Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira

Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées

Département de Génie des Procédés

***Master I :* Génie Pharmaceutique**

***MODULE :***

***CONCEPTION DES FORMES GALENIQUES ET SOURCES PHARMACOTHERAPEUTIQUES***

***Réalisé par :***

***Dr. CHETOUANI Asma***

**Généralités**

**Les formes Galéniques :**

**Les formes galéniques à usage parentéral**

**Les formes galéniques destinées à l’application cutanée**

**Les émulsions**

**La forme galénique destinée à la voie *per os* (les sirops)**

**Les classes thérapeutiques**

**Les Antalgiques**

**Les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS**

**Les antibiotiques**

**Pharmacologie**

**Pharmacocinétique : Devenir de médicament dans l’organisme**

**La** **pharmacodynamie**

**Généralités**

**1. Définition de la pharmacie galénique** :

La pharmacie galénique est la «science et l’art de préparer, conserver et présenter les médicaments». C’est une science qui s’intéresse aux propriétés physicochimiques des principes actifs et des excipients de façon à ce qu’ils soient compatibles, aux propriétés des matériaux utilisés pour le conditionnement primaire du médicament.

Le nom de pharmacie galénique lui vient de Galien, médecin grec qui est considéré comme le père de la pharmacie galénique.

**2. Définition d’un médicament :**

On entend par médicament toute substance ou composition présenté comme possédant des propriétés préventives ou curatives a l’égard des diverses maladies, ainsi que tout produit peuvent être administré à l’homme ou à l’animal en vu d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Le médicament est destiné à soigner, soulager, prévenir et guérir la maladie.

**3. Origines des substances médicamenteuses**

Médicament d'origine végétale: phytothérapie, aromathérapie, médicament à base de plantes

Médicament d'origine animale: enzymothérapie, opothérapie (médicament à base d'organe), médicament dérivés du sang.

Médicaments issus de biotechnologie: les vaccins, l'antibiothérapie, autres.

Médicaments issus de synthèse chimique: les grandes familles thérapeutiques (par exemple : pénicilline).

**4. Classe des médicaments**

**Médicaments officinaux et magistraux :** On peut caractériser deux catégories :

* **Médicaments magistraux :** Les médicaments fabriqués temporairement à l’officine du pharmacien suivant l’ordonnance d’un médecin qui en précise la formule détaillées.
* **Médicaments officinaux :** Les médicaments préparés ou délivrés par le pharmacien (dans l’officine), ainsi que certains produits fabriqués par les industriels mais fournis en vrac ou conditionnées par ce dernier. L’étiquetage de ces produits doit suivre une certaine réglementation par exemple, porter obligatoirement le nom et l’adresse du pharmacien mais aucune indication thérapeutique.

**5. Formule galénique**

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et en quantité les différents éléments qui entrent dans sa constitution.

La formule galénique la mieux adaptée sera le compromis entre :

* La meilleure efficacité thérapeutique
* La meilleure tolérance clinique
* La meilleure observance
* Le plus faible coût de traitement

**6. Composition**

* Principe actif (PA), seul ou associé, qui est le support de l’activité thérapeutique.
* Excipient ou adjuvant, neutre, dépourvu d’activité thérapeutique, destinés à faciliter la fabrication, l’administration, la biodisponibilité et la conservation du médicament.
* Liants, lubrifiants, délitant (fabrication)
* Colorants (aspect et identification)
* Édulcorants et aromatisants (goût)

- Conservateurs

**7. Les différentes formes galéniques**

* - Injectables
* - Sirops
* - Vaccins
* - Médicaments antiviraux
* - Les formes pâteuses
* - Les émulsions
* - Les suspensions
* - Les comprimés
* - Les gels ..etc.

**Références :**

* Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
* Allo, O., Blanc, P., & Dalmasso, M. A. (2005). *Pharmacie galénique BP*. Wolters Kluwer France.
* Aiache, J. M., & Beyssac, E. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament*. Elsevier Masson.
* Wehrlé, P. (2007). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.

**Les formes galéniques à usage parentéral**

**1. Préparations injectables**

**Définition**

D’après la *Pharmacopée,* il ya deux définitions.

Les produits à usage parentéral sont des produits stériles destinés à être injectés ou implantés dans le corps humain ou animal. Ces médicaments se présentent sous quatre formes pharmaceutiques :

* Préparations injectables
* Préparations injectables pour perfusion : ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, exemptes de substances pyrogènes, stériles et normalement rendues en général isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.
* Préparations à diluer pour usage parentéral : ce sont des solutions concentrées et stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées dans un liquide approprié avant l’administration.
* Poudres pour préparations injectables : ce sont des substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs. Elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d’un liquide approprié et stérile, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme.

Les préparations injectables proprement dites sont constituées par des solutions, des suspensions ou des émulsions stériles présentées dans des récipients clos et transparents et destinées à être introduites dans l’organisme en général par voie transcutanée.

**Intérêts :**

|  |  |
| --- | --- |
| **Avantages** | **Inconvénients** |
| - Nombreuses voies d’accès | - Douleur au point d’injection |
| - Rapidité d’action | - Risque d’infection |
| - Pas de dégradation des PA par le tube digestif | - Nécessite du personnel compétent |
| - Suppression des effets secondaires sur le tractus digestif | - Nécessite du matériel stérile |
| - Activité locale ou générale |  |
| - Possibilité d’administration de produits inactifs *per* os |  |
| - Utilisable chez les comateux |  |
| - Bonne conservation |  |
| - Absorption totale de la dose |  |
| - Dosage précis |  |

**Propriétés :**

**Les préparations doivent respecter un certain nombre de critères :**

La stérilité, l’apyrogénie, l’isotonie, la neutralité du pH, la limpidité, l’absence de douleur au point d’injection.

* **Critères d’innocuité**

**La stérilité :**

Ces préparations sont délivrées stériles donc dépourvue de micro-organismes vivants (à l’exception des vaccins vivants atténués).

Il existe différentes méthodes de stérilisation : action de la chaleur humide (autoclave), radiations ionisantes, filtration stérilisante. Les préparations doivent être exemptes de particules visibles à l’œil nu. La présence de particules est due à un défaut de fabrication qui peut avoir plusieurs origines :

* Particule de verre provenant de la desquamation de l’intérieur de l’ampoule ;
* Particule de charbon provenant d’un filtre de charbon actif ;
* Filaments qui sont d’origine bactérienne, etc.

Si une particule est administrée par IM, SC, elle s’enkyste, entraînant une sensibilité au toucher. Par voie intraveineuse, la particule part dans la circulation et bouche un capillaire. Il peut alors se produire une embolie locale qui peut se déplacer au niveau pulmonaire pouvant aboutir à la mort.

**L’apyrogénie :**

Des substances sont pyrogènes si, après leur injection, elles augmentent la température corporelle. Ce sont des particules inertes contenues dans les préparations qui provoquent un choc thermique, des tremblements et des sueurs, pouvant aller jusqu’à la mort. Il s’agit de métabolites bactériens, de bactéries mortes [surtout Gram (-)] ou de fragments de parois bactériennes qui ne sont pas retenues par filtration. Pour éviter ces problèmes, il faut prendre des précautions :

* L’eau distillée doit être utilisée juste après sa fabrication, sinon elle doit être stérilisée et contenue dans des récipients bouchés stériles ;
* Les matières premières doivent être pures, avoir une propreté bactériologique suffisante pour éviter l’apport de substances pyrogènes ;
* L’appareillage de fabrication doit être propre, stérilisé avant l’emploi.
* **Critères de tolérance**

**La neutralité :**

C’est un facteur important car il conditionne :

* La tolérance vis-à-vis de l’injection sachant que le pH des préparations injectables est voisin du pH physiologique : l’injection est peu douloureuse ;
* La stabilité du PA (certains sont stables en milieu acide comme l’insuline) ;
* L’activité thérapeutique du médicament.

Le pH physiologique est compris entre 7,35 et 7,40. Lors de l’injection d’une préparation acide, la douleur est vive mais fugace, si la solution est alcaline, la douleur est sourde mais plus longue.

Il est possible d’injecter par voie intraveineuse des préparations dont le pH est différent de celui du sang grâce au fort pouvoir tampon de ce milieu particulier.

**La limpidité**

La *Pharmacopée* indique que toutes les solutions examinées dans des conditions appropriées doivent être pauvres de particules en suspension.

Le contrôle se fait à 100% et s’étend sur tous les récipients contenant la solution injectable. Le conditionnement doit être transparent et si possible incolore ; l’examen se fait à l’œil nu. Les récipients sont agités sur fond noir et sous une lumière blanche. Les particules doivent avoir un diamètre > à 100 m. Actuellement le contrôle se fait mécaniquement à l’aide d’un compteur à particules.

**L’isotonie**

Les préparations injectables doivent être isotoniques c'est-à-dire qu’elles doivent posséder la même pression osmotique que le sang.

**L’absence de douleur au point d’injection**

L’injection doit être la plus indolore possible. S’il y a une douleur, elle est d’abord psychologique, mais elle peut être due à la viscosité du solvant ou à l’irritation propre au principe actif. Dans certaines préparations, il y a adjonction d’anesthésiques locaux.

**Préparation :**

* **Le contenu**

**Les solvants :** en général, l’eau pour préparation injectable ou eau PPI est le solvant le plus usité. Cette eau est obtenue par distillation et doit répondre à un nombre précis d’essais de pureté. Des solvants non aqueux sont aussi employés comme les liquides organiques (alcools, glycol, polyols, esters de ces alcools, etc), les huiles végétales (neutralisées et stérilisées telle l’huile d’olive), etc.

**Les principes actifs :** la majorité est constituée de solutions ou de suspensions. Lorsque les PA sont sensibles aux solvants, ils sont présentés sous forme de poudre. Quelle que soit la forme, ils doivent présenter une grande pureté et être capables de supporter la technique de stérilisation.

