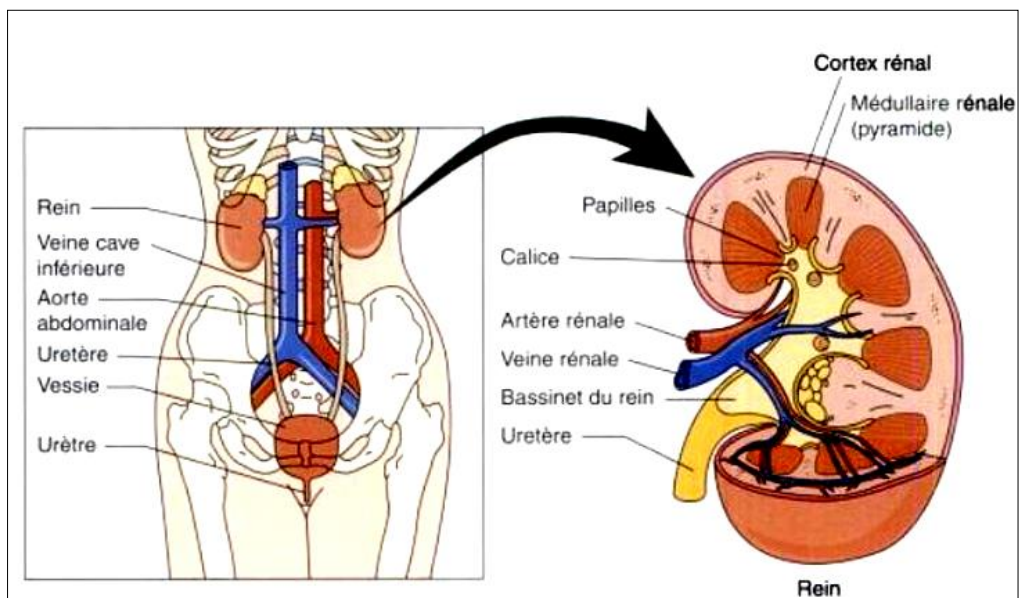


Figure I-56 : Constitution et position du rein

Chaque individu est doté de deux reins d'environ 400 g chacun, pour un nombre total approximatif de 2 millions de néphrons. Le néphron (**Figure I-57**) est l'unité fonctionnelle du

rein. Le rein peut donc être considéré comme un ensemble de néphrons. Chaque néphron est constitué de : **glomérule** ; **tubule rénal** « ou l'on distingue le tube contourné proximal, l'**anse de Henlé** et le tube contourné distal » et un **tube collecteur**.

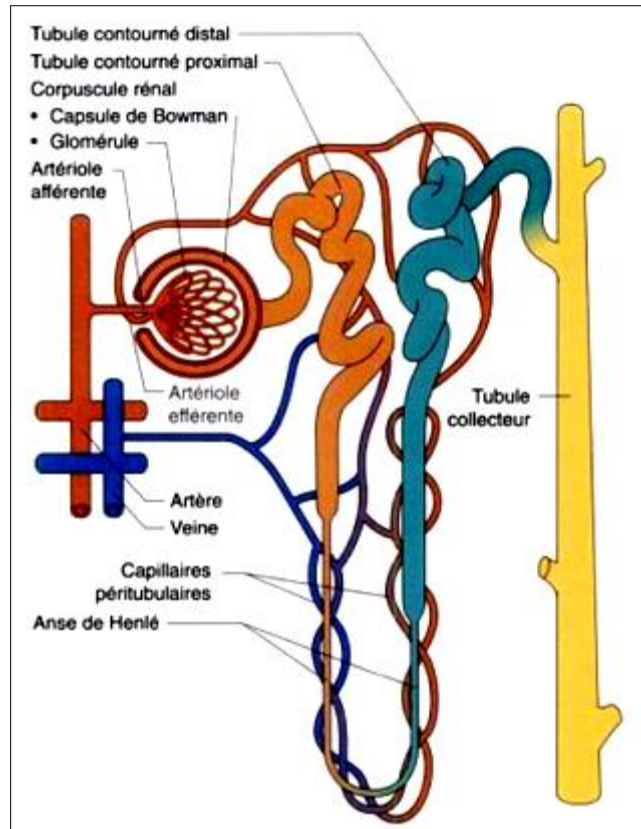


Figure I-57 : Constitution du néphron

Le glomérule est la structure permettant de filtrer une partie du sérum à partir de la circulation sanguine générale (**Figure I-58**), ainsi de constituer l'urine primitive. Les tubes contournés et l'anse de Henlé ont pour principale fonction la réabsorption et l'excrétion d'électrolytes et d'eau (**Figure I-58**).

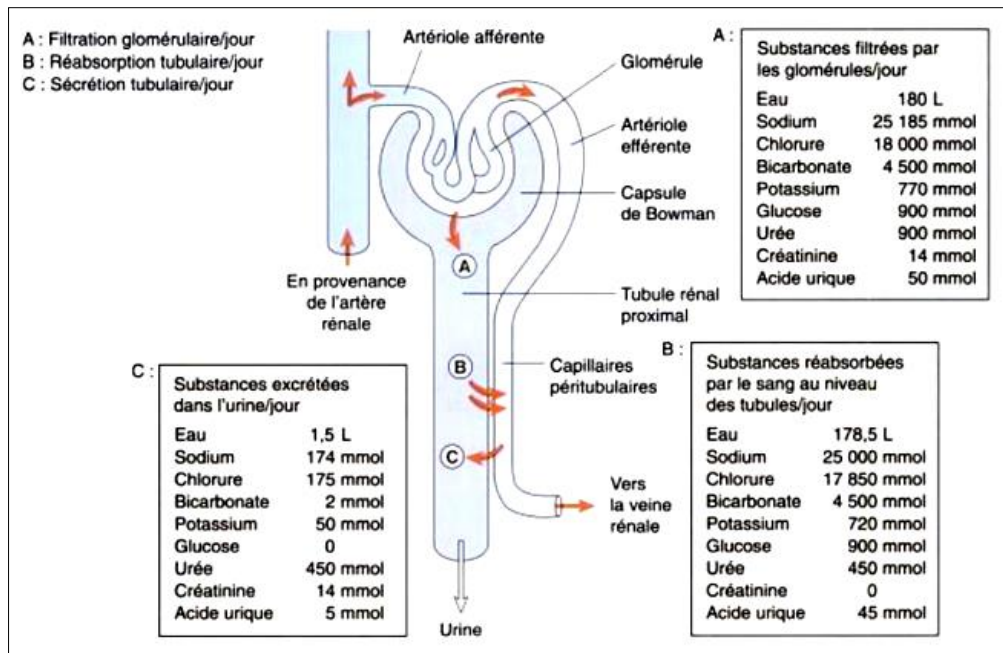


Figure I-58: a. Filtration glomérulaire. b. Réabsorption tubulaire. c. Sécrétion tubulaire

I-4-2. Uretère

L'uretère (**Figure I-55, Figure I-56**) est le conduit excréteur du rein. Il fait suite au pelvis rénal et s'abouche dans la vessie. Ce conduit, musculo-membraneux et contractile, présente deux parties, abdominale et pelvienne, dont la séparation est située au niveau du détroit supérieur. Durant son trajet, l'uretère est situé dans le tissu conjonctif lâche extrapéritonéal qui assure la liberté de ses mouvements. L'uretère assure le transport de l'urine du pelvis rénal vers la vessie en s'adaptant aux variations de la diurèse et de la pression intravésicale. Ce transport n'est pas continu, mais fragmenté sous forme de bolus urinaire. Ce bolus dilate progressivement un segment urétérique.

I-4-3. Vessie

La vessie (**Figure I-55, Figure I-56**) est un organe musculo-membraneux, intermédiaire aux uretères et à l'urètre, et dans lequel l'urine, sécrétée de façon continue par les reins, s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions. La vessie, à l'état de vacuité, est pelvienne. Elle est située en arrière de la symphyse pubienne et du pubis.

Chez l'homme, elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au-dessus de la prostate. Chez la femme, elle est en avant de l'utérus et du vagin, et au-dessus du diaphragme pelvien.

I-4-4. Urètre

L'urètre (**Figure I-55, Figure I-56**) est un conduit musculo-membraneux affecté à l'excrétion des urines. Il est aussi, chez l'homme, la voie d'expulsion du sperme. L'urètre féminin, conduit exclusivement urinaire, est situé entre la symphyse pubienne et le vagin. L'urètre masculin s'étend du col vésical à l'extrémité du gland du pénis en traversant la prostate, le diaphragme uro-génital et le corps spongieux.

I-5. Pharmacologie oculaire

L'organe de la vision est l'ensemble des structures favorisant la réception et la transmission des influx visuels. Situé dans l'orbite qui le protège, il est constitué: d'un organe principal : l'œil et son nerf, le nerf optique et des organes accessoires de l'œil indispensables à son fonctionnement : les muscles et la gaine du bulbe, le corps adipeux de l'orbite, la conjonctive, l'appareil lacrymal et les paupières.

I-5-1. Globe oculaire

Les globes oculaires (**Figure I-59**) sont enfoncés dans les orbites de chaque cotés du nez, chaque globe, se forme sensiblement sphérique et d'un diamètre d'environ 23 mm, comporte trois enveloppes successives. La couche externe ou sclérotique est une tunique blanche, fibreuse et résistante, qui devient transparente en avant de l'œil pour former **la cornée**.

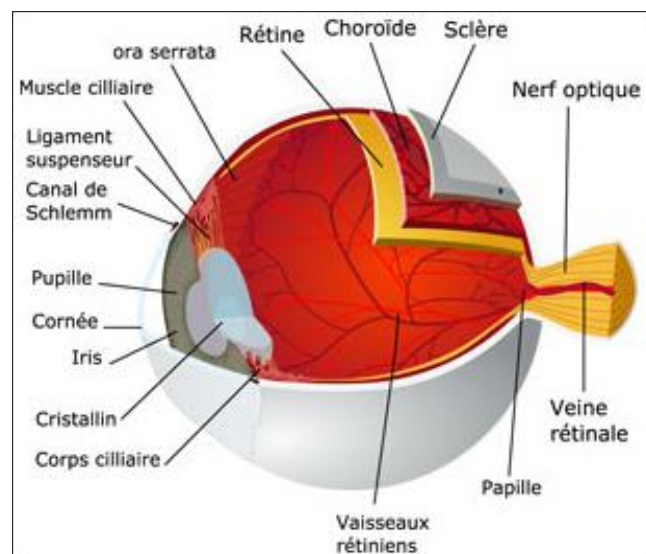


Figure I-59: Globe oculaire

La couche intermédiaire est formé de trois structures distinctes mais en continuité les unes avec les autres.

I-5-2. Iris

C'est la partie coloré de l'œil (**Figure I-59**), elle est capable grâce à deux groupes de muscles, aux actions opposées, de moduler le diamètre de la **pupille**.

I-5-3. Pupille

Ouverture située au centre de l'iris (**Figure I-59**), elle joue le rôle d'un **diaphragme** en se dilatant ou en se rétrécissant en fonction notamment de l'intensité de la lumière).

I-5-4. Corps ciliaire

C'est une structure en anneau qui entoure le cristallin (présence de muscle et d'une composante vasculaire qui secrète le liquide présent dans la chambre antérieure de l'œil (**Figure I-59**).

I-5-5. Choroïde

C'est une tunique vasculaire (**Figure I-60**), approvisionnement de la rétine.