**Les adjuvants :** ce sont des solubilisants (benzoate de sodium, etc.), des adjuvants de neutralisation (acide citrique, citrate trisodique, etc), d’isotonie (glucose, chlorure de sodium), des anesthésiques locaux.

* **Les récipients**

Ils sont définis par la *Pharmacopée* comme étant des enceintes hermétiques et inertes dans lesquelles la préparation est conservée stérilement, sans altération et sans modification. En général, ils sont constitués de verre (la *Pharmacopée* détermine trois types de verre réservés à cet usage), parfois en matière plastique, en PVC ou en EVA (Ethyl vinyl acétate), rarement en élastomère.

Il existe différents types de récipients :

* Les **ampoules en verre** selon trois formes : à deux pointes, bouteille à une pointe, bouteille à col large.
* Les **flacons en verre,** ayant une capacité de 5 ml à 1 litre, obturés d’un bouchon de caoutchouc appliqué sur le col avec une bague d’aluminium recouverte d’une capsule de protection. Le prélèvement se fait en transperçant avec une aiguille.
* Les **poches en matière plastique** pour les perfusions. Elles sont munies d’un filtre pour assurer une absence totale de particules avant l’injection, elles contiennent du sang, du plasma, etc.
* Les **seringues préremplies en matière plastique.** Elles contiennent des vaccins, des héparines de bas poids moléculaire.
* **Le remplissage**

Il peut se faire **collectivement** par dépression, pour les ampoules à pointes fines. Les ampoules sont introduites à la pression atmosphérique, pointe ouverte dans le liquide, puis mises sous vide (l’air contenu dans l’ampoule est évacué). Le vide est ensuite rompu ; l’ampoule se remplit puis elle est soudée à la flamme.

Ou **unitairement** pour les ampoules bouteilles à col large. Les ampoules vides et ouvertes se remplissent. Il s’ensuit une purge à l’azote puis un soudage des ampoules à la flamme.

**Contrôle :**

Les critères d’innocuité et de tolérance doivent être contrôlés :

* L’étanchéité des ampoules est vérifiée par trempage dans une solution colorée.
* La limpidité est controlée à l’œil nu par un personnel compétent ou par des appareils compteurs de particules.
* La stérilité est testée par ensemencement sur un milieu de culture, pendant un jour, voire une semaine. L’absence de développements microbiens et fongiques doit être constatée.
* L’apyrogénie se vérifie sur des lapins (après injection dans l’oreille, la température est surveillée).
* **Exemples**
* Soluté injectable isotonique de chlorure de sodium à 9 ‰ (sérum physiologique).
* Soluté injectable hypertonique de chlorure de sodium à 10 % ; c’est une solution employée en cas de perte saline sans déshydratation.
* Soluté injectable hypertonique de glucose à 30% ; c’est un aliment énergétique cellulaire utilisé lors de coma hypoglycémique et dans certaines défaillances cardiaques.

**2. Les implants ou pellets**

Ce sont des préparations solides, stériles, d’une taille et d’une forme appropriée à l’implantation parentérale. Ils assurent la libération de substances actives sur une période étendue. Ils sont conditionnés individuellement dans des récipients stériles et sont constitués de polymères biodégradables qui permettent la libération progressive des PA. Ils sont implantés en sous-cutanée à l’aide d’un trocard dans la région pelvienne (*ZOLADEX, etc).*

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

**Références :**

* Wehrlé, P. (2007). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.
* Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
* Allo, O., Blanc, P., & Dalmasso, M. A. (2005). *Pharmacie galénique BP*. Wolters Kluwer France.
* Aiache, J. M., & Beyssac, E. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament*. Elsevier Masson.

**Les formes galéniques destinées à l’application cutanée**

**1. Différents facteurs à prendre en compte :**

* **Les facteurs cutanés**

La perméabilité cutanée est dépendante de plusieurs facteurs.

La pilosité joue un rôle au niveau des pommades lipophiles (solubles dans le sébum). En effet le système pilo-sébacé facilite la pénétration des PA.

Le corps possède des zones où le tissu cutané est plus épais (plante des pieds) et d’autres où il est plus fin (ventre).

Les facteurs individuels liés à la couleur de la peau (la peau noire a une excellence perméabilité).

Le pH cutané est d’environ 5. La peau peut subir des variations pathologiques (hypersudation) entrainant une évolution de l’étanchéité.

Les états pathologiques peuvent rompre l’imperméabilité de la peau saine (les eczémas et les peaux lésées favorisent la pénétration cutanée).

* **Les facteurs liés aux PA**

Un PA lipophile a une pénétration plus rapide qu’un PA hydrophile car la couche épidermique est lipophile. Un PA lipophile et volatile (telles les essences) a un facteur de pénétration plus conséquent que celui d’un PA lipophile. Le poids moléculaire du PA interfère : plus il est léger, plus la molécule est petite et plus la pénétration est facilitée.

L’ionisation moléculaire liée au pH ne permet pas la pénétration de la barrière cutanée.

* **Les facteurs liés aux excipients**

La pénétration est importante si le pouvoir surfactant et le HLB (balance hydrophile-lipophile) sont élevés ; elle est aussi fonction de la nature et l’origine de l’excipient.

Un excipient lipophile forme à la surface de la peau une couche hydrophobe qui empêche l’évaporation de l’eau ce qui entraine une augmentation du degré d’hydratation de la peau. Un excipient hydrophile n’empêche pas cette évaporation, il provoque donc une déshydratation. Il existe différents modes d’utilisation des formes galéniques :

Un étalement simple : pénétration quelconque

Un étalement plus une friction : elle favorise un double mécanisme. La friction facilite le reflux de la pommade et l’échauffement du système pilo-sébacé qui provoque une vasodilatation périphérique, un afflux sanguin donc une meilleure pénétration.

Une application épaisse dite occlusive : elle entraine un échauffement de la peau par ralentissement de la sudation, d’où une élevation de la température engendrant une vasodilatation. Parallèlement l’eau de la sueur ne pouvant s’évacuer librement hydrate la couche cornée. Ces deux phénomènes favorisent la pénétration.

Une application suivie d’un pansement : elle provoque un échauffement local donc une vasodilatation et une hydratation entrainant une bonne pénétration.

**2. Les pommades**

Ce sont des préparations de consistance semi-solide, destinées à être appliquées sur la peau ou sur les muqueuses. Elles sont constituées d’un excipient simple ou complexe dans lequel sont dispersées ou dissoutes une ou plusieurs substances médicamenteuses.

**Pommades lipophiles (hydrophobes)**

D’après la *Pharmacopée européenne*, ce sont des préparations qui ne peuvent normalement absorber qu’une petite quantité d’eau. Les excipients employés sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques et les cires.

Pommade à l’oxyde de zinc

- oxyde de zinc 10g

- Huile de vaseline 10g

- Vaseline 80g

Pommade adoucissante, protectrice, légèrement antiseptique.

**Pommade absorbant l’eau**

Elles ont le pouvoir d’absorber davantage d’eau tout en ayant des excipients pour pommades hydrophobes au sein desquels des émulsifiants sont incorporés tels que la lanoline, des alcools de la graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides et des acides gras.

**Pommade hydrophiles**

Ce sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l’eau. Ce sont des mélanges solides et liquides de macrogols. Elles renferment parfois des quantités appropriées d’eau.

Quand ces pommades renferment des résines elles prennent le nom d’**onguent**.

**Préparation**

Elle se fait en plusieurs étapes :

**Incorporation** des PA : lors de la fabrication d’une pommade, les excipients sont d’abords ramollis par un chauffage, ensuite les PA sont ajoutés progressivement. Le tout est mis dans des mélangeurs malaxeurs. Quand la dispersion est bonne, le chauffage est arrêté, la pommade reprend alors sa consistance. Selon la texture de la pommade, les accessoires pour mélanger sont différents. Le crochet est utilisé pour les pommades à viscosité élevée, alors que la palette est réservée aux pommades fluides. En cosmétologie, le fouet sert pour des produits fluides afin d’éviter tout risque d’incorporation d’air dans la pommade pouvant entraîner une instabilité par oxydation.

**Homogénéisation :**

Quand le PA est une poudre insoluble dans l’excipient, la préparation présente des grumeaux. Pour éviter ce problème, il faut employer des homogénéisateurs tricylindriques. La pommade est conditionnée par la suite dans des tubes de différentes natures.

**Contrôle :**

Il porte :

* Sur les matières premières.
* Sur les produis finis :
* L’homogénéité : des échantillons de pommade sont prélevés, les PA sont dosés. La teneur en PA du prélèvement doit être équivalente à la teneur globale du PA.
* La dureté : elle se détermine à l’aide d’un pénétromètre à cône ou pénétromètre de Mahler. L’appareil est décrit à la *Pharmacopée* ; il est constitué d’un cône de poids et de dimension bien déterminés **(figure 1).**
* Sur le pH.
* Sur l’activité.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

**Figure 1.** Pénétration de Mahler

Le cône est déposé à la surface de la pommade et pénètre plus ou moins selon la texture de la pommade. Si la pénétration est nulle, des poids sont ajoutés à des espaces réguliers. Ensuite le diamètre laissé par le cône est mesuré. En général, test pour pommades dures.

**3. Les crèmes dermiques**

Les crèmes dermiques sont des préparations de consistance molle contenant de fortes proportions d’eau ou d’huile. On distingue deux types de crèmes :

* **Crèmes hydrophobes**

La phase externe est lipophile. Ces crèmes contiennent des agents émulsifiants « eau dans huile » tels que la graisse de laine, les esters de sorbitanne, les monoglycérides.

* **Crèmes hydrophiles**

La phase externe est aqueuse. Ces crèmes renferment des agents émulsifiants « huile dans eau » tels que la triéthanolamine, les alcools gras sulfatés, les polysorbates (qui peuvent se combiner avec des agents émulsifiants « eau dans huile »).