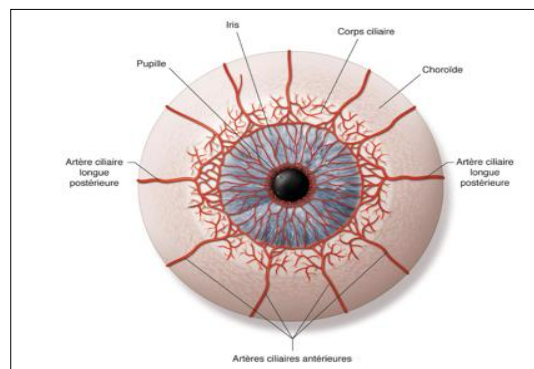


Figure I-60: Choroïde

I-5-6. Rétine

La **rétine** couche la plus interne de l'œil, possède des neurones sensibles à la lumière (photorécepteurs). A l'intérieur de l'œil on trouve les deux chambres, de part et d'autre de

l'iris, (chambre antérieure et chambre postérieure) remplies d'un liquide transparent et l'humeur vitrée (gel transparent contenant ~ 95% d'eau et des macromolécules hydrophiles, acide hyaluronique, mucopolysaccharides et fibres).

La rétine (**Figure I-61**) comprend cinq types de neurones : les photorécepteurs (**cônes et bâtonnets**), les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires, les cellules horizontales et les cellules amacrines.

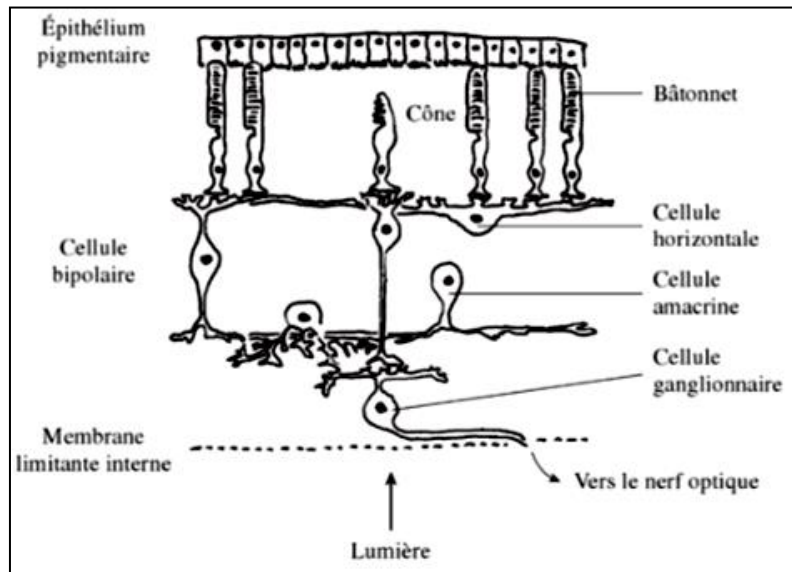


Figure I-61: Constitution de la rétine

I-6. Affections oculaires

I-6-1. Atteinte inflammatoire de l'œil et de ses annexes

I-6-1-1- Inflammation du sac lacrymal ou dacryocystite

Le canal lacrymo-nasal est obstrué et le risque est une infection bactérienne. Il existe un larmoiement associé, en cas d'infection, à une tuméfaction douloureuse du sac lacrymal situé à l'angle interne de l'œil.

I-6-1-2-Affection de la paupière

- **Ectropion** : Eversion de la paupière inférieure avec mise à nu de la conjonctive. Sénile ou post-traumatique. Si un larmoiement est associé, une intervention chirurgicale permettra de retendre la paupière.
- **Entropion** : Enroulement de la paupière vers le globe oculaire avec frottement des cils sur la cornée. D'origine sénile ou cicatricielle. Le frottement aboutit à une kératite qui

peut être superficielle et bénigne ou sévère avec opacification de la cornée et nécessité d'une intervention chirurgicale.

- **Chlazion** : Inflammation des petites glandes siégeant sur le bord libre de la paupière avec tuméfaction pouvant devenir douloureuse avec rougeur et œdème en cas de surinfection. Traitement locale par compresses chaudes et pommades antibiotique parfois associé à une incision chirurgicale.

I-6-1-3-Conjonctivite

D'origine virale, allergique ou bactérienne, elles occasionnent une rougeur oculaire sans baisse de l'acuité visuelle.

Parfois compliquée d'atteinte cornéenne (kératite).

Le traitement est variable en fonction de la cause :

- Virale : lavage des mains pour éviter de contaminer l'autre œil et l'entourage. Antiseptiques et antibiotiques locaux ;
- Bactérienne : collyre antibiotique. Pas de corticothérapie locale ;
- Allergique : corticoïde locaux. Eviction de l'allergène si cela est possible et cromoglycate de sodium en collyre pour prévenir les phénomènes allergiques.

I-6-1-4-Kératite

Inflammation de la cornée d'origine virale : adénovirus, herpès. Douleur oculaire associé à une rougeur et à une baisse de l'acuité visuelle. L'évolution peut être compliquée en cas d'atteinte herpétique. Traitement par Valaciclovir de la kératite herpétique.

I-6-1-5-Uvéite

L'atteinte de la chambre antérieure de l'œil se manifeste par la baisse de l'acuité visuelle associée à une rougeur. Les causes peuvent être infectieuses, bactériennes ou virales (adénovirus, herpès) ou liés à des maladies inflammatoires générales. Le diagnostic est effectué par l'examen avec une lampe à fente. L'évolution peut se faire vers une uvéite chronique.

Traitement locale par une Atropine pour diminuer les douleurs et traitement spécifique en fonction de la cause.

I-6-2. Troubles de la vision : baisse de l'acuité visuelle

I-6-2.1. Baisse de l'acuité visuelle progressive ou chronique

Ce sont des anomalies de réfraction qui entraînent une mauvaise focalisation du système optique de l'œil. Le traitement de ces troubles est souvent corrigé par des lunettes appropriées ou des lentilles. Des techniques associant laser et chirurgies sont développées pour corriger ces troubles.

- **Myopie**

L'œil est trop long et les rayons lumineux se rencontrent devant la rétine : la vision de loin est déficiente alors que la vision de près est conservée.

- **Hypermétropie**

C'est le contraire de la myopie : les objets sont focalisés en arrière de la rétine et nécessitent une accommodation permanente qui peut entraîner une fatigue visuelle. L'hypermétropie est souvent associée à d'autres altérations de l'œil.

- **Presbytie**

Liée au vieillissement du cristallin qui se sclérose et se durcit, le rendant moins souple. La vision de loin est conservée mais la vision de près est altérée.

- **Astigmatisme**

Inégalité de courbure de la cornée ou du cristallin entraînant une anomalie de passage des rayons lumineux au travers de la cornée. La vision perd de la netteté.

- **Strabisme**

Défaut de parallélisme des axes visuels pouvant aller jusqu'à une vision double.

- **Dyschromatopsie**

Trouble de la vision et des douleurs touchant plus fréquemment les garçons avec déficience dans les rouges et les verts : c'est le daltonisme.

I-6-2.2. Baisse brutale de l'acuité visuelle

Elle doit toujours inquiéter et imposer une consultation ophtalmologique.

- Avec un œil rouge et douloureux : il ne s'agit pas d'une conjonctivite car dans ce dernier cas il n'y a pas de baisse de l'acuité visuelle. Il faut évoquer une kératite, une uvéite, un glaucome aigu ou un traumatisme récent avec corps étranger.
- Avec un œil blanc et indolore :

- baisse de l'acuité très rapide : évoquer une hémorragie ou un décollement rétinien, une atteinte vasculaire ou neurologique ;
- baisse de l'acuité visuelle plus lente et progressive : glaucome chronique, cataracte, rétinopathie de diabétique ou de l'hypertension artérielle.

I-6-3. Cataracte

C'est l'opacification du cristallin qui va gêner la vision. La baisse de l'acuité visuelle est lente. Dans la plupart des cas, la cataracte est liée à l'âge. Ailleurs, elle peut être liée à une très forte myopie, à un diabète, à un traumatisme ou à une corticothérapie prolongée.

Traitement chirurgical.

I-6-4. Glaucome

- **Glaucome aigu** : c'est une urgence liée à une hypertension de la chambre antérieure de l'œil et en rapport avec un mauvais drainage liquidien au niveau de l'angle entre l'iris et la cornée. La douleur oculaire est très intense, associé à un œil rouge et une baisse de l'acuité visuelle. La tension oculaire mesurée par tonométrie, est élevée, et l'examen à la lampe fente constate une fermeture de l'angle. La complication est l'atrophie optique et la cécité. Traitement par collyre à la Pilocarpine puis intervention chirurgicale.
- **Glaucome à angle ouvert** : Beaucoup plus fréquent que le précédent mais de diagnostic difficile car peu symptomatique. Le diagnostic sera fait par la mesure de la tension oculaire par tonomètre, qui s'avère élevée. La complication est l'altération progressive du champ visuel pouvant aller jusqu'à la cécité. Traitement médicale par collyre. Traitement par laser ou par intervention chirurgicale.

I-6-5. Atteinte rétinienne

I-6-5.1. Décollement de la rétine :

Les deux feuillets de la rétine s'écartent et la vision est altérée. La perte d'un secteur du champ visuel peut alerter mais l'acuité visuelle est conservée tant que la partie central de l'œil (macula) n'est pas touchée. L'examen du fond d'œil permet le diagnostic. L'évolution se fait vers la perte de la vision. Souvent rencontrée chez un sujet porteur de myopie, cette complication impose un examen ophtalmologique régulier avec fond d'œil des patients porteurs de myopie pour détecter un décollement rétinien.

I-6-5.2. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) :

Touche 2 à 5% de la population après 70 ans, favorisée par l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'exposition aux rayonnements ultraviolets. L'acuité visuelle baisse progressivement et le fond d'œil confirme le diagnostic en montrant l'atrophie maculaire.

I-6-5.3. Rétinopathie diabétique :

Après 10 ans d'évolution, un diabétique sur deux est atteint de rétinopathie bilatérale et ce d'autant l'équilibre glycémique est mal contrôlé. Longtemps asymptomatique, elle doit être dépistée par examen ophtalmologique annuel de tout diabétique. L'atteinte de la rétine associe des micro-anévrysmes, des dilatations capillaires, des hémorragies et un œdème rétinien. La rétinopathie prolifères et les zones d'ischémies confluent et s'étendent. Traitement par laser.

I-6-5.4. rétinopathie hypertensive :

L'hypertension artérielle, facteur de risque cardiovasculaire, favorise l'athérosclérose. Le réseau artériel scléreux rétinien comprime le réseau veineux qui peut se thromboser et provoquer des hémorragies. L'acuité visuelle diminue et le diagnostic est confirmé par l'examen ophtalmologique avec fond d'œil.