**4. Les gels.**

Les gels sont des préparations composées d’agents gélifiants. On distingue deux types de gels

* **Gels hydrophobes**

Ils sont aussi appelés **oléogels**. Ils sont composés d’excipients lipophiles : huile de paraffine liquide associée à du polyéthylène (le plus souvent), huiles grasses gélifiées par de l’oxyde de zinc colloïdal ou des savons d’aluminium ou de zinc.

* **Gels hydrophiles**

Ils portent le nom d’**hydrogel.** Leurs excipients sont généralement de l’eau, du glycérol et du propylène-glycol gélifiés au moyen de substances gélifiantes appropriées telles que la gomme adragante, l’amidon, des dérivés de la cellulose, des silicates de magnésium d’aluminium ou des polymères carboxyvinyliques.

Les **glycérolés** sont des hydrogels réalisés à l’aide de glycérol, d’amidon et d’eau. Après un chauffage vigilant, ils forment une masse translucide.

La formule du glycérolé d’amidon est la suivante :

Amidon de blé pulvérisé 6,6g

Eau potable 6,6g

Glycérine 86,8g

**Références :**

* Charpentier, B., Hamon-Lorleac'h, F., Harlay, A., & Ridoux, L. (2008). *Guide du préparateur en pharmacie*. Elsevier Masson.
* Wehrlé, P. (2007). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.
* Gazengel, J. M., & Orecchioni, A. M. (1999). Le préparateur en pharmacie.*Guide théorique et pratique. 2ème*.
* Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
* Allo, O., Blanc, P., & Dalmasso, M. A. (2005). *Pharmacie galénique BP*. Wolters Kluwer France.
* Aiache, J. M., & Beyssac, E. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament*. Elsevier Masson.

**Les émulsions**

**Définition (*Pharmacopée française Xe édition)***

Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipients. Elles sont constituées par la dispersion d’un liquide dans un autre liquide non miscible.

Les émulsions sont constituées de deux phases, chacune d’elles peut contenir un ou plusieurs principes actifs et diverses substances auxiliaires (antimicrobiens, conservateurs, épaississants, des colorants, etc). Celles destinées à la voie orale sont additionnées d’édulcorant et d’aromatisants.

|  |  |
| --- | --- |
| Phase dispersée | **Phase dispersante** |
| Phase discontinue= phase interne  (ce sont de fines gouttelettes) | Phase continue=phase externe |

**Les orientations des émulsions**

Emulsion de type aqueux :

* La phase dispersée est huileuse ;
* La phase dispersante est aqueuse

Ce type d’émulsion est dit «**Lipophile dans hydrophile**» (huile dans eau) L/H.

Emulsion de type huileux

* La phase dispersée est aqueuse;
* La phase dispersante est huileuse

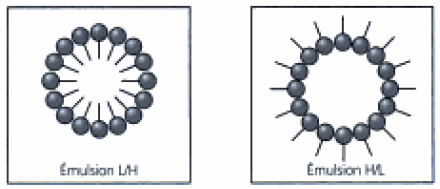
Ce type d’émulsion est dit «**hydrophile dans lipophile»** (eau dans huile) H/L.

Emulsions multiples

* «Eau dans huile dans eau» ou H/L/H
* «Huile dans eau dans huile» ou L/H/L

**Avantages et inconvénients**

Par leurs deux phases, les émulsions ont à la fois un critère lipophile et hydrophile.

****

**Figure 1.** Les différents types d’émulsion

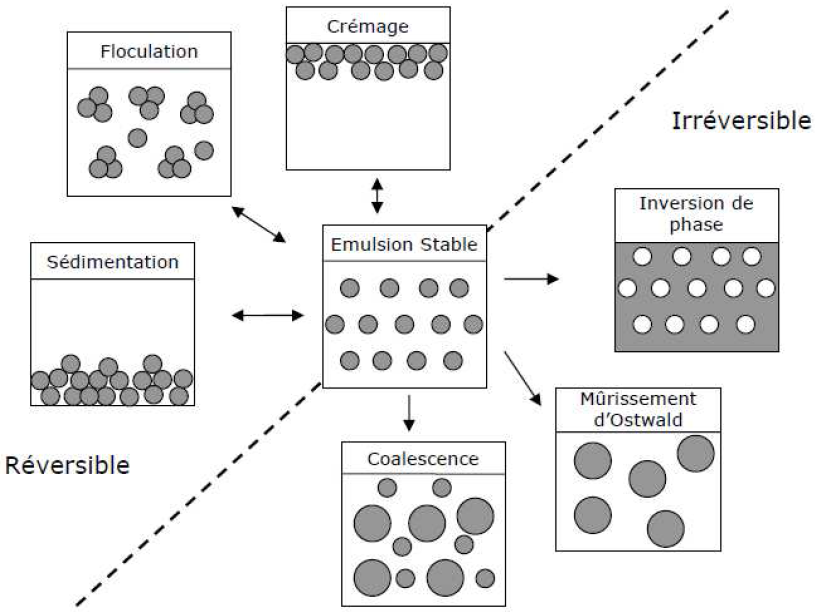
**Avantages et inconvénients des émulsions H/L (émulsion de type huileux)**

* Elles ont une bonne tolérance ;
* Elles ont un fort pouvoir pénétrant, grâce aux substances auxiliaires (les agents de surface mouillants et les émulsionnants) ;
* Elles sont lavables à l’eau.

**Instabilité des émulsions**

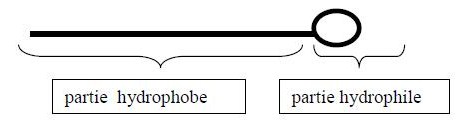
Le mélange de deux liquides est rarement stable. Les globules de la phase dispersée ont tendance à se réunir spontanément. Il existe quatre types d’instabilité (**tableau 1**).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 1. Instabilité des émulsions | | | |
| Le crémage | **La floculation** | **La coalescence** | **L’inversion de phase** |
| La phase dispersée se ressemble   * Soit à la surface de la phase dispersante, c’est le crémage proprement dit ; * Soit au fond de la phase dispersante, c’est la sédimentation   Ce phénomène est *réversible* | C’est l’agrégation de la phase dispersée au sein de la phase dispersante.  Ce phénomène est *réversible*. | C’est la fusion totale des agrégats (les agrégats perdent leur individualité pour donner un seul et même globule).  C’est un phénomène *irréversible*. | La phase dispersante devient la phase dispersée et inversement. Elle peut être réalisée par agitation vigoureuse. |



Pour augmenter la stabilité des émulsions, des émulsionnants sont ajoutés ; ils sont de deux sortes.

1. Les **agents de surface** sont des molécules dites amphiphiles, car elles renferment un pôle lipophile et un pôle hydrophile. Cette double polarité leur confère des propriétés tensio-actives c'est-à-dire qu’ils diminuent la tension interfaciale. L’émulsion est stabilisée grâce à cette diminution de tension qui existe entre la surface des globules et la phase continue.



**Figure 2.** Schéma d’un agent de surface

Entre deux phases non miscibles, les agents tensioactifs se placent à l’interface où ils s’orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans la phase aqueuse et la partie lipophile dans la phase huileuse : il se forme un film interfacial.

Si l’émulsion est de type L/H, le film interfacial d’agents de surface se fait autour des globules d’huile.

1. Les **épaississants** sont des substances qui sont ajoutées dans la phase dispersante pour augmenter la viscosité rendant l’émulsion stable. La phase lipophile dispersante est enrichie de cire, d’alcools gras ou d’acides gras ; la phase hydrophile dispersante est adjointe de dérivés de la cellulose ou de gomme.

**Notion d’HBL**

Pour réaliser une émulsion, il faut tenir compte du type d’émulsion désiré et des substances qui la composent. L’échelle HLB (en français, balance hydrophile-lipophile) classe différents surfactifs en fonction de l’importance de leur partie hydrophile par rapport à celle de leur partie lipophile. La valeur HLB d’un surfactif est une fonction directe de l’importance de sa partie hydrophile. La stabilité d’une émulsion dépend donc de trois facteurs principaux :

Emulsion= eau+huile+surfactant

L’échelle est graduée de 1 à 20. Tous les surfactifs, dont le HLB est inférieur à 8, orientent l’émulsion dans le sens H/L ; ils sont donc plus lipophiles qu’hydrophiles. Par conséquent, tous ceux, dont le HLB est supérieur à 8, orientent l’émulsion dans le sens L/H et leur fraction hydrophile est dominante (**tableau 2**).

|  |  |
| --- | --- |
| Tableau 2. Exemple d’émulsions H/L et L/H | |
| HLB < 8  (Emulsifs H/L) | **HLB > 8**  **(Emulsifs L/H)** |
| Argowas 2,6 | Span 20 8,6 |
| Span 80 4,3 | Stéarate *AE* 10 |
| Span 60 4,7 | Tween 60 15 |
| Labrafils 5 à 6 | Alcool cétylique 15 |
| Span 40 6,7 | Tween 80 15 |
|  | Tween 60 15,6 |
|  | Tween 20 16,7 |

Lorsqu’il y a un mélange de deux surfactifs de HLB différents, il faut calculer le HLB moyen en tenant compte des proportions respectives des surfactifs.

|  |
| --- |
| **HLBm = x HLBL + (1-x) HLBH** |

**HLBm :** HLB du mélange surfactifs

**x :** Proportion de surfactif lipophile

**HLBl :** HLB du surfactif lipophile

**HLBH :** HLB du surfactif hydrophile

Exemple :

20% de Tween 80 + 80% de Span 80

HLB moyen = 20 % (15) + 80% (4,3) = 6,44

Ce mélange est favorable à une émulsion H/L.

Soit la liste des excipients et spécialités suivante (**tableau 3**).

|  |  |
| --- | --- |
| Tableau 3. Liste des excipients et spécialités des émulsions | |
| Huile dans eau (L/H) | **Eau dans huile (H/L)** |
| Aquabase | SVR Cold cream |
| Biobase | SVR crème hydratante |
| *Dermagor* crème | SVR émulsion |
| Ictyane | Dermocuivre |
| kéfrane | Dermagor cold cream |
| Lanacire | Hydranorme |
| Physiane | hydrocérine |
| xéroderm |  |

**Préparation**

**A l’officine**

La phase aqueuse constituée d’eau ou d’une solution aqueuse et de tous les constituants hydrophiles dissous est portée au bain-marie. La phase huileuse constituée de tous les constituants lipophiles, est postée à la même température que la phase aqueuse. Puis la phase continue est disposée dans un mortier tiédi de taille haute et la phase discontinue est versée. Il est indispensable d’agiter modérément et continuellement l’ensemble jusqu’à un refroidissement total du mélange.

Si des constituants sont thermosensibles, ils sont rajoutés au cours du refroidissement après les mélanges des deux phases (ichtyol, adrénaline, novocaïne, etc.).

**En industrie**

Le mélange est réalisé à l’aide d’agitateurs rotatifs (agitateurs à hélice, à pales ou à turbine). Les émulsions ainsi réalisées doivent être homogénéisées (moulin colloïdal ou homogénéisation à filière).

**Contrôles**

* Vérification de l’homogénéité macroscopique et microscopique.
* Détermination du sens de l’émulsion :
* Par dilution : dans un bécher, l’émulsion est placée avec une certaine quantité d’eau. Après agitation, l’émulsion est étudiée. Si l’émulsion se dilue (homogène), la phase continue est aqueuse de type L/H. Si l’eau se sépare de l’émulsion, la phase discontinue est aqueuse de type H/L.
* Par des colorants : Cette méthode consiste à ajouter à l’émulsion soit un colorant hydrosoluble tel que le bleu de méthylène, soit un colorant liposoluble tel que le rouge Soudan puis à observer la diffusion du colorant dans la préparation.

Dans une émulsion L/H, c’est le colorant hydrosoluble qui diffuse le plus rapidement.

* Mesure de la viscosité ou de la dureté.
* Mesure du pH.
* Essais de stabilité des émulsions :
* Stabilité à la centrifugation : L’étude de la stabilité à la centrifugation est effectuée en soumettant l’émulsion à des accélérations relativement élevées (de l’ordre de 3000g) ;
* Stabilité à la chaleur et au froid : L’émulsion est placée dans une étuve portée à des températures variables pendant un temps déterminé (4 à 6 semaines) et à intervalles de temps donnés, l’émulsion est contrôlée : aspect macroscopique, taille des particules, viscosité et sens de l’émulsion.

**Références :**

* Charpentier, B., Hamon-Lorleac'h, F., Harlay, A., & Ridoux, L. (2008). *Guide du préparateur en pharmacie*. Elsevier Masson.
* Wehrlé, P. (2007). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.
* Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
* Allo, O., Blanc, P., & Dalmasso, M. A. (2005). *Pharmacie galénique BP*. Wolters Kluwer France.
* Aiache, J. M., & Beyssac, E. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament*. Elsevier Masson.

**La forme galénique destinée à la voie *per os* (les sirops)**

***1. Définition :***

Les sirops  sont des préparations aqueuses de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Elles sont réalisées par dissolution d'une forte proportion de sucre additionnée de PA ou par mélange d'un sirop simple avec un liquide médicamenteux. La proportion de sucre est de 2/3 de la masse du sirop sachant que la pharmacopée appelle un soluté sirop avec une concentration de 45% de sucre.

***2. Les déférents types des sirops :***

***2.1. Les sirops naturels :***

Les remèdes de grand-mère comme les infusions, les pommades, les médicaments sont utilisés depuis de nombreuses années. Aujourd'hui, ils sont même devenus à la mode pour deux bonnes raisons :

* la première, c'est le plaisir de les faire soi-même ou en famille car ils ont une préparation simple, efficace et ne demande que des produits naturels comme les plantes ou les aliments (citron, miel...).
* la seconde, ils sont écologiques et économiques, ce qui est bien pour des personnes ou familles en difficultés.

Les sirops naturels sont des remèdes de grand-mère. Ils peuvent contenir des plantes médicinales comme le thym, l'eucalyptus, le plantain, la mauve... Mais, ils sont aussi faits avec des aliments comme le réglisse, l'oignon, l'ail et d'autres aliments encore. Ils sont réalisés à froid par macération, c'est à dire qu'on laisse tremper le solide pendant une ou deux heures dans un liquide appelé solvant pour en extraire ses effets et son parfum. On peut en fabriquer à chaud par décoction pour les plantes médicinales. En effet, on laisse la plante dans de l'eau bouillante quelques heures pour en dégager ses vertus et son parfum. Pour conserver un sirop maison, on lui ajoute du sucre et on le garde au frais. Le temps de conservation dépend du sirop, par exemple un sirop de miel doit être utilisé dans les 24 heures. En revanche, le sirop à base de plantes médicinales peut se conserver six mois.

Les sirops naturels sont le plus souvent utilisés pour les maladies grippales (bronchite) ou pour leurs symptômes (toux, refroidissement) mais aussi pour des insomnies et des infections de la bouche.  Ils sont aussi efficaces que les sirops pharmaceutiques mais des mesures complémentaires sont nécessaires. Prenons l'exemple de la bronchite, elle est due à une irritation ou inflammation des bronches. Elle se montre sous deux formes :

* l'une appelée bronchite aiguë provoque des infections virales des bronches. Elle dure quelques jours.
* l'autre nommée bronchite chronique, provoquée par le tabagisme, la pollution de l'air, est l'irritation des voies respiratoires. 50% de ces bronchites donnent des insuffisances respiratoires. Contrairement à la bronchite aiguë, elle dure des mois si elle est mal soignée.

Seule l'une des bronchites peut être soignée par des sirops naturels. En effet, la bronchite aiguë dure moins longtemps donc elle a plus chance de partir si elle est soignée à temps. Le malade a besoin de sirop désinfectant et expectorant pour évacuer les bronches. Ce sirop contient des plantes médicinales comme le bourgeon de sapin ou la mauve. Cependant, il faut faire attention aux bactéries car elles peuvent provoquer des maladies graves comme la pneumonie (maladie pulmonaire due aux bactéries). Une personne atteinte de bronchite chronique doit avoir l'avis d'un médecin car celle-ci est due à des effets chimiques donc nécessite des produits plus adaptés. Un simple sirop naturel ne ferait que ralentir la maladie, elle durerait des mois. C'est pour cela que l'on dit que les méthodes naturelles restent des formes alternatives.

***2.2. Les sirops aromatisés :***

Les sirops aromatisés sont destinés à la boisson et aux desserts. Ils sont fabriqués à partir de sucre et d'un composant alimentaire au goût particulier. On trouve, entre autres, du [sirop de fraise](http://fr.wikipedia.org/wiki/Sirop_de_fraise), du [sirop de grenadine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Sirop_de_grenadine), du [sirop de menthe](http://fr.wikipedia.org/wiki/Sirop_de_menthe), du [sirop de cassis](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sirop_de_cassis&action=edit&redlink=1), du [sirop d'orgeat](http://fr.wikipedia.org/wiki/Orgeat), du sirop de caramel, du sirop de chocolat, du sirop de gingembre.

Des [arômes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ar%C3%B4me) et des [colorants](http://fr.wikipedia.org/wiki/Colorant_alimentaire) sont souvent ajoutés afin que le sirop destiné aux boissons corresponde au goût et à la couleur du fruit original. Des tests sur des enfants ont montré que ceux-ci avaient du mal à reconnaître le parfum d'un sirop dont la couleur « normale » avait été modifiée, prenant un sirop de fraise orangé pour un sirop à la pêche.

***2.3. Les sirops pharmaceutiques :***

De nombreux [médicaments](http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dicament) sont présentés sous forme de sirop. La tendance est de les remplacer par des *sirops sans sucre* moins [cariogènes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Carie_dentaire), qui, bien évidemment, ne sont plus des sirops au sens strict du terme, mais des [suspensions](http://fr.wikipedia.org/wiki/Suspension) [édulcorées](http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89dulcorant) grâce à l'[aspartame](http://fr.wikipedia.org/wiki/Aspartame), l'[isomalt](http://fr.wikipedia.org/wiki/Isomalt" \o "Isomalt), l'[acésulfame K](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9sulfame_K" \o "Acésulfame K), etc. et épaissies grâce à des [gélifiants](http://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9lifiant) souvent extraits d'algues ([carraghénanes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Carragh%C3%A9nane" \o "Carraghénane) par exemple) ou dérivés de la [cellulose](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cellulose).

# *2.4. D’autres sirops intéressants :*

* Sirop de thym pour le mal de gorge et la toux ;
* Sirop de grande aunée (Inula helenium) pour les bronchites ;
* Sirop d’ail frais pour les problèmes infectieux et de bronche ;
* Sirop de cataire (Nepeta cataria) pour les problèmes digestifs des enfants, avec un peu de teinture de graines de fenouil rajoutée ;
* Sirop de [patience crépue](http://www.altheaprovence.com/blog/constipation-patience-crepue/) (Rumex crispus) pour les petits problèmes de constipation ;
* Sirop de camomille allemande et [mélisse](http://www.altheaprovence.com/blog/melisse-melissa-officinalis/) pour les enfants énervés ;
* Sirop de gingembre ou piment (attention aux proportions) pour les phases montantes de fièvre
* Sirop dépuratif de racine de bardane (Arctium lappa) et de pissenlit (Taraxacum officinale) ;
* Sirop de souci (Calendula officinalis) et plantain (Plantago lanceolata) pour les ulcérations d’oesophage ou d’estomac ;
* Sirop d’[aubépine](http://www.altheaprovence.com/blog/aubepine-crataegus-monogyna/) (Crataegus monogyna) comme tonique pour le cœur.