I-7. Troubles endocrines et métaboliques

Le système endocrinien (**Figure I-62**) est un ensemble d'organes responsable de la régulation de la fonction du corps humain par le biais des hormones. Ces hormones font le rôle d'un messager depuis l'organe endocrine jusqu'aux cellules pour activer une fonction donnée ou par contre la ralentir ou même la bloquer. Ce phénomène magique est le phénomène de la régulation et de la contre régulation. Un simple dysfonctionnement de l'un de ces organes résulte d'un bouleversement de tout le corps humain. Parmi les plus fréquents des organes endocriniens et leurs troubles, on dénombre :

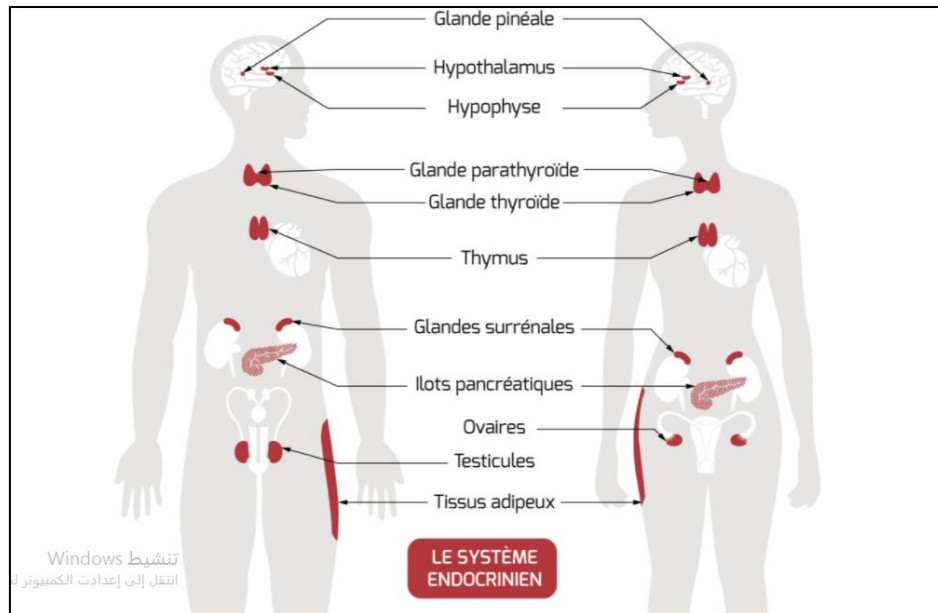


Figure I-62 : Système endocrinien

I-7-1-Le système hypophysaire :

Une atteinte de ce système peut toucher la production de prolactine (responsable de la stimulation de la production de lait) ou l'hormone de la FSH (responsable de la stimulation de la création des ovules et des spermatozoïdes) ou l'hormone de croissance (GH) comme son nom l'indique responsable de la croissance du corps humain. Toutes ces hormones peuvent être atteintes souvent par un adénome sécrétoire qui est responsable d'une sécrétion excessive de l'hormone en cause comme dans le cas de l'adénome à prolactine, l'adénome à GH ou l'adénome à FSH.

I-7-2- Les glandes thyroïdes :

Les glandes thyroïdes (**Figure I-63**) sont responsables de la sécrétion des hormones connues sous le nom de T3 (triiodothyronine) et surtout T4 (thyroxine). Ces hormones contrôlent le fonctionnement de tout le métabolisme du corps humain. Les anomalies de la glande thyroïdes sont soit un excès de sécrétion de ces hormones (hyperthyroïdie) ou au contraire un déficit (hypothyroïdie).

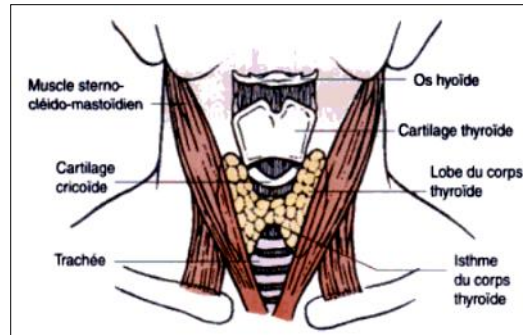


Figure I-63 : Glandes thyroïdes

Dans le cas de l'hypothyroïdie, on constate au premier lieu une fatigue généralisée, une prise de poids, un ralentissement du rythme cardiaque, une constipation, une perte de la mémoire et même une dépression. Dans le cas contraire qui est l'hyperthyroïdie, les symptômes deviennent l'opposés de l'hypothyroïdie et donnent ainsi : Des tremblements des extrémités, des sueurs, un rythme cardiaque accéléré, des palpitations, des diarrhées, un amaigrissement, une irritabilité ou même une dépression. Un signe que vous pouvez rechercher tout seul à la maison est une extrémité de la langue présentant des reliefs de l'arcade dentaire. Dans ce cas, ce signe est probablement en rapport avec une hypothyroïdie.

I-7-3- Les glandes parathyroïdes :

Les glandes parathyroïdes (**Figure I-64**) prennent en charge le métabolisme du calcium et du phosphore dans le sang. Dans les cas de figures d'une hyperparathyroïdie ou une hypoparathyroïdie , on peut observer un retentissement sur la calcification osseuse et le taux de calcium dans le sang. En effet, l'hyperparathyroïdie donne des symptômes cliniques comme la soif, la polyurie, des nausées et même une dépression. Alors qu'au cours de l'hypoparathyroïdie, on observe électivement des crises de tétanie, des crampes musculaires très atroces, une sécheresse de la peau ou des troubles d'ordre psychique.

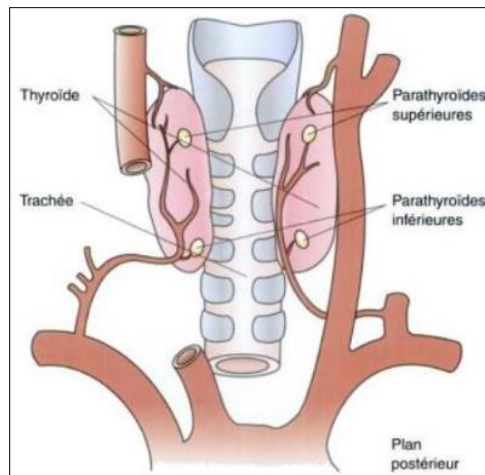


Figure I-64 : Glandes parathyroïdes

I-7-4- Le pancréas :

L'atteinte du pancréas (**Figure I-65**) est responsable d'une des maladies les plus graves sur la santé de la population mondiale qui est le diabète de **type 1 ou type 2**. Le diabète sucré peut entraîner une déficience permanente d'autres systèmes et appareils de l'organisme, par exemple : rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique, ulcères diabétiques du pied, néphropathie diabétique, on aperçoit aussi des signes en rapport avec une atteinte des yeux (comme le flou visuel), des reins (baisse de la fonction d'épuration rénale) et le système cardiovasculaire (comme les maladies des gros et petits vaisseaux du corps humain).

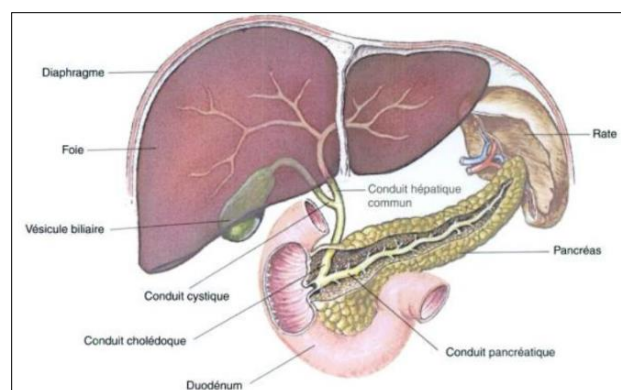


Figure I-65 : Pancréas

- **Le diabète de type 1** est la conséquence de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par un mécanisme auto-immun. Il s'agit donc d'une **maladie auto-immune**.

Contrairement à ce qui se passe dans le D2, le D1 est découvert **précocement** du fait de **l'insulinopénie** précoce et de sa traduction clinique généralement évidente sous forme de **syndrome cardinal** ou, heureusement plus rarement, **de céto-acidose diabétique**.

-**Le diabète de type 2** se distingue du diabète de type 1 sur de nombreux points. Certes, les critères du diagnostic, les complications dégénératives, les objectifs thérapeutiques et les principes de surveillance sont similaires, mais de nombreuses nuances, au niveau de la physiopathologie, du terrain, du moment du diagnostic et des moyens thérapeutiques en font une entité clinique bien distincte. Il s'agit, en particulier, d'une pathologie **fréquente** et, dans la plupart des cas, du sujet **d'âge mûr**

I-7-5- Glandes surrénales (ou glandes adrénales) :

Les glandes surrénales (**Figure I-66**) sont des glandes endocrines paires situées sur l'extrémité supérieure des reins. Chaque glande surrénale est située au-dessus de l'extrémité supérieure du rein correspondant.

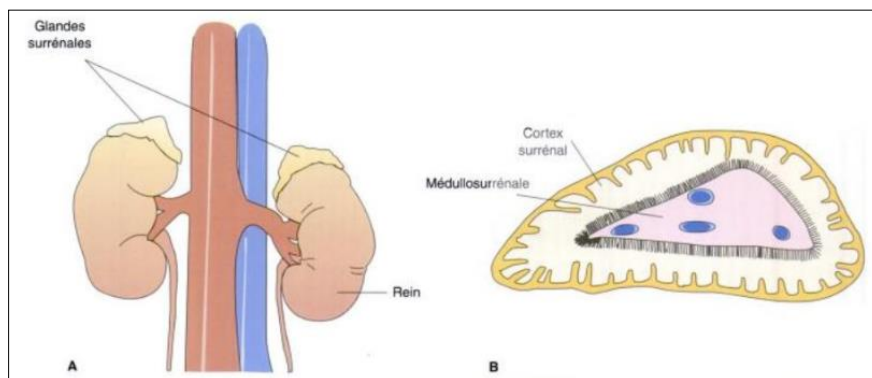


Figure I-66 : Glandes surrénales

A : Glandes surrénales coiffent chacune un rein. **B** : chaque glande est composée du cortex surrénal et de la médullosurrénale au centre.

La glande surrénale gauche, plus bas située, déborde sur la partie supra-hilaire du rein gauche. Chaque glande surrénale est enclose dans le fascia rénal mais séparée du rein par un septum conjonctif: le septum intersurréno-rénal. Lorsqu'elles fonctionnent mal de nombreux désordres apparaissent, comme une fatigue, une baisse de la tension artérielle, du taux de sucre, jusqu'à une déshydratation aiguë.

Chapitre II

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Une étude pharmacocinétique évalue comment un médicament est géré par l'organisme, généralement en mesurant la concentration du médicament ou d'un composé dans le sang, les urines ou les tissus, sur la durée. Au contraire, les études pharmacodynamiques ont pour principal objectif de recueillir des informations sur les effets d'un médicament sur l'organisme

II- Pharmacocinétique et pharmacodynamie

II- 1-Pharmacocinétique

II-1-1- Notions de base

La pharmacocinétique se définit comme l'étude qualitative et quantitative du devenir d'un médicament après son administration dans l'organisme. Il est nécessaire de distinguer quatre phases (ADME), qui peuvent se dérouler plus ou moins simultanément (**Figure II-1**) :

- **absorption** ; appelée aussi (**résorption**) ;
- **distribution** ;
- **métabolisation** ; appelée aussi (**biotransformation**) ;
- **élimination** ; appelée aussi (**excrétion**) ;

N.B. : métabolisation et excrétion peuvent être réunies en une phase d'élimination.

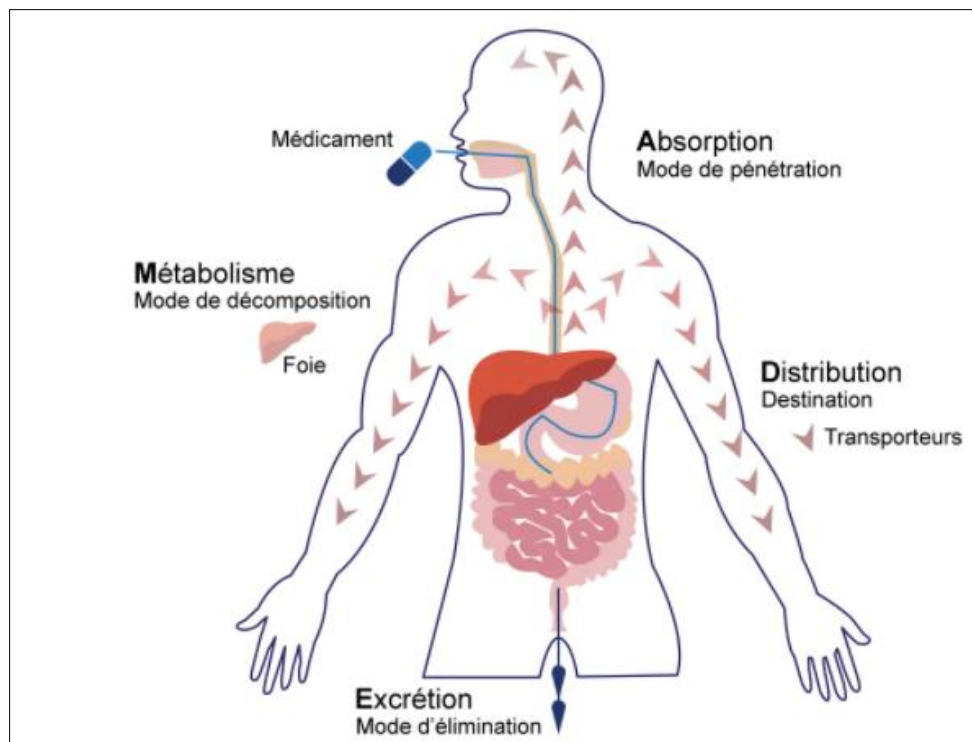


Figure II-1 : Pharmacocinétique : ADME

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'un médicament interviennent dans le choix de sa posologie et de sa fréquence d'administration, ainsi que dans le choix de la voie d'administration et de la forme galénique les plus appropriées.