***3. Intérêts de la forme sirop :***

Forme facile à avaler, goût des PA caché par le sucre, bonne conservation du fait de la grande quantité de sucre.

## ***4. Préparation :***

## Elle nécessite deux substances :

## ***Le******véhicule****:*

## C’est un liquide dans lequel le sucre est dissout. Il peut être de 3 natures (eau distillée, solution ou hydrolat).

## ***Le*** ***sucre*** :

## On utilise soit le saccharose soit le sucre blanc issu de la betterave. Pour les diabétiques, on utilisera des édulcorants tels que le sorbitol ou le polyol et des édulcorants intenses comme l'aspartam ou la saccharine.

## 

## ***4.1. Méthode à froid ou à chaud :***

## ***Préparation à froid****:*

## On utilise 1800g de sucre pour 1000g d'eau. On laisse en contact les deux substances. Cette méthode est longue à réaliser mais elle permet d'éviter la décomposition du sucre par la chaleur. La densité du sirop à froid est de 1.32

## *P****réparation à chaud****:*

## On utilise 1500g de sucre pour 1000g d'eau. On met en contact les deux substances et on maintient au bain-marie. L'eau évaporée est compensée en cours de préparation. C'est une méthode rapide mais il y a un risque de décomposition du sucre d'où une légère teinte doré.

## ***5. La cuite des sirops :***

## C'est une opération qui consiste à amener le sirop à une concentration précise en sucre et elle s'apprécie avec un densimètre.

## Si la densité à chaud est supérieure à 1,26 alors on continue de faire chauffer pour faire évaporer l'eau.

## Si la densité est inférieure à 1,26 alors on rajoute de l'eau avec précaution.

## ***6. La clarification :***

## C'est une méthode qui rend limpide le sirop en diminuant les impuretés. La pharmacopée préconise une clarification avec de la pâte à papier ou du blanc d'œuf (en chauffant il coagule et emprisonne les impuretés).

## ***6.1. L’albumine :***

## Comme l'albumine coagule lorsqu'elle est chauffée à 71 °C, elle est utilisée pour supprimer des précipités troubles et clarifier les solutions dans le raffinage du sucre et dans d'autres procédés. L'albumine forme des composés insolubles avec de nombreux sels métalliques tels que le [chlorure de mercure(II)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Chlorure_de_mercure%28II%29), le [sulfate de cuivre](http://fr.wikipedia.org/wiki/Sulfate_de_cuivre), le [nitrate d'argent](http://fr.wikipedia.org/wiki/Nitrate_d%27argent). Elle est ainsi utilisée comme [antidote](http://fr.wikipedia.org/wiki/Antidote) contre ces poisons. Une pâte d'albumine mélangée à de l'[hydroxyde de calcium](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hydroxyde_de_calcium) ([chaux](http://fr.wikipedia.org/wiki/Chaux_%28chimie%29) éteinte) se transforme en une masse très dure, utilisée comme [ciment](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ciment) pour réparer les poteries cassées.

## ***6.2. Sirop avec clarification par le papier :***

## Dans quelquecas, non seulement l’albumine affaiblit les liqueurs extractive, mais encore elle forme avec les liqueurs tannantes une combinaison insoluble, qui trouble le sirop au point qu’il impossible de le clarifier.

## Egalement, le sirop de sucre fait à l’avance contient toujours une portion de matière animale qu’y a laissée l’albumine, et avec laquelle le tannin forme une combinaison insoluble. C’est pour éviter cet inconvénient que Mr. Desmarest a proposé d’appliquer à la préparation des sirops tannants le mode de filtration que les liquoristes emploient pour filtrer leurs liqueurs.

## Il consiste à mettre une certaine quantité de papier blanc non collé en contact avec de l’eau chaud, et à le battre fortement au moyen d’un fouet d’osier.

## Bientôt le papier est divisé au point de former une bouillie homogène que l’on jette sur un tamis. L’eau s’écoule en laissant sur le tamis le papier, que l’on lave jusqu’à ce que l’eau en sorte clair et l’on s’en sert pour clarifier les sirops, comme il va être dit, on fait une solution végétale dans laquelle on dissout le sucre ; on fait cuire à 30ºC, et lorsque le sirop est refroidi, en y délaie une certaine quantité de papier lavé et on le verse sur une chausse ou une blanchet. Le papier, en se déposant sur la chausse, y forme un filtre très perméable à travers lequel le sirop passe facilement. Le seul attention à porter dans ce mode de manipulation est d’employer toujours une quantité de papier suffisante pour que la surface intérieure de la chausse en soit bien couverte.

## ***7. Altération des sirops :***

## ***7.1. La cristallisation :***

## La cristallisation se produit quand le sirop est trop concentré en saccharose, il faut ajouter de l’eau pour réajuster la densité.

## ***7.2. La fermentation :***

## Elle se produit quand le sirop est trop dilué et qu'il n'y a donc pas assez de sucre. Il y a alors une prolifération de levures et le sirop se transforme en alcool, la densité peut être réajustée en portant à ébullition pendant un certain temps.

## ***8. La conservation :***

## La conservation se fait dans un endroit frais dans des récipients bien fermés. On peut ajouter des conservateurs (alcool ou acide parahydroxybenzoïque).

## ***9. Avantages et inconvénient des sirops :***

## ***9.1. Les avantage :***

## Homogènes,

## Facilement administrables,

## Généralement bien tolérées,

## Pas de problème de délitement ou de dissolution dans le TGI.

## ***9.2. Les inconvénients :***

## Instabilité,

## Contamination microbienne (solvant : eau ou sirop),

## Conditionnement lourd et fragile (verre).

***Exemple***

EUPHON® sirop

Codéine 15mg

Erysimum officinale 45mg

(Extrait aqueux sur maltodextrine) .

**Références :**

* Wehrlé, P. (2007). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.
* Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
* Aiache, J. M., & Beyssac, E. (2008). *Initiation à la connaissance du médicament*. Elsevier Masson.

**Les Antalgiques**

**Définition de la douleur:**

Selon l’association Internationale de l’étude de la douleur, **la douleur** est « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable consécutive à une altération tissulaire réelle ou potentielle»

**Les antalgiques & Analgésique** **:**

Les antalgiques sont des médicaments utilisés afin de lutter contre la douleur (geste thérapeutique susceptible de réduire une sensation désagréable).

Ils sont soit périphériques, agissant à l’endroit de la douleur; soit centraux, agissant sur le système nerveux central.

**CLASSIFICATION SELON L'OMS**

Il existe plusieurs classes d’antalgiques, selon type de douleurs rencontrées

**ANTALGIQUES DU PALIER I** Antalgiques non morphiniques ou antalgiques périphériques , Non opiacés : Douleurs légères et de faible intensité

**ANTALGIQUES DU PALIER II** Antalgiques morphiniques faibles; à action centrale : Douleurs moyennes à intenses

**ANTALGIQUES DU PALIER III** Antalgiques morphiniques à action centrale : Douleurs moyennes à intenses

**LES ANTALGIQUES DU PALIER I (Antalgiques non morphiniques (A.N.M))**

**Ils sont classés en 3 classes pharmacologiques  :**

* **Les analgésiques purs : A**
* **Les analgésiques antipyrétique : A+ AP**
* **Les Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens : AINS**

**INDICATIONS :**

* **Douleurs de type : céphalées, dentaires, musculaires, coliques hépatiques, néphrétiques.**

**MODE D’ACTION :**

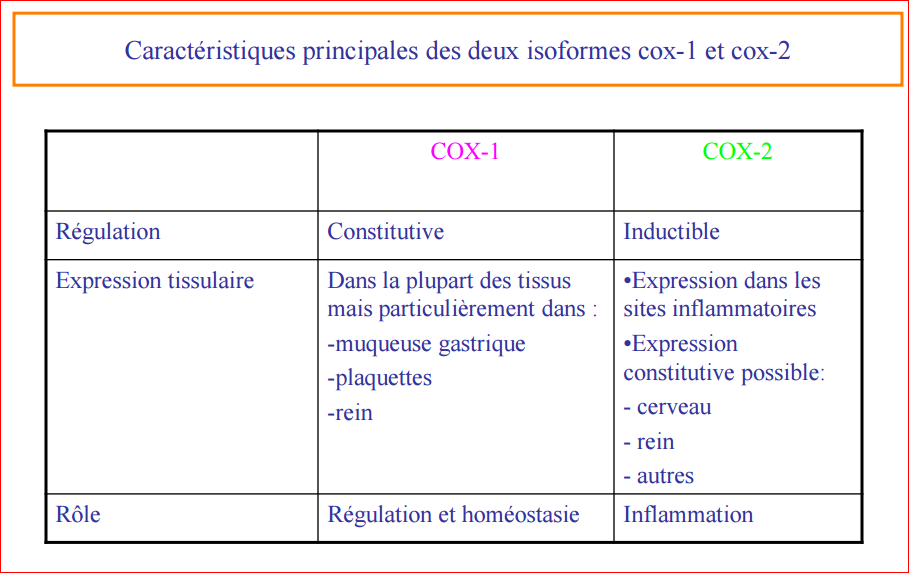
**Ils diminuent la sensibilité à la douleur en inhibant la production des prostaglandines (P.G.), impliquées dans la douleur, inflammation et hyperthermie.**

**Les prostaglandines sont des substances ubiquitaires intervenant dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Elles ont pour origine les phospholipides des membranes cellulaires, et sont synthétisés notamment grâce à des enzyme nommées cyclo-oxygénases (COX).**

**Il existe 2 types de COX:**

**COX1: ou constitutionnelles**

**COX2: ou induites**

****

**LES ANTALGIQUES PURS « A »**

**Ils sont des dérivés de l’aminoquinoléine**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

LES ANTALGIQUES -ANTIPYRÉTIQUES « A + AP »

**1. PARACETAMOL**

C’est un dérivé N-acétylé du 4-aminophénol. Ses deux isomères de position (en méta, et en ortho) sont complètement dépourvus d’activités pharmacologiques.