II-1.2- Absorption (A) Distribution (D) Métabolisme (M) Elimination (E)

II-1-2-1- Absorption

C'est le passage qui permet au principe actif de passer sous forme inchangée de son lieu d'application à la circulation générale (Figure II-2). Synonyme : **résorption**. La quantité de produit absorbé se caractérise par un **coefficient de résorption**.

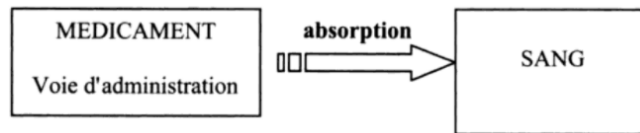


Figure II-2 : Absorption

Un médicament est d'autant mieux absorbé qu'il est faiblement ionisé. Les **acides faibles sont absorbés dans le milieu gastrique** (milieu acide), et les **bases faibles dans le milieu intestinal** (milieu alcalin) (Figure II-3).

Seuls les médicaments qui sont directement injectés par voie intraveineuse ou intra-artérielle ne sont pas concernés par cette étape. En effet dans ces deux cas, les médicaments sont directement administrés dans le compartiment vasculaire et l'étape d'absorption n'a pas lieu.

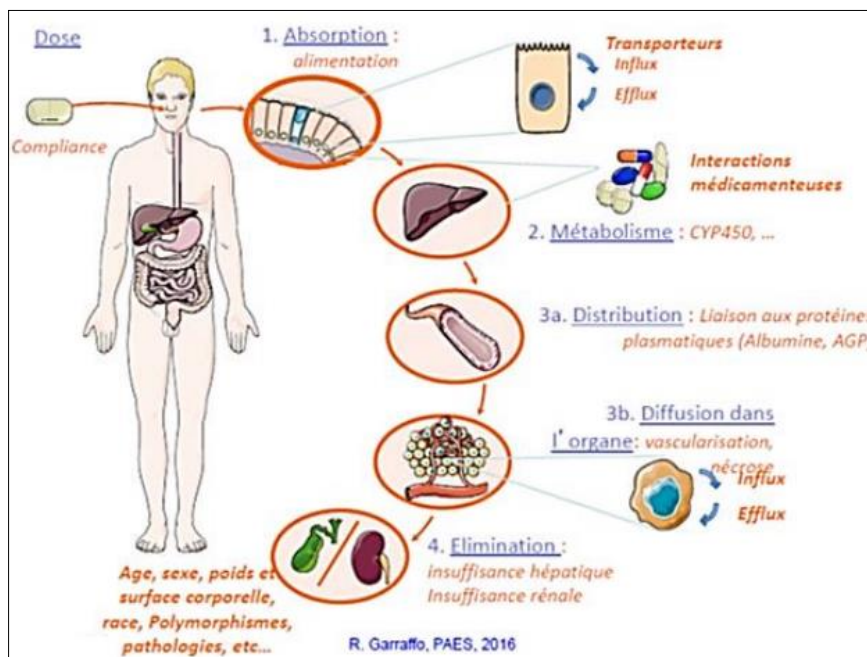


Figure II-3 : Etape de transformation du médicament dans le corps humain

Facteurs influençant l'absorption d'un médicament

Deux facteurs influencent l'absorption d'un médicament :

- **Sa structure physicochimique :** chaque principe actif a une structure physicochimique qui lui est propre. Cette structure est responsable de sa lipophilie et son hydrophilie. La **lipophilie** du principe actif fait que celui-ci est attiré par les lipides de l'organisme ; l'**hydrophilie** fait qu'il est attiré par l'eau de l'organisme.
- **Son lieu d'application :** la voie d'administration d'un principe actif définit la nature du tissu cellulaire ou il va être en contact pour l'absorption (passage dans le sang).

Exemple :

Voie cutanée : le principe actif est au contact de l'épiderme qui est un tissu peu vascularisé (la vascularisation ayant lieu plus en profondeur) et est constitué de cellules très lipophiles. Par conséquent, le principe actif passe dans le sang uniquement s'il parvient à traverser l'épiderme. Le principe actif doit alors être très lipophile.

Voie digestive : le principe actif va tout d'abord passer dans l'estomac qui est un milieu très acide ($\text{pH} \approx 2$ à 4), puis dans l'intestin où le pH est basique ($\text{pH} > 7$). L'estomac et l'intestin sont très vascularisés. Par conséquent le principe actif passe dans les vaisseaux qui vascularisent le tube digestif s'il résiste au milieu très acide de l'estomac.

Mécanismes utilisés : Les deux grands mécanismes permettant l'absorption sont :

- **diffusion passive :** ce mécanisme a pour but de faire passer un médicament du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré (ex. : du tube digestif vers la circulation sanguine). Il ne consomme pas d'énergie. Ce mécanisme est utilisé par les médicaments sous forme neutre, c'est-à-dire non ionisée. Il est très utilisé par les médicaments lipophiles ;
- **transport actif :** ce mécanisme requiert de l'énergie et un transporteur spécifique qui va prendre en charge le médicament pour le transport. Il est utilisé par les médicaments hydrophiles ou lipophiles.

Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

C max. : concentration maximale du principe actif dans le compartiment vasculaire.

T max. : temps nécessaire au principe actif pour atteindre la concentration C max.

Comme le représente la (Figure II-4).

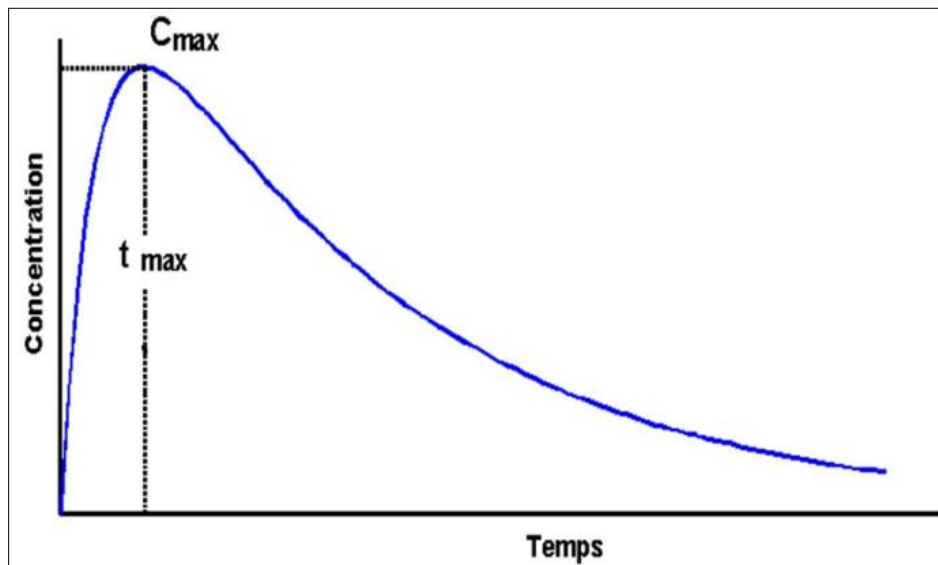


Figure II-4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

II-1-2-2- Distribution

Lors de cette étape, le principe actif est maintenant présent dans le sang (il vient d'être résorbé = étape 1). Le principe actif doit alors aller dans les tissu et organes cibles pour avoir son action pharmacologique. La distribution se divise en deux étapes :

- **Le transport plasmatique du principe actif** : c'est le transport du principe actif dans le sang. Il se fait grâce aux protéines plasmatiques, dont l'albumine présente environ 60%. Le médicament existe donc dans le sang sous deux formes :
- **Une forme liée** aux protéines plasmatiques ;
- **Une forme libre** (non liée aux protéines plasmatiques).

Seul le principe actif qui est sous forme libre peut traverser les membranes cellulaires et quitter le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible. La forme liée du principe actif est un «réservoir» bloqué dans le sang. Par conséquent, dès qu'une partie du principe actif sous forme libre quitte le compartiment sanguin pour agir, la même quantité de principe actif fixée aux protéines plasmatiques va se détacher pour devenir forme libre à son tour. On parle d'un équilibre dynamique. Deux états influencent le transport plasmatique :

- **L'état pathologique** du patient : un patient dénutri présente très souvent une hypoalbuminémie (= faible concentration d'albumine dans le sang). Il en résulte une augmentation de la forme libre du médicament par rapport à un sujet dont l'albuminémie est normale;
- **Les interactions médicamenteuses** : lorsqu'un médicament A et un médicament B sont administrés en même temps et ont la même protéine plasmatique de transport. Si c'est le médicament A qui a la plus grande affinité avec la protéine, c'est lui qui va se fixer en priorité. Par conséquent, la forme libre du médicament B va être augmentée dans le compartiment sanguin. Cette interaction peut conduire à un surdosage en médicament B.
- **La distribution tissulaire** : Le sang véhicule le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles. C'est au niveau des capillaires que le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible par endocytose et/ou traversée des pores membranaires. Il existe deux distributions spécifiques :

-La distribution dans **le système nerveux central par passage de la barrière hématoencéphalique (BHE)**. La BHE est une membrane très sélective qui ne laisse passer que les médicaments sous forme libre, de petite taille, non ionisé et lipophile;

-**La distribution fœtoplacentaire**, qui assure le passage au fœtus.

Paramètre pharmacocinétiques de la distribution :

-**Volume de distribution noté Vd** : Il se définit comme le volume fictif (ou apparent) dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

(Vd) permet de quantifier la distribution du médicament dans l'organisme. Un principe actif qui a une grande affinité avec le compartiment sanguin a un Vd important, en revanche, un principe qui diffuse peu dans l'organisme a un Vd faible.

-**Fixation du principe actif à l'albumine** : un médicament est dit fortement fixé à l'albumine quand le taux de fixation est supérieur à 90 %. Pour un tel médicament il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses et à l'hypoalbuminémie qui peuvent provoquer des surdosages par augmentation de la forme libre du principe actif.

II-1-2-3- Métabolisation

Cette étape s'appelle aussi la biotransformation. La métabolisation est une transformation par réaction enzymatique d'un principe actif en un ou plusieurs composés, appelés métabolites. Ces métabolites peuvent avoir des propriétés pharmacologiques ou en être dénués. Classiquement le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques *in situ* et la métabolisation a pour but de le rendre inactif. Les trois autres situations suivantes existent:

- **le médicament a des propriétés pharmacologiques *in situ* et ses métabolites en ont également;** c'est le cas des médicaments de la classe thérapeutique des benzodiazépines;

-**le médicament n'a pas de propriété pharmacologique *in situ*** : on parle alors de prodrogue. La métabolisation va permettre l'obtention de métabolite pharmacologiquement actif. Ex. : Cas du captopril qui appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC);

-**le médicament a des propriétés pharmacologiques *in situ* et ses métabolites sont toxiques pour l'organisme.** Ex. : cas du paracétamol qui est métabolisé en N-acétyl-para-benzo-quinone-imine (NAPBQI) qui est hépatotoxique. À dose thérapeutique ce métabolite est éliminé de l'organisme, mais lorsqu'il y a un surdosage en paracétamol le métabolite NAPBQI provoque une hépatite cytolitique.

Mais il existe une variabilité interindividuelle dans la métabolisation de certains médicaments.

Cette variabilité peut être source de sous- ou de surdosage et doit être connue ou recherchée dès lors que l'effet thérapeutique attendu n'est pas observé. Cette variabilité s'explique par :

- **La génétique** : certains gènes ont été identifiés comme les gènes codant pour une ou des enzymes métabolisant des médicaments. Une variabilité dans ces gènes explique que tous les patients ne métabolisent pas à la même vitesse les antivitaminiques K, l'isoniazide, etc. ;
- **L'âge** : les patients qui ont un âge extrême (nouveau-né et personne très âgée) ont un système enzymatique moins performant ;
- **Les interactions médicamenteuses** avec des médicaments qui possèdent des propriétés d'inducteur enzymatique (augmentation de l'activité des enzymes) ou d'inhibiteur (diminution de l'activité enzymatique).

But

Le but de la métabolisation est de transformer le médicament en métabolites hydrophiles qui seront facilement éliminables de l'organisme par voie urinaire et/ou digestive.

Lieu

Tous les organes participent à la dégradation des médicaments (tube digestif, foie, poumon, ...).

Le principal organe est le foie grâce à sa richesse en enzymes, notamment avec les cytochromes, dont le cytochrome P450. De nombreuses substances, dont des médicaments, peuvent augmenter ou diminuer la production des enzymes du cytochrome. Ces substances sont appelées respectivement les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques :

- **Les médicaments inducteurs enzymatiques sont** : carbamazépine (Tégréto), phénytoïne (Di-Hydan) , rifampicine (Rifadine) ... Une substance dite inductrice enzymatique va donc augmenter la production des enzymes assurant la métabolisation de nombreux médicaments. Par conséquent, la prise simultanée par un patient d'un médicament inducteur enzymatique (exemple : rifampicine) et d'un autre médicament métabolisé habituellement par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (exemple : un contraceptif oral), va augmenter la métabolisation hépatique de ce deuxième médicament et donc diminuer son efficacité.
- **Les médicaments inhibiteurs enzymatiques sont** : acide valproïque (Dépakine), fluconazole (Triplucan) et les autres antifongiques azolés. Ces substances inductrices et inhibitrices enzymatiques sont donc sources de nombreuses interactions médicamenteuses. L'effet de premier passage hépatique correspond au passage du principe actif dans le foie et à la métabolisation de celui-ci, avant qu'il ne soit distribué dans l'organisme.

II-1-2-4- Élimination

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites. La demi-vie plasmatique d'un médicament ($T_{1/2}$) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du principe actif diminue de moitié, par exemple de 100 à 50 mg/L. Les deux principaux organes assurant l'élimination sont le rein et le foie.

- **Élimination rénale** : Elle se fait selon deux mécanismes :
 - **la filtration glomérulaire** : c'est le principal mode d'élimination par le rein. Cette filtration concerne les médicaments et les métabolites qui ont une faible masse moléculaire. Seule la fraction libre de ces principes actifs est filtrée par le glomérule et donc éliminée;

- **la sécrétion tubulaire** : c'est un procédé moins fréquent d'élimination. Par ce mécanisme, certains principes actifs et métabolites sont éliminés par des systèmes de transport spécifiques et consommateurs d'énergie.

- **Élimination hépatique et autres voies d'élimination**

Certains métabolites sont sécrétés par le foie dans la bile, selon un procédé actif ou passif. Ces métabolites sont ensuite éliminés dans la lumière de l'intestin avec les sucs biliaires et ils sont au final éliminés dans les fèces.

Une faible portion de ces métabolites peut être réabsorbée par les cellules du tube digestif pour repasser dans le compartiment sanguin. On parle alors de cycle entérohépatique.

Exemple d'autre voie d'élimination : certains métabolites sont éliminés dans le lait maternel. Il s'agit de substances de faible poids moléculaire et très lipophile. Si la quantité de métabolites pouvant passer est faible, elle ne doit pas être négligée car elle peut provoquer des intoxications chez le nouveau-né. Ceci explique la nécessité d'interrompre certains traitements lors de l'allaitement.

Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination

- **Clairance rénale notée Cl_r** : c'est la capacité du rein à extraire le médicament et/ou ses métabolites d'un volume sanguin par unité de temps. Cela s'exprime en millilitres par minutes.

- **Demi-vie notée $T_{1/2}$** : c'est le temps nécessaire pour que 50 % de la concentration plasmatique d'une substance donnée soient éliminés. Elle est d'autant plus faible que le volume de distribution est petit et que la clairance totale est importante. La **demi vie** est égale à $t_{max} - t_{max}/2$ (**Figure II-5**).

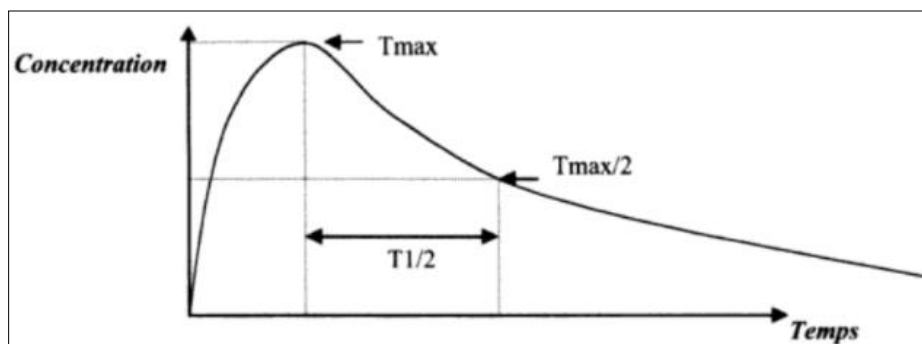


Figure II-5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

Elle permet de définir le nombre de prise(s) journalière(s) d'un médicament pour obtenir une concentration plasmatique recherchée.

II-1-3-Biodisponibilité – Bioéquivalence

II-1-3-1- Biodisponibilité du médicament

Au plan théorique la biodisponibilité d'un médicament est la quantité de principe actif (PA) qui atteint le site effecteur du médicament (en général un récepteur) et la vitesse à laquelle ce PA atteint cette cible.

Une définition de la biodisponibilité, applicable aux études cliniques, a été retenue : **La biodisponibilité d'un médicament correspond à la fraction du principe actif qui atteint le compartiment central en tenant compte de la vitesse à laquelle ce compartiment est atteint.**

Deux notions sont sous-jacentes à cette définition :

- **Le concept de compartiment central** : c'est un volume, virtuel, dans lequel la concentration serait partout identique à celle que l'on peut mesurer prélevant un échantillon (de volume négligeable) au sein de l'organisme étudié. Ce compartiment central est représenté par un volume dans lequel se distribue le PA étudié ; au sein d'un organisme entier on considère en première approximation, que le sang constitue un reflet de ce compartiment central puisqu'il permet des échanges avec l'ensemble des tissus de l'organisme ; en fait selon la nature du médicament (poids moléculaire, capacité de diffusion, polarité) le compartiment dit central peut être tantôt très restreint (e.g. le volume plasmatique pour l'albumine) et tantôt étendu à un espace plus flou : sang total, liquides extracellulaires, voire tissus richement vascularisés.

- **La notion de fraction de dose**, qui sous-entend que, par certaines voies d'administration (y compris parentérales), une partie du PA n'atteindra pas le compartiment central. De cette définition très générale on déduit des définitions connexes :

-la **biodisponibilité absolue** est connue par comparaison d'une administration d'un PA par une « voie X » (*per os*, cutanée, intrarectale...) à l'administration directe du PA dans le compartiment central. Des échantillons successifs, prélevés au sein du compartiment central, permettant de décrire la cinétique du PA et **les aires sous la courbe (AUC)** des concentrations du PA mesurées après injection directes dans le compartiment central et par la voie X.

- **Aire sous la courbe (AUC) :** qui est présenté par la (**Figure II-6**), il représente la concentration par rapport au temps, Elle correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Elle correspond à la biodisponibilité. Dans le cas de la voie intraveineuse, le médicament est directement dans le sang, et donc l'aire sous la courbe représente 100% de biodisponibilité.

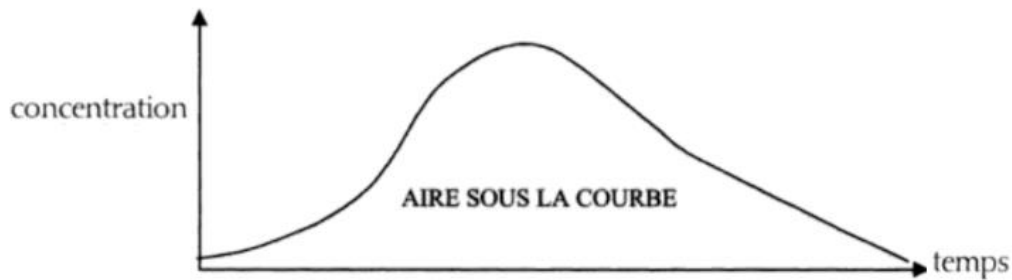


Figure II-6 : L'aire sous la courbe

-On définit la **biodisponibilité relative** d'un PA administré par une voie X comme le rapport des AUC des concentrations du PA mesurées après administration par des voies X et Y à partir de deux préparations différentes du même PA administré par la même voie.

II-1-3-2-Bioéquivalence

Deux formes sont équivalentes, quand leur biodisponibilités sont identiques, différentes formes pharmaceutiques sont dites **bioéquivalentes** lorsqu'utilisées à la même posologie dans la même indication, elles entraînent des effets thérapeutiques comparables.

La spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la **bioéquivalence** avec la spécialité de références est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

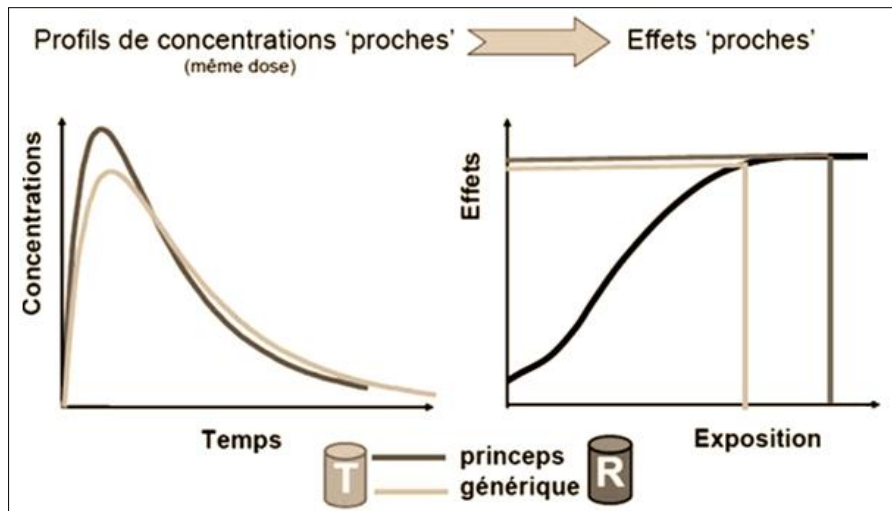


Figure II-7 : Biodisponibilité / bioéquivalence

Comment sont réalisés les essais de biodisponibilité / bioéquivalence ?