Les médicaments dont il est chimiquement appareillé sont soit en train de disparaître ou ont disparu complètement.



**La phénacétine:** qui a été longtemps un médicament important, a été abandonnée après la découverte de sa toxicité rénale majeure en traitement chronique.

Le paracétamol est le métabolite de la phénacétine.

Son **pouvoir antalgique**, de même que son **pouvoir antipyrétique** est comparable à celui de l’aspirine. Il est par contre peu actif sur l’inflammation.

Il est commercialisé sous de nombreuses formes, **soit seul**, soit **associé à d’autres PA**, notamment : **la codéine** ou **le** **dextropropoxyphène**.

Il existe une forme injectable qui obéit aux mêmes règles posologiques (Perfalgan).

Le paracétamol inhibe les COX et donc les P.G, faiblement au niveau du site lésionnel, et principalement au niveau du système nerveux central, d’où l’effet prépondérant sur la douleur et la fièvre.



**2. LA NORAMIDOPYRINE**

2. Noramidopyrine méthane sulfonate de sodium)

Chimiquement, c’est pyrazolé.

C’est un anatalgique périphérique antipyrétique

qui a une efficacité supérieur à celle du paracétamol

ou de l’aspirine. Son délai d’action est plus court et la durée de l’antalgie plus prolongée.

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

souvent abrèges en « AINS » sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires c'est-à-dire qu’ils réduisent la douleur, la fièvre et l’inflammation.

Les deux médicaments plus connus sont **l’aspirine** et **l’ibuprofène**, mais il existe de nombreux médicaments.

Selon leur structure chimique, les A.I.N.S sont répartis en **8 groupes** : salicylés, pyrazolés, propioniques, arylacétates, indolés, fénamates, oxicams, coxibs **(voire figure 1)**.

Il est intéressant de savoir à quel groupe appartient un A.I.N.S: en cas d’effet indésirables allergique, si celui-ci est bénin, on pourra recourir à un A.I.N.S appartenant à un autre groupe (s’il est sévère, tous les A.I.N.S seront définitivement contre indiqués).

**LES ANTALGIQUES DU PALIER II**

Ils permettent de soulager une douleur de manière plus efficace que les médicaments du palier 1.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

**LES ANTALGIQUES DU PALIER III (**Antalgiques morphiniques (A.M))

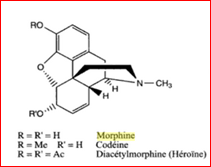
Les analgésiques opiacés

**La morphine:**

Est un alcaloide\* de l’opium utilisé comme médicament contre la douleur (analgésique). Elle est active, quelque soit sa voie d’administration, y compris orale.

La durée d’analgésie est d’environ 4 à 6 heures après administration par voie orale.

N.B. L’opium est une substance issue du Latex de Pavot de type *Papaver Somniferum*



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Arylacétates**  Diclofenac (Voltarère) | **Dérivés propioniques**  Kétoprofène (Profenid)  Naproxène (Apranax)  Ibuprofène (Brufen) | **Fénamates**  Acide niflumique (Nifluril) | **Dérivés indolés**  Indométacines (Indocid) |
|  |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Dérivés pyrazolés**  Phényl butazone (Butazolidine) | **Oxicams**  Piroxicam (Feldène) | **Coxibs**  Celecoxib (Celebrex) | **Salicylés**  Aspirine |
|  |  |  | Aspirine |

**Références :**

* Queneau, P., & Ostermann, G. (1998). *Soulager la douleur: écouter, croire, prendre soin*. Odile Jacob.
* Bouvenot, G., & Caulin, C. (2011). *Guide du bon usage du médicament*. Lavoisier.
* Cohen, Y., & Valette, G. (1981). *Abrégé de pharmacologie*. Masson.

**Les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS**

**Définition de l’Inflammation**

C’est l’ensemble des phénomènes physique permettant à l’organisme de protéger, préparer, et/ou réparer un territoire agressé.

Ces agressions peuvent être de type:

* Physique: traumatisme (entorse, fracture..)
* Chimique: brulure
* Infectieux: angine
* Immunologique: présence de corps étranger (greffes), ou de substance allergènes (allergies).

La réaction inflammatoire devient gênante si elle persiste.

**Les signes de l’inflammation**

Chaleur, Douleur, Œdème et Rougeur

**Les anti-inflammatoires stéroïdiens :**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens **(corticoïdes ou glucocorticoïdes)**  constituent un ensemble de substances hormonales, soit d’origine naturelle, secrétées par la corticosurrénale, soit obtenues par semi-synthèse voire par synthèse totale.

Ils se caractérisent sur **le plan chimique** par leurs **structures stéroïdique** et sur **le plan pharmacologique** par des propriétés essentiellement **anti inflammatoires** d’où le nom qu'on leur donne : anti inflammatoires stéroïdiens.

**Effets utiles en clinique** :

Les 3 effets principaux recherchés des glucocorticoïdes en thérapeutique sont les suivants :

Effet anti-inflammatoire, effet antiallergique et effet immunosuppresseur

Les glucocorticoïdes de synthèse sont des médicaments qui dérivent de l'hormone naturelle, le cortisol, et qui furent développés en vue de maximiser les effets glucocorticoïdes et minimiser les effets minéralocorticoïdes.

 L’hydrocortisone est employée spécifiquement comme traitement substitutif de l’insuffisance surrénale aiguë



**Structure de base des glucocorticoïdes.**



Tableau 1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Glucocorticoïde** | **Durée d’action**  **T1/2** | **Effet minéralocorticoïde** | **Puissance anti-inflammatoire** |
| hydrocortisone (=cortisol) | Courte 8-18h | 1 | 1 |
| cortisone | Courte 8-18h | 0,8 | 0,8 |
| prédnisone | moyenne  12-36h | 0.8 | X4 |
| prédnisolone | moyenne  12-36h | 0.8 | X4 |
| méthylprédnisolone | moyenne  12-36h | 0.5 | X5 |
| triamcinolone | moyenne  12-36h | 0 | X5 |
| bêtaméthasone | longue  36-54h | 0 | x25 |
| dexaméthasone | longue  36-54h | 0 | X25 |
| Cortivazol\* | Très longue  >60h | 0 | X60 |



**Structure et relation structure activité.**

* **cycle A** : une double liaison entre les carbones 1 et 2 diminue la rétention hydrosodée et augmente l’effet glucocorticoïde (antiinflammatoire).
* **Cycle B** : une méthylation en 6α diminue l’effet minéralocorticoïde en augmentant l’effet anti-inflammatoire (prednisolone/ methylprednisolone).

Une 9-fluoration exacerbe toutes les activités des glucocorticoïdes.

* **cycle C** : L’atome d’oxygène porté par le C11 est indispensable à l’activité anti-inflammatoire. C’est un OH dans le cas de l’hydrocortisone et une cétone pour la cortisone.
* **Cycle D** : un CH3 ou un OH sur le C16 réduit l’effet minéralocorticoïdes et la méthylation/l’hydroxylation améliore l’action anti-inflammatoire (triancinolone/dexamethasone). L’hydroxylation en 17 n’est pas indispensable mais semble augmenter l’effet anti-inflammatoire.
* ***Corticoïdes locaux.***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Activité  Antiinflammatoire | DCI | Nom de Spécialité | Formes galéniques | Concentration % |
| Très forte | Clobétasol propionate | Dermoval® | Crème, gel capillaire | 0.05 |
| Bétaméthasone dipropionate | Diprolène® | Crème, pommade | 0.05 |
| Forte | Bétaméthasone valérate | Betneval®  Betneval®Lotion | Crème, pommade  Emulsion | 0.10 |
| Bétaméthasone valérate | Célestoderm® | Crème | 0.10 |
| Bétaméthasone dipropionate | Diprosone® | Crème, pommade, lotion | 0.05 |
| Fluticasone | Flixovate® | Crème  Pommade | 0.05  0.005 |
|
| Hydrocortisone butyrate | Locoïd® | Crème, crème épaisse, émulsion fluide, lotion, pommade | 0.10 |
| Modérée | Bétaméthasone valérate | Célestoderm® Relais | Crème | 0.05 |
| Difluprednate | Epitopic 0.02%® | Crème | 0.02 |
| Désonide | Locapred® | Crème | 0.10 |
| Fluocinolone acétonide | Synalar® | Solution | 0.01 |
| Désonide | Tridésonit® | Crème | 0.05 |
| Fluocortolone base+caproate | Ultralan® | Pommade | 0.50 |
| Faible | Hydrocortisone | Aphilan Démangeaisons® | Crème | 0.50 |
| Hydrocortisone | Biacort® | Crème | 0.50 |
| Hydrocortisone | Hydracort crème® | Crème | 0.50 |
| Hydrocortisone | Dermaspraid®  Démangeaison | Crème  Solution | 0.50 |
| Hydrocortisone | Mitocortyl®  démangeaisons | Crème | 0.50 |
| Hydrocortisone | Hydrocortisone Kérapharm® | Crème | 1 |

**Médicaments existants**

Les différents glucocorticoïdes sont administrés par voie orale ou parentérale (par voie générale : IV ou IM).

Les glucocorticoïdes sont présentés aussi sous forme inhalée ([Corticoïdes inhalés)](http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42), pour un usage cutané ([Dermocorticoïdes](http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux)).

Les glucocorticoïdes peuvent également être administrés par voie oculaire, nasale, rectale (en lavement ou en mousse notamment).