Les protocoles d'un essai de **bioéquivalence** et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Les essais de bioéquivalence sont réalisés généralement chez des volontaires sains (en général, 12 à 36 sujets), issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...) à qui l'on administre une dose unique de **médicament générique** et de **médicament de référence** dans des conditions standardisées (par exemple, le plus souvent à jeun). La plupart du temps, chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le médicament de référence (dans un ordre défini de manière aléatoire) en respectant un temps de latence entre les deux prises. Ainsi chaque patient sera son propre témoin. On parle alors d'essai croisé (*cross-over*). Après l'administration du médicament, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et une durée définies afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps. Les échantillons plasmatiques sont analysés suivant des méthodes analytiques validées. A partir de ces résultats de dosage plasmatique, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les **biodisponibilités** du **médicament générique** et du **médicament de référence** (**Figure II-7**). Il s'agit de :

- la concentration maximale dans le plasma en principe actif atteinte (notée **C_{max}**) après administration orale, au temps T_{max}, (temps de la **C_{max}**).
- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée **AUC** pour *Area Under the Curve*) qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation générale.

Ces paramètres sont définis pour chaque volontaire, pour le médicament générique et celui de référence. Les deux courbes obtenues sont ensuite comparées. Les moyennes des AUC du médicament générique et du médicament de référence sont calculées. Puis le ratio générique /référence de ces moyennes avec un intervalle de confiance à 90% [IC90] est déduit. Un intervalle de confiance de 90% signifie qu'il y a 9 chances sur 10 de trouver la valeur dans cet intervalle. Ces mêmes calculs sont réalisés pour le Cmax et le Tmax.

La bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% du ratio générique / référence de ces valeurs se trouve entre 80% et 125%.

II-1-4-Administration répétée

II-1-4-1-Administrations continues

Dans le cas des perfusions intraveineuses, le médicament est administré de manière continue. Les quantités contenues dans le plasma et, par le jeu des équilibres, dans les tissus, vont progressivement augmenter. En même temps, les processus de transformation et d'élimination croissent en proportion d'après l'hypothèse fondamentale. Il arrive un moment où la vitesse de perfusion est égale à la vitesse de disparition. Les quantités (et les concentrations) dans le plasma (et dans les tissus) sont constantes : c'est l'état d'équilibre.

II-1-4-2-Administrations multiples

C'est le cas habituel en clinique. La seconde administration survient alors qu'une certaine quantité de substance est encore présente dans l'organisme (sinon on retomberait dans le cas de l'administration unique) ; la concentration plasmatique n'est pas nulle. Le pic de concentration va donc monter plus haut que la première fois. La courbe de décroissance se situe plus haut dans l'échelle des concentrations. La troisième administration surviendra alors que la concentration plasmatique est plus haute que lors des administrations précédentes et ainsi de suite. Cependant, la vitesse de disparition croît avec les concentrations. La progression se fait donc moins vite. Il arrive un moment où les oscillations se maintiennent entre une concentration maximale et une concentration minimale. On parle d'état d'équilibre. Le thérapeute règle les administrations de manière à ce que la concentration minimale soit suffisante, supérieure au seuil d'efficacité et que la concentration maximale soit inférieure à la concentration dangereuse.

II-1-5- Populations à risque

Les recommandations faites au moment de la mise sur le marché s'appliquent à un très grand nombre de patient, toutes fois parmi 3000 sujets environ inclus, on ne trouve, en général, qu'assez peu de sujets appartenant à des groupes « atypiques ».

Pour tous ces groupes on sait assez peu de choses, et la prescription (le choix d'un traitement s'il est vraiment nécessaire, et de sa dose) concernant les groupes particuliers doit donc se faire, comme si on était en situation expérimentale, c'est-à-dire après mûre réflexion sur les bénéfices attendus, et avec une surveillance particulièrement attentive.

II-1-5-1-La femme enceinte

Il est toujours possible qu'une jeune femme « en activité génitale » soit enceinte, le jour où on lui fait une prescription, le lendemain ou depuis quelques temps. Ce n'est pas toujours possible de le savoir. Il faut donc penser avertir la femme, si on lui prescrit un médicament connu comme à risque pour un enfant utero, voir même dans certains cas, lui proposer une contraception. Plusieurs types de risques diffèrent selon le stade de la grossesse « la période d'exposition au médicament peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament ».

II-1-5-2-L'enfant

- Sensibilité particulière, du fait qu'il est en croissance, et que les médicaments peuvent la modifier.

- L'absorption (chez le tout-petit), la distribution et les transformations et élimination se font différemment.

- Les risques les plus habituels sont liés à des erreurs posologiques, conduisant au surdosage. Les posologies sont exprimées en mg/kg/j, et varient selon l'âge.

- pour permettre au pharmacien de vérifier que la prescription n'est pas un surdosage évident, il convient de toujours noter sur l'ordonnance l'âge et le poids de l'enfant.

Les ordonnances doivent être écrites de façon lisible, pour éviter les erreurs de délivrance ou de prise.

II-1-5-3-Les personnes âgées

Au plan de la prescription, ce qui est au premier plan est la diminution de la fonction rénale (physiologique) avec l'âge. Elle n'est pas apparente sur l'indicateur habituel, la créatininémie, car cette dernière est fonction de la masse musculaire, qui elle-même diminue en général avec

l'âge. Il faut donc avec des formules ad hoc, estimer la clairance de la créatinine, à partir de la créatininémie, en tenant compte du poids, de l'âge, et du sexe.

Ex : formule de Cockroft, une des plus utilisées pour faire ce type d'estimation :

$\text{Clairance (en ml/mn)}_{\text{Femme}} = \frac{(140 - \text{âge}) \text{ poids}}{\text{créatininémie (en } \mu\text{M / l)}}$
$\text{Clairance (en ml/mn)}_{\text{Homme}} = \frac{(140 - \text{âge}) \text{ poids} \times 1,25}{\text{créatininémie (en } \mu\text{M / l)}}$

Pour les médicaments dont l'élimination rénale est prépondérante, ou dont l'élimination rénale d'un métabolite actif (ou toxique) est prépondérante, les posologies seront, en général, à diminuer ; on trouvera, en général, des indications dans le résumé des caractéristiques du produit sur la façon de le faire pour les médicaments à marges thérapeutiques étroites, en prenant l'estimation de la clairance de la créatininémie comme reflet de la fonction rénale. Compte tenu des difficultés de contre-régulation que les personnes âgées présentent, c'est chez elles qu'on voit le plus souvent des effets dits de première dose ; pour cette raison, si cela ne pose pas de problème en terme d'efficacité, on commencera à dose particulièrement basse, et on augmentera progressivement.

Chez le sujet âgé plus encore que chez quelqu'un d'autre, l'adaptation de la dose en fonction des signes de début d'effets indésirables devra être particulièrement soignée. Le sujet âgé bien entendu a besoin d'une bonne coordination entre ces différents médecins.

II-2-La pharmacodynamique

II-2-1- Notion de base

La pharmacodynamie est une branche de la pharmacologie qui regroupe la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Cette dernière s'intéresse aux effets du médicament sur l'organisme, c'est-à-dire à la fois les bénéfiques et les effets secondaires. L'objectif étant d'expliquer par quel mécanisme un effet se produit sur une cellule, un tissu ou un organe.

II-2-2-Effet du médicament

Il résulte de l'action des propriétés biochimiques du principe actif ou de ses excipients à effets notoires sur les constituants du corps humain. Un effet peut être :

- **quantifiable** : température, pression artérielle, fréquence cardiaque, douleur, etc. ;

- **non quantifiable** : sédation, collapsus, allergies, etc.

II-2-3-Actions du médicament

- **action préventive** : action qui prévient l'apparition de maladies. Ex. : les vaccins.

- **actions curatives** :

- **étiologiques** : le médicament traite directement la cause de la maladie (ex. : antihypertenseur);
- **symptomatologique** : le médicament traite les symptômes de la maladie (ex. : antidouleurs dans les rhumatismes);
- **substitutive** : le médicament apporte l'élément manquant (ex. : l'insuline chez les diabétique).
- **Action de diagnostic** : action qui permet d'effectuer des explorations fonctionnelles (ex. : produits de contraste iodés).

II-2-4-Agonistes, agonistes partiels et antagonistes

- **Agoniste** : un médicament ou principe actif est dit agoniste lorsque, son action pharmacologique renforce un mécanisme biochimique, il se lie dans une région de la molécule réceptrice appelée **site de liaison** (Figure II-8) et en traîne une modification du métabolisme de la cellule.

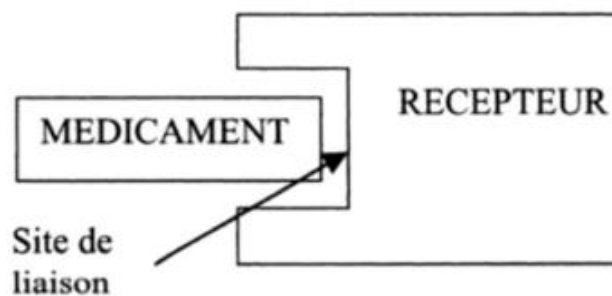


Figure II-8 : Site de liaison

- **Agoniste partiel** : il s'agit d'un agoniste dont la réponse, identique à la substance d'origine, est incomplète. Son affinité pour le récepteur est plus faible que l'agoniste pur.

- **Antagoniste** : un principe actif est dit antagoniste, si après liaison au récepteur, la réponse cellulaire est nulle.

II-2-5-Cibles du principe actif

Dans l'organisme, les cibles possibles du principe actif sont : les enzymes, les récepteurs membranaires, les récepteurs intracellulaires, les récepteurs nucléaires, l'acide désoxyribonucléique (ADN).

II-2-5-1-Enzymes

Les enzymes sont des biocatalyseurs de nature protéique capables d'accélérer une réaction biochimique et donc en la rendant possible. Elles possèdent généralement deux sites : un site actif qui fixe le substrat et un site régulateur. Le site actif est le site de fixation de l'enzyme avec le substrat. Le site régulateur est le site de liaison de composés biochimiques capable de contrôler l'action de l'enzyme.

Un principe actif peut être un effecteur en se fixant sur le site de régulation, c'est-à-dire :

- **soit il active** l'enzyme et enclenche la poursuite des réactions biochimiques;
- **soit il inhibe** l'enzyme et bloque la réaction enzymatique.

Cette capacité de fixation identique à l'effecteur naturel réside dans le fait que le principe actif est une copie inexacte et suffisante du substrat pour permettre une liaison à l'enzyme (site de régulation ou site actif).

II-2-5-2-Récepteurs transmembranaires

Ces récepteurs situés à la surface des cellules assurent une communication entre les cellules et leur environnement. Ils permettent une réponse cellulaire en fonction de différents stimuli biochimiques. Les hormones ou les neurotransmetteurs sont à l'origine de ces stimuli.

Il existe deux types de récepteurs transmembranaires : **les récepteurs à canaux ioniques** et **les récepteurs couplés aux protéines G**. Ces récepteurs ont un site de fixation spécifique pour les substances endogènes présent à la surface de la structure protéique.

- **les récepteurs à canaux ioniques** : sont des récepteurs sensibles à des substances ioniques, des neurotransmetteurs ou au stimulus électrique. La fixation d'agonistes sur ces récepteurs induit une ouverture du canal permettant une sortie ou une entrée d'ions dans la cellule selon la nature du canal ionique. Il s'ensuit une réponse cellulaire;
- **les récepteurs couplés aux protéines G** : sont des récepteurs couplés à une protéine régulatrice G (Gs : stimulation, Gi : inhibition) d'une enzyme cytosolique. Cette enzyme gouverne la synthèse **d'un second messager**. Le second messager peut être

de l'**adénosine monophosphate cyclique** (AMPC), de la **guanosine monophosphate cyclique** (GMPc), de l'**inositol 1,4,5-triphosphate** (IP₃) ou des ions calciques.