Les glucocorticoïdes ont des effets courts, intermédiaires, prolongés ; leur pouvoir anti-inflammatoire est identique à celui du cortisol ou augmenté et leur pouvoir minéralocorticoïdes est identique à celui du cortisol ou diminué

**Effets indésirables**

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont liés à leurs propriétés. Les effets indésirables augmentent de façon **dose dépendante** et **temps dépendant** (au-delà d’une semaine de traitement). L'âge, la nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influence la survenue des effets indésirables.

* diminution de la réponse aux infections, augmentation du risque infectieux
* retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées (vergetures, trouble de la pilosité, de la pigmentation, acné…)
* hyperglycémie, révélation d’un diabète latent
* obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing
* hyperlipidémie
* ostéoporose (traitement prolongé), retard de croissance chez l'enfant (habituellement réversible à l'arrêt du traitement) : Une fragilisation des os
* aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
* rétention hydro sodée, hypertension artérielle, hypokaliémie
* effets stimulants (insomnie, augmentation de l’appétit)
* ulcère gastro-duodénal (inhibition de la production de prostaglandines).
* risque de survenue de crises épileptiques sur terrain fragile.
* Des troubles de la vision.

**Références :**

* Cohen, Y., & Valette, G. (1981). *Abrégé de pharmacologie*. Masson.
* Lüllmann, H., Wirth, J., Mohr, K., Ziegler, A., & Duval, D. (2003). *Atlas de poche de pharmacologie*. Flammarion médecine-sciences.

**Les antibiotiques**

**Les bactéries :** sont des organismes cellulaires simples appelés **Procaryote** qui ne contiennent pas de noyaux et qui sont d’habitude trouvé en très grand nombre parce qu’ils peuvent se multiplier rapidement. Il y a beaucoup de types de bactéries qui sont toutes séparées dans différents groupes, chaque groupe ayant des propriétés uniques. La bactérie ***E. Coli*** est un exemple d’une cellule bactérienne typique.

Les bactéries qui causent des maladies sont appelées **bactéries pathogènes**. Elles peuvent causer la maladie chez les gens, les animaux et les plantes. Ont peut être infecté par les aliments ou les boissons que l’ont consomment. Des **bactéries entériques** (bactéries qui agissent dans votre intestin) vous rendent malades une fois que vous les avez avalées. En plus de la bactérie E. Coli comme vu ci-dessus, voici quelques exemples de bactéries pathogènes : ***Salmonelle****,* ***Campylobacter****,* ***Legionella.***

Il est habituel d’employer le mot : **antibiotiques**, pour parler des médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes. L’objectif est de guérir le malade infecté, sans rechutes ultérieures.

**Les antibiotiques** se distinguent des antiseptiques en ce que leur action sur l’homme, par **voie générale**, n’est pas toxique, en première analyse. **Les antiseptiques** ne peuvent être administrés que par **voie locale**. Cependant certains produits appelés antiseptiques urinaires sont administrés par voie générale (nitrofurannes, oxyquinoléines, acide nalidixique, etc.), certains antibiotiques sont toxiques pour l’hôte.

Les antiseptiques sont considérés comme bactéricides, c’est-à-dire qu’ils tuent les bactéries.

Les antibiotiques sont soit bactériostatiques, soit bactéricides, en fonction de leur concentration dans le milieu intérieur, ou expérimentalement, dans le milieu de culture.

– **Bactériostase**. La bactériostase est le phénomène de ralentissement ou d’inhibition de la multiplication des germes dans un milieu donné. Au bout d’un temps donné, en présence d’antibiotique, le nombre de germes bactériens vivants est inférieur au nombre de germes qui seraient vivants dans un milieu et des conditions de culture identiques mais en absence d’antibiotiques. On définit une concentration minimale inhibitrice (CMI).

– **Action bactéricide**. Certains antibiotiques manifestent une action bactéricide. Ils tuent les germes dans le milieu de culture. Au bout d’un certain temps, le nombre de germes viables a diminué par rapport à leur nombre avant incubation. On définit une concentration minimale bactéricide (CMB).

Lorsqu’un antibiotique a une **CMB proche de la CMI** on dit qu’il est **bactéricide**.

Lorsque la **CMB est beaucoup plus élevée que la CMI** on dit qu’il est **bactériostatique**.

Pour déterminer la sensibilité des germes à l’égard des antibiotiques (établissement d’un antibiogramme) on emploie soit la méthode des dilutions sériées, soit la méthode de diffusion en gélose.

Ils sont classés comme antibiotiques bactériostatiques: les macrolides, les tétracyclines, le chloramphénicol et dérivés, la lincomycine, les sulfamides, la novobiocine.

Ils sont classés comme antibiotiques bactéricides: les bêtalactamines, les aminosides, les polypeptides cycliques, les rifamycines, la vancomycine, l’acide nalidixique.

**Mécanismes d’action des antibiotiques**

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus: sur la paroi bactérienne, sur la membrane cytoplasmique, sur les acides nucléiques.

**Sensibilité et résistance aux antibiotiques**

Certains germes sont plus sensibles à certains antibiotiques qu’à d’autres:

*Cocci* Gram + sensibles à la pénicilline G, *Salmonelles* sensibles au chloramphénicol, etc.

En recherchant les germes sensibles, on établit le *spectre d’activité* de l’antibiotique.

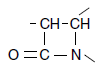
La résistance aux antibiotiques peut être **spontanée** ou **acquise**. La résistance **acquise** peut être limitée à un seul antibiotique ou concerner plusieurs d’entre eux (résistance croisée). La résistance est croisée pour une même famille d’antibiotiques. La résistance acquise est une résistance plasmidique.

**Classification des antibiotiques**

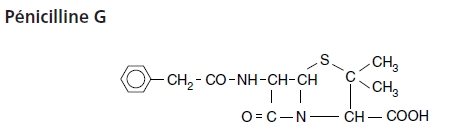
La classification suivante est la plus fréquemment rencontrée:

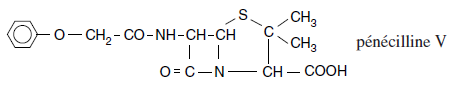
* Bêtalactamines: pénicillines et céphalosporines;

**Les bêtalactamines** sont des antibiotiques bactéricides qui présentent dans leur formule chimique le cycle bêtalactame:



|  |  |
| --- | --- |
| Le cycle bêtalactame est associé à un cycle thiazolidine chez les pénicillines : cycle péname |  |
| Le cycle bêtalactame est associé à un cycle dihydro-thiazine chez les céphalosporines: cycle céphème: |  |

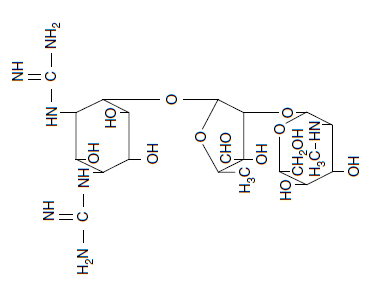




* **Aminosides**: streptomycine, gentamicine, etc;

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, constitués d’enchaînements de sucres aminés reliés entre eux par des ponts osidiques. Ils sont fortement ionisés et alcalins; ils ne sont pas résorbés par le tube digestif.



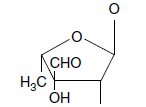


* **Chloramphénicol et thiamphénicol**;

Chloramphénicol et thiamphénicol appartiennent au groupe des antibiotiques phénicolés à large spectre d’action, actifs dans la fièvre typhoïde et certaines méningites*.* Ce sont des antibiotiques bactériostatiques.

Le chloramphénicol, *p.* nitrophényl-dichloroacétamidopropane-diol, d’abord isolé de *Streptomyces venezuelae*, est produit par synthèse.

Le chloramphénicol est porté sur la liste des médicaments essentiels de l’OMS.



* **Cyclines:** tétracyclines, doxycycline, etc;
* **Macrolides et apparentés**: érythromycine oléandomycine, etc;
* **Polypeptides cycliques**: polymyxine, etc;
* **Rifamycines: rifampicine**; Antibiotiques divers.

**Références :**

* Thérapeutique, A. F. D. E. D. C. (1999). Traité de chimie thérapeutique: Principaux antifongiques et antiparasitaires. *Antiparasitaires, Tec and Doc Lavoisier*.
* Senez, J. (1968). *Microbiologie générale: à l'usage des candidats aux maitrises..*. Doin.
* Asselineau, J., Zalta, J. P., & Boissier, J. R. (1973). *Les antibiotiques: structure et exemples de mode d'action* (No. 1353). Hermann.
* Cohen, Y., & Valette, G. (1981). *Abrégé de pharmacologie*. Masson.

**Pharmacocinétique : Devenir de médicament dans l’organisme**

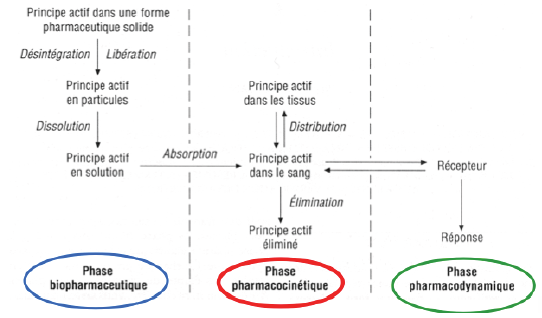
Entre le moment de l’administration du PA et celui de l’obtention de l’effet, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en **3** phases :

**Phase Biopharmaceutique ; phase pharmacocinétique et phase pharmacodynamique.**

1. Phase **Biopharmaceutique**: c’est l’étude de la mise à disposition de l’organisme du PA du médicament. Il existe deux étapes : la libération et la dissolution

2. Phase **pharmacocinétique**: effet de **l’organisme** sur **le médicament**

Le but de la pharmacocinétique est de fournir les connaissances nécessaires à l'adaptation de **la posologie** pour obtenir les concentrations plasmatiques d'un médicament entraînant l'effet optimum, c'est-à-dire la meilleure efficacité avec le minimum **d'effets indésirables.**

****

**Figure 1.** Phase Biopharmaceutique ; phase pharmacocinétique et phase pharmacodynamique**.**

ADME

**1. Absorption (résorption) (A) :**

**L’absorption** se fait dans la **circulation** générale à partir de son **lieu d’administration** (bouche, veine…). Les différentes formes pharmaceutiques sont choisies en fonction des objectifs thérapeutiques. Par exemple, un produit injecté passe immédiatement dans le sang en évitant le circuit digestif où il serait plus ou moins absorbé**.**

L’absorption digestive dépend des **phénomènes** de **désagrégation** et de **dissolution** (cachet, gélule…) qui se produisent dans le tube digestif et aboutissent à la libération du principe actif. Lors d’une diarrhée importante par exemple, le médicament est évacué avant d’avoir été absorbé, parfois en totalité. Idem pour les vomissements : il n’y a pas de désagrégation ni de passage dans le tube digestif, donc pas d’effets.