L'augmentation ou la diminution de la concentration cellulaire de ces seconds messagers induit ou non une réponse cellulaire par l'intermédiaire d'activation de proche en proche de **protéines kinases**.

II-2-5-3-Récepteurs intracellulaires et récepteurs nucléaires

Ces récepteurs sont localisés à l'intérieur de la cellule. Leur site de fixation est sensible aux hormones. Les récepteurs nucléaires sont localisés dans le noyau des cellules et interviennent principalement dans la régulation de la synthèse nucléaire au niveau de l'ADN, et de l'acide ribonucléique (ARN). L'induction ou l'inhibition de ces récepteurs entraîne un blocage ou une activation de la transcription ou de la synthèse protéique.

Les mécanismes de réplication du matériel génétique obligent l'ouverture des brins d'ADN. En ce sens, la réplication des cellules cancéreuses peut être freinée en bloquant l'ouverture des brins d'ADN en créant des liaisons inter-brins.

II-2-6-Réponses cellulaires et effets

II-2-6-1-Réponses cellulaires

Il s'agit d'une réponse biochimique ou physiologique à un stimulus chimique entraînant :

- **Une modification moléculaire ou physiologique** de la cellule (excitation ou inhibition cellulaire, concentration ou dilatation musculaire) ;
- **Ou une synthèse de protéines** (enzymes, activateurs) ;
- **Ou une synthèse de matériels nucléaires** (ADN, ARN).

II-2-6-2-Relation dose-effet des médicaments

Les effets d'un principe actif sont la résultante d'une réponse cellulaire à l'échelle d'un organe ou d'un tissu. Les effets peuvent être mesurables et d'intensité variable (antipyrétiques, antihypertenseurs, hypoglycémiant, antiarythmiques, antidouleurs, etc.) ou bien obéissent à la loi du tout ou rien (antianxieux, sédatifs, antidépresseurs, etc.).

- Réponses mesurables : **effet d'intensité variable**. En fonction d'une dose croissante de principe actif, la réponse augmente jusqu'à stagnation (ex. : mesure de la tension artérielle);

- Réponses non mesurables : **phénomène du tout ou rien**. La réponse apparaît ou non. On mesure dans ce cas la fréquence d'apparition de la réponse (ex. : anxiété, nausées).

II-2-7-Mécanisme de liaisons aux cibles

II-2-7-1-Attraction chimique

Les forces électrostatiques permettent l'attraction chimique entre le principe actif et sa cible. La liaison chimique créée est une liaison de faible énergie (liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals). Cette attraction est gouvernée par l'affinité qui existe entre le principe actif et sa cible.

La liaison chimique aux cibles peut être spécifique, réversible et saturable :

- **Spécificité** : le principe actif doit avoir une configuration spatiale particulière pour se fixer sur sa cible. C'est le mécanisme de reconnaissance. La spécificité n'est pas toujours stricte. Les principes actifs spécifiques d'une cible au sens strict du terme sont les anticorps monoclonaux;
- **Réversibilité** : la liaison au récepteur est un phénomène passager dans le temps. La liaison est une liaison de faible énergie. Il existe un équilibre entre la forme liée et la forme non liée du principe actif;
- **Saturation** : il y a saturation lorsqu'il y a une occupation maximale des récepteurs par le principe actif. Tout ajout supplémentaire de principe actif ne modifiera pas l'effet. Courbe sigmoïde de l'effet en fonction de la concentration de principe actif. Il existe des liaisons covalentes, de forte énergie, entre un principe actif et sa cible. C'est le cas de la liaison d'un antagoniste avec l'ADN par formation d'adduits inter-brins. La liaison est irréversible.

Exemple d'action pharmacologique possible des principes actifs

Voici un exemple d'actions pharmacologiques vu en détail au niveau de la jonction neuromusculaire dont la réponse cellulaire finale est une contraction musculaire sous l'effet de l'acétylcholine. Deux phénomènes peuvent avoir lieu : d'une part, une action cholinomimétique, c'est-à-dire une action qui renforce l'activité cholinergique, et d'autre part une action anticholinergique, c'est-à-dire une action qui limite ou annule l'effet de l'acétylcholine.

II-2-7-2-Action anticholinergique

- **Réduction de la libération de l'acétylcholine** : au niveau de la membrane présynaptique, la fusion des vésicules concentrées en acétylcholine avec la membrane présynaptique nécessite

un influx d'ions calcium Ca^{2+} . Cet influx peut être stoppé par la toxine botulinique responsable de paralysie (botulisme). **La toxine botulinique** présente un intérêt dans le traitement des spasmes musculaires.

- **Blocage des récepteurs nicotiniques** : les récepteurs nicotiniques sont des récepteurs à canaux ioniques. L'activation de ces récepteurs conduit à l'entrée massive d'ions Na^+ . Ce qui assure la dépolarisation de la membrane post-synaptique. Les curares par compétition avec l'acétylcholine se fixent sur ces récepteurs et bloquent leur ouverture. Il n'y a plus de dépolarisation membranaire (par inhibition de l'entrée d'ion Na^+). L'**atracurium** ou le **rocuronium** ont des intérêts en anesthésie.

II-2-7-3-Action cholinomimétique

- **Inhibition de l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine** : l'acétyl choline estérase est une enzyme localisée dans la fente synaptique. Elle contrôle la demi-vie de l'acétylcholine en la dégradant en acétyl et en choline. L'inhibition de l'activité enzymatique va accroître la quantité d'acétylcholine disponible dans l'espace synaptique susceptible d'interagir avec le récepteur nicotinique. La pyridostigmine comme la néostigmine est une substance dite anticholinestérasique. Elles inhibent la cholinestérase. L'objectif final de leur action est une stimulation de la transmission cholinergique de manière indirecte.

II-2-8-Caractère hydrophile et lipophile

II-2-8-1-Un composé hydrophile :

Est un composé miscible à l'eau, aux solutions aqueuses, et aux milieux biologiques aqueux. La miscibilité s'explique par la capacité des molécules d'eau à solvater le composé hydrophile. Les composés hydrophiles sont donc solubles dans l'eau ou dans les solutions aqueuses. Les composés hydrophiles sont dits polaires.

Ex. : glucose, sel, ions, etc.

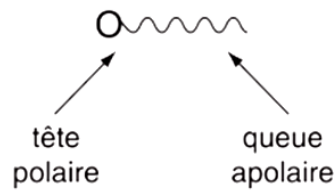
II-2-8-2-Un composé lipophile :

Est un composé miscible aux substances huileuses. Dans ce cas, ce sont les molécules huileuses qui sont capables de solvater le composé lipophile. Les composés lipophiles sont donc solubles dans l'huile ou les solutions huileuses. Cela signifie également qu'un composé lipophile pourra facilement franchir les barrières lipidiques. Les composés lipophiles sont dits apolaires. Ex. : acides gras, hydrocarbures, cholestérol, etc..

II-2-8-3-Un composé amphiphile :

Est un composé soluble aussi bien dans les solutions aqueuses que dans les solutions huileuses. Sa structure contient une tête polaire et une queue apolaire. Dans un mélange des deux solutions, il a la capacité de s'organiser à l'interface de ces solutions en orientant sa structure de telle sorte que la tête polaire soit en contact avec la solution aqueuse et la queue apolaire avec la solution huileuse.

Ex. : lécithine, surfactants (ou tensio-actif).



Chapitre III

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament

Chapitre III : Pharmacovigilance

III-1- Notion de base

L'histoire de la pharmacovigilance internationale remonte plus de trente ans, quand la vingtième Assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé a adopté une résolution sur la création d'un système international de surveillance des effets indésirables (EI) des médicaments. Cette résolution était la base du programme de l'OMS pour la surveillance internationale des effets indésirables des médicaments.

La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque potentiel ou avéré des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché. Elle comprend le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), l'enregistrement et l'évaluation de ces informations, la mise en place d'études pour analyser les risques.

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance. Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament (y compris les préparations magistrales, l'homéopathie, les contraceptifs, les dérivés du sang humain ...), qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au CRPV dont il dépend. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt.

III-2- Rôle et mission de la pharmacovigilance

Elle comprend :

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques. ;

- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

III-3-Les autres activités de la pharmacovigilance

III-3-1-Activité clinique

Le pharmacovigilant peut être sollicité pour donner un avis dans une situation concrète, devant une suspicion d'effet indésirable pour un malade particulier, dans le but d'apporter une aide pratique au clinicien. Les centres régionaux de pharmacovigilance sont implantés dans des services de pharmacologie au sein des CHU. Ils fonctionnent avec des médecins pharmacologues ayant souvent une spécialité clinique ou un domaine de compétence particulier. Comme dans toutes les spécialités médicales, le pharmacovigilant suit une démarche diagnostique, propose des hypothèses diagnostiques et une conduite à tenir. Il peut aider à prendre une décision quant à l'arrêt ou la poursuite de médicaments, le choix d'une alternative thérapeutique, une réintroduction ou au contraire une contre-indication définitive.

III-3-2-Activité de renseignement sur le médicament

La pharmacovigilance a aussi pour mission d'aider les prescripteurs en répondant à leurs demandes d'information sur le médicament, par exemple sur les précautions d'emploi dans des populations particulières comme la femme enceinte, l'insuffisant rénal ou hépatique, le sujet âgé, le prématuré ou l'enfant. Les CRPV disposent pour cela d'une documentation spécialisée.

III-3-3-Activité de recherche

La pharmacovigilance a une mission de prévention de la iatrogénie médicamenteuse en termes de santé publique. Elle initie et participe à des études épidémiologiques destinées à mieux évaluer le risque iatrogène, et ainsi à mieux cibler les actions de préventions.

III-4-Essais cliniques, recueil des effets adverses

Dans le développement d'un nouveau médicament, les essais cliniques ont pour but essentiel de démontrer son efficacité thérapeutique et sa bonne tolérance chez l'homme dans une indication précise. Ils se déroulent schématiquement en quatre phases.

III-4-1- Phase I

Il s'agit de la première fois ou le médicament potentiel est administré à l'homme. La phase I ne peut débuter qu'après la réalisation d'études chez l'animal (prérequis) de :

- pharmacodynamie** (étude de l'activité des médicaments).
- pharmacocinétique.**
- toxicologie.**

Cette phase constitue la recherche préclinique. En règle générale il n'y a pas dans cette phase de bénéfice individuel direct au sens de la loi Huriet.

III-4-1-1-Objectifs

Il faut déterminer les conditions de sécurité d'administration du médicament chez l'homme, en faisant :

- des études de tolérance clinique et biologique chez l'homme : **recherche de la dose maximale tolérée** (les effets atteignent un seuil au-delà duquel il faut soit modifier le traitement, soit administrer les médicaments complémentaires).
- des études de caractéristiques pharmacocinétiques chez l'homme : **calcul des principaux paramètres pharmacocinétiques.**
- des études pharmacologiques (par des méthodes non invasives) : **recherche de la dose minimale active** (voir ce qui est le plus efficace avec le moins de produit possible).

III-4-1-2-Méthodologie

Elle s'organise :

- chez des volontaires « sains » (ou, pour des médicaments trop toxiques comme les anticancéreux, chez des patients).
- sur un petit groupe de sujet (quelques dizaines).
- dans un service ayant reçu l'habilitation du ministère de la santé.
- par l'administration d'une dose unique déterminé en fonction des résultats pharmacologie et de toxicologie anormale, la plus faible possible progression de dose jusqu'à la dose maximale

tolérée (mesures de paramètres cliniques et biologiques). L'administration de dose est réitérée ensuite pour étudier les variations possible sur la pharmacocinétique et la tolérance.

III-4-2-Phase II

La phase II est souvent sans bénéfice individuel direct.

III-4-2-1-Objectifs

Cette phase a pour but de :

- déterminer des conditions d'efficacité thérapeutique.
- mettre en évidence l'(les) effet (s) thérapeutiques (s).
- déterminer la relation dose-effet (recherche de l'efficacité entre la dose maximale tolérée et la dose maximale active et éventuellement la relation concentration circulante-effet).
- déterminer la (ou les) posologie (s) au moins celle utilisable dans la phase III.
- détecter les effets indésirables à court terme.
- poursuivre les études pharmacocinétique.

III-4-2-2-Méthodologie

La phase II s'organise chez les patients hospitalisés (mais pas toujours dans un but thérapeutique comme par exemple dans les études pharmacocinétiques).

Le groupe doit être homogène, en nombre variable mais assez limité, pendant une durée déterminée, le plus souvent, cet essai est contrôlé *versus* un placebo (agent dépourvu d'efficacité thérapeutique, mais aussi peut agir par un mécanisme psychologique si le sujet pense recevoir un traitement actif).

III-4-3-Phase III

III-4-3-1-Objectif

Cette phase a pour but :

- déterminer des conditions d'utilisation clinique du futur médicament.
- confirmer l'efficacité thérapeutique et la tolérance.
- évaluer le rapport bénéfice/risque.
- obtenir les renseignements pour un prescripteur, condition de surveillance du traitement, caractéristiques de patient qui impose un ajustement posologique, durée du traitement, modalité d'arrêt, profil de patient répondeur, interactions médicamenteuses, modalités optimales d'utilisation.

III-4-3-2-Méthodologie

Elle implique différents critères :

- durée peut être longue.
- essai contrôlé ou comparatif, comparaison à un médicament de référence si possible ou sinon à un placebo.
- critère d'efficacité clinique (pas de critère intermédiaire).
- amélioration de la qualité de vie.

III-4-4-Phase IV**III-4-4-1-Objectifs**

Cette phase a pour but de :

- mesurer l'efficacité et la tolérance à plus long terme.
- détecter les interactions médicamenteuses.
- mettre en évidence des effets indiscernables rares.
- affiner la connaissance et la fréquence des effets indésirables.
- évaluer la stratégie du traitement.
- adapter la posologie dans des situations particulières non encore envisagées.

C'est à stade qu'intervient la pharmacovigilance dans le but est de s'assurer de l'absence d'effet nocifs graves ou méconnus du médicament après sa mise sur le marché.

III-4-4-2-Méthodologie

Cela nécessite souvent un très grand nombre de patients non homogène et sur un temps long.

III-5-Interactions médicamenteuses significatives au plan clinique

La significativité au plan clinique était admise lorsqu'apparaissaient, dans les conditions thérapeutiques usuelles :

- des effets indésirables plus fréquents ou plus intenses (par exemple : augmentation de la somnolence ou de troubles neurologiques induits par anti-épileptique, augmentation de la toxicité médullaire...)
- une diminution de l'effet bénéfique attendu (par exemple : diminution de l'effet d'un anti-épileptique en cas d'association à un stimulant enzymatique) ;
- une augmentation de l'effet thérapeutique parfois bénéfique mais pouvant aussi engendrer un risque (par exemple : risque d'hypoglycémie, d'hypocoagulabilité...)

- la survenue d'un effet n'existant avec aucun des deux médicaments associés (par exemple : complexe caustique en cas d'association d'antiseptiques mercuriels et iodés).

Cette significativité au plan clinique aboutit en résumé à une modification des symptômes ou à une modification évidente de l'effet attendu. Le prescripteur doit modifier son traitement.

III-6-Du bon usage des ordonnances : recherche sur bases de données

III-6-1-Base de donnée public des médicaments :

Elle permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les deux dernières années en France.

Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé.

III-6-2-Dictionnaire Vidal des médicaments :

Depuis 1914, le dictionnaire VIDAL a été édité, il répertorie les différents médicaments, il existe deux mises à jour par an. Depuis 1995, le VIDAL a adopté un nouveau plan de monographies qui respecte le plan européen.

Ce dictionnaire est organisé en sections :

- Section bleue (les DCI par ordre alphabétique) ;
- Section jaune (les médicaments classés par famille) ;
- Section blanche (les marques par ordre alphabétique) ;
- Section saumon (produits de soins, d'hygiène et de santé) ;
- Section verte (répertoire des entreprises du médicament accompagné de répertoire de leurs spécialités).

III-6-3-Base Claude Bernard :

Elle correspond à une base de données électronique intégrée aux logiciels des professions de santé. Son but est d'assurer la sécurité des prescriptions.

Les produits sont classés par nom, indication, classe thérapeutique, composants (principes actifs et excipients), et laboratoires. Cette base de données est gérée par la société RESIP (Recherches et études en système informatique professionnel), indépendante des laboratoires.

III-6-4-Thériaque :

La base de données du CNHIM (Centre national hospitalier d'information sur le médicament) permet des recherches multicritères sur les médicaments, et l'analyse d'ordonnances à la recherche d'interactions ou d'incompatibilités. Une alternative au site VidalPro. L'objectif de cette base est d'obtenir une liste de spécialités, de substances actives ou de classes pharmacothérapeutiques ou chimiques, puis les fiches d'informations complètes sur les spécialités, substances ou classes sélectionnées. Recherche par médicaments, par multicritères, dans les médicaments génériques, dans les médicaments à statuts particuliers.

III-6-5-Thesorimed :

Thesorimed® est une base de donnée des médicaments commercialisés en France, non financée par les industriels de la pharmacie. Son accès est libre, et les médicaments sont classés par ordre alphabétique selon différents protocoles :

- anatomique, thérapeutique et chimique ;
- par le classement international des maladies ;
- Par la classification de l'*European Pharmaceutical Marketing Research Association*.

Enfin une entrée professionnelle est aussi présente. La partie libre accès donne peu d'informations qui sont proches des notices des spécialités. En revanche, la partie professionnelle est intéressante pour la recherche d'un médicament.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

François Anselme Jaumes. Essai de pharmacologie thérapeutique générale, volume 1, The British Library, **1847**.

Mohamed Ben Amar, Louis Léonard. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, PUM, **2002**.

Antoine Pierre Athanase Rabuteau. Éléments de Thérapeutique et de Pharmacologie, Edition Librairie Lauwereyns, **1872**.

Maurice Moulin, Antoine Coquerel. Pharmacologie, Abrégés : Connaissances et pratique, Masson, **2002**.

M. Camboulives. Manuel pratique de thérapeutique de matière médicale de pharmacologie et de l'art de formuler, Librairie F. Savy, **1880**.

Jean-Marc Aiache, André-Paul Carnat, Pascal Coudert, Jean-Claude Teulade. Sources actuelles et futures du médicament - Chimie du médicament (Cours + QCM), Masson, **2012**.

Vandamme Rival, Pabst Heitz. Initiation à la connaissance du médicament. Lavoisier, **2010**.

Wladimir Bulgar, Source iconographique Couverture : Science Photo Library via Getty Images. Le guide des médicaments, (www.medibooks.info) **2020**. ISBN 978-2-7650-5163-3.

Gazengel Jean-Marie, Orecchioni Anne-Marie. Le préparateur en pharmacie-Guide théorique et pratique, 2^{ème} édition, Lavoisier, **2013**.

Léon Perlemuter. Les nouveaux cahiers de l'infirmière - Pour les soins infirmiers : Anatomie et physiologie. Masson, **2006**.

Michel vaubourdolle. Médicaments, Pharmacie-biologie, concours de l'internat, formation continue, Le moniteur internat, 3^{ème} édition, tome 4, **2007**.

Patricia Fischer, Edouard Ghanassia, Marie-Caroline Baraut. Endocrinologie Diabetologie Nutrition, 9^{ème} édition. Editions Vernazobres-Grego, **2017**.

[http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio_2_an_13_respiratoire - 1mecanique_ventilatoire_benammar.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio_2_an_13_respiratoire_-_1mecanique_ventilatoire_benammar.pdf)

Pierre Kamina. Anatomie clinique, 2^{ème} édition, tome 4, système endocrine, organe urinaire et génitaux, pelvis, coupes du tronc, Edition Maloine, **2014**.

Pierre Housset, Antonin Levy, Céline Estournet. Néphrologie. Cahier des ECN, Masson SAS, 2010.

Collège des ophtalmologistes universitaires de France Ophtalmologie 4^{ème} édition, Masson SAS, 2017.

Allan Benarous, Tich Ludovic LE. Ophtalmologie, Edition VG, 2018.

Brigitte herlin, Martinefontaine, Ariane Valérie-Faure, Pascal Jolliet. Pharmacologie, Nouveaux cahiers de l'infirmière, 3^{ème} Edition, Masson, 2007.

Denis Brossard, Christine Charrueau, Jean-Claude Chaumeil, Sylvie Crauste-Manciet, Alain Le Hir. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 10^{ème} édition, Health Sciences, 2016.

Jean-Marc Aiache, Eric Beyssac, Jean-Michel Cardot, Valérie Hoffart, Robert Renoux. Initiation à la connaissance du médicament, Abrégés. Pharma 1, Masson, 2008.

Thibaut Caruba, Emmanuel Jaccoulet. Pharmacologie et thérapeutiques : UE 2.11. Semestres 1,3 et 5, Health Sciences, 2015.

Annie-Pierre Jonville-Béra, Thierry Vial. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque, Masson 2012.

Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat, Karin Latry, Françoise Haramburu, Ghada Miremont-Salame, Karine Tittier. Pharmacologie générale . Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. édition 2006.

Suzanne C Smeltzer. Lillian Sholtis Brunner, Suzanne Smeltzer, Brenda Bare, Doris Smith Suddarth. Soins infirmiers en médecine et chirurgie 2 : Fonctions respiratoire, cardiovasculaire et hématologique, volume 2, De Boeck Supérieur, 2011.

Suzanne C Smeltzer. Lillian Sholtis Brunner, Brenda Bare, Suzanne Smeltzer, Doris Smith Suddarth. Soins infirmiers en médecine et chirurgie 3: Fonctions digestive, métabolique et endocrinienne. Volume 3 de Soins infirmiers en médecine et en chirurgie, De Boeck Supérieur, 2011.

Suzanne C Smeltzer. Lillian Sholtis Brunner, Brenda Bare, Suzanne Smeltzer, Doris Smith Suddarth. Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4 : Fonctions rénale et reproductrice Volume 4 de Soins infirmiers en médecine et en chirurgie, De Boeck Supérieur, 2011.

Gilles Bouvenot, Charles Caulin. Guide du bon usage du médicament, Lavoisier, **2011**.

François Pebret. Dictionnaire de pharmacologie générale : suivi de Dictionnaire de statistique médicale, Heures de France, **2004**.

Jonh Libbey Eurotext. La pharmacovigilance, Ateliers nationaux de pharmacovigilance, Agence du médicament, Syndicat national de l'industrie pharmaceutique, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, **1998**.

Guide national de pharmacovigilance, (<https://www.dirpharm.net/images/sampledata/pdf>), **2010**.

B. Lebrun-Vignes. La pharmacovigilance en 2004 : pour qui, pourquoi, comment ? Pharmacovigilance in 2004: why and how ? La revue de médecine interne 25, 487–489, **2004**.

J.-L. Montastruc. De la pharmacovigilance à la pharmacoépidémiologie et aux plans de gestion des risques. From pharmacovigilance to pharmacoepidemiology and risk coordination, La Revue de médecine interne 30S, S281–S290, **2009**.

Pascal Coudert, Jean-Michel Cardot, Jean-Marc Aiache, Yahia Cherrah. UE 6 – Initiation à la connaissance du médicament – QCM, Masson, **2011**.

Roland Barret. Principes fondamentaux de chimie thérapeutique : Médicaments, propriétés physico-chimiques, prodrogues, pharmacophore. Collection Chimie, ISTE Group, **2018**.