Il est possible de distinguée **deux types** d’absorption :

**Absorption médiate** : application sur la peau ou prise sur la voie orale.

**Absorption immédiate**: administration par injection parentéral.



**Figure 2 : Types d’absorption des médicaments.**

**L’absorption est influencée par :**

***Les caractéristiques du médicament*** :

- Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d’un médicament est absorbée plus facilement)

- Hydro/lipo solubilité.

- Taille et morphologie de la molécule

- La forme galénique (sirop, comprimé, gélule…) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament…

***Les caractéristiques liées à l’individu :***

- Le pH digestif

- La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale

- L’alimentation : repas riche en graisses…

- L’âge

**Evaluation de l’absorption : la biodisponibilité.**

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l’atteint.

**Les différentes voies d’Absorption d’un médicament :**

**Par voie digestive :**

Le médicament est délivré soit **par prise buccale** et l’absorption s’effectue au niveau de **la muqueuse de la bouche**, **de l’estomac** ou de **l’intestin** soit **par voie rectale.**

**A.1**. Absorption par voie par voie perlingual :

C’est une voie d’administration facile, pratique et rapide permettant une  pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer  par le foie, ce qui évite l’effet de premier passage hépatique.

Les M sont administrés sous forme de de petits comprimés, de solution aqueuse ou alcoolique que le malade place sous la langue jusqu’à absorption convenable.

L’absorption s’effectue au niveau de toute la paroi buccale. Compte tenue de la surface faible de la paroi buccale, les composés utilisés par cette voie sont des hormones, et certains M sont prescrits pour obtenir les effets locaux (antibiotique).

Seuls les médicaments ayant des effets pharmacologiques puissants peuvent  être utilisés par cette voie (adrénaline, estrogènes, androgènes, trinitrine…).  C’est une voie d’urgence dans le traitement de la crise d’angor.

**A.2.** Absorption par voie orale :

Le M est avalé et l’absorption s’effectue au niveau de l’estomac et de l’intestin. L’épithélium digestif est considéré comme une membrane lipidique à pores, donc l’absorption se fait par diffusion.

Les caractères de l’épithélium sont : surface, l’épaisseur et l’environnement 🡺 susceptibles de moduler les conditions d’absorption.

Dans l’estomac (le **pH de l’estomac acide** compris 1,2 et 3,5)

Les **M acides faibles** dont le 3 < pKa <10 **ne sont pas ionisés** au pH de l’estomac.

Ils sont bien absorbés plus rapidement que la forme ionisée,

Les bases faibles (morphine) dont le 5< pKa< 11 sont sous formes ionisés dans l’estomac et ne sont pas absorbées.

L’absorption au niveau de tractus intestinal est dépendante de **facteurs actuels** : surface d’absorption, le débit sanguin et la forme physicochimique de la molécule.

**A.3.** absorption par voie rectale:

Les M sont administrés sous forme de suppositoire, la surface de la muqueuse est en contact avec les préparations est assez faible. Les taux de pénétration sont importants car le M reste à l’état concentré dans l’ampoule rectale qui contient un peu de liquide.

Dans cette voie le M ne risque pas d’être soumis à l’action des enzymes digestives. Il peut être utilisé chez les jeunes enfants qui refusent d’avaler les formes orales.

**Absorption par voie percutanée :**

Les M peuvent être appliqués sur la peau sous forme de pommade, de lotions ou d’autres préparations, et sont absorbées en quantité réduite.

**Absorption des M par inhalation :**

L’absorption des M par voie pulmonaires est surtout mis à profit en anesthésiologie avec les anesthésiques gazeux ou volatiles. La paroi alvéolaire se comporte comme une membrane lipidique et l’absorption s’effectue par diffusion passive.

Les M peuvent administrer sous forme d’aérosol (de particule solide ou liquide capable de rester en suspensions dans l’air).

**Absorption après des injections parentérales :**

Les modes d’absorption les plus utilisées pour obtenir une action systémique sont :

**Voie sous cutanée** **(SC):**

L’injection SC est souvent utilisée. Il est possible uniquement pour les M qui ne sont pas irritants pour les tissus sinon des douleurs sévères, une nécrose peuvent se reproduire, la vitesse d’absorption est lente et régulière pour s’accompagner d’un effet prolongé.

L’injection SC s’effectue sous la peau du dos, de l’abdomen, le bras ou de la cuisse

**Voie intramusculaire (IM) :**

Les M en solution aqueuses sont absorbés rapidement après injection IM selon une vitesse qui dépend de débit sanguin au niveau de site d’injection. L’administration IM est réalisée au niveau de l’épaule ou les muscles fessier.

La vitesse est lente chez les femmes après injection dans le grand fessier (ceci a été attribué à la différence de distribution des tissus graisseux sous cutané chez l’homme et chez la femme, compte tenue du faite que les tissus graisseux sont relativement faiblement perfusés).

**Voie intraveineuse (IV) :**

L’injection ou le M passe directement dans le sang de liquide circulaire qui supprime la phase d’absorption.

Les M douloureux par voie IM ou SC sont bien supportés par injection IV.

Parmi les inconvénients, des injections par voie IV :

Une injection trop rapide peut entrainer des troubles cardiorespiratoires.

L’apparition des concentrations transitoires élevées au niveau de myocarde.

**2. Distribution (D)**

Depuis le site d’entrée et après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l’organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

**Fixation de médicament sur les constituants du sang:**

**Fixation sur les éléments figurés :**

Les M diffusiers à travers les membranes biologiques pénètrent dans les hématies.

Les anions sont d’avantages fixés que les cations se regroupent dans les globules rouges.

**Fixation sur les protéines plasmatique :**

La liaison des M avec les protéines plasmatique est réversible et s’effectue par des liaisons de faible énergie rarement avec des liaisons covalences.

Les principaux types de proteines : sont **transferrine,** **céruloplasmine** et **transcortine**.

Selon le degré d’ionisation, on distingue deux types de liaison au pH de plasma :

Les acides faibles qui ont le pKa entre 3,5 et 6 se fixent avec une forte affinité sur les sites en nombre réduit, donc saturable, et accessoirement sur des sites de faible affinité.

Les bases faibles et les substances lipophiles se fixent avec une faible affinité sur des sites nombreux et non saturables.

**Fixation dans les tissus :**

A partir de plasma considéré comme compartiment, le PA sous forme libre diffuse vers l’ensemble des tissus et se repartit entre deux autres compartiments  en fonction de la vascularisation:

Un compartiment constitué par des organes bien perfusé : le foie, reins, cœur, poumons et le cerveau. « Les tissus les plus vascularisés reçoivent rapidement une grande quantité de M »

Un compartiment regroupant les autres organes peu perfusés: la peau, les muscles, squelette, cartilage, tendons, les tissus adipeux.

**3. Biotransformation des médicaments (Métabolismes) (M) :**

Certains M sont dégradés en dérivés aussi **actifs** ou **toxiques** que les produits initiaux. D’autres se comportent comme des précurseurs inactifs dont les effets n’apparaissent qu’après modification de la **structure** par la transformation métabolique dans l’organisme. L’utilisation des **prodrogues** permet d’améliorer les conditions d’utilisation et la sureté d’emploi des M.

Les biotransformations conduisent soit a une modification de la molécule par : **oxydation, réduction, hydrolyse** càd à une dégradation (Les voies métaboliques de la phase I).

La plupart des M sont métabolisées par le foie, les reins, les poumons qui renferment les enzymes susceptibles de métaboliser.

**Réaction de dégradation :**

**I. Les voies métaboliques de la phase I**

Les principales réactions de la phase I sont: oxydation, réduction et hydrolyse. Tout dépend de la nature des enzymes disponibles, du squelette carboné et des groupements fonctionnels. Il est possible de prévoir les métabolites formés.

1. **1. Réaction d’oxydation**

**Exemple: Oxydation des alcools et des aldéhydes:**

Les alcools déshydrogénases sont un groupe d’enzymes dépendant de nucléotides pyridiniques (NAD+) qui catalysent l’oxydation d’alcools (primaires et secondaires) en dérivés carbonylés (.**aldéhydes et cétones**) ainsi que les réactions inverses de réduction.

Les alcools primaires conduisent aux **acides carboxyliques** et les alcools secondaires aux **cétones**.

Les aldéhydes déshydrogénases (NAD+ dépendantes) catalysent l’oxydation d’aldéhydes en acides **carboxyliques.**

**I.2. Réduction :**

C’est une réaction importante pour les composés possédant des fonctions susceptibles d’être réduites:

**aldéhydes, cétones, alcènes, -NO₂, sulfoxyde (-S=O).**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fonction** | **Produit** |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Certaines réaction de réduction en lieu sous l’influence d’enzymes microsomiques mais elles sont encore mal connues

**Réduction des azoîques et des dérivés nitrés:**

Elle se fait en anaérobiose par des enzymes microsomiques. L’azoréductase réduit le sulfamidochrysoidine (Prontosil) en sulfanilamide.



**I.3. Réaction d’hydrolyse :**

Seul les **esters** et les **amides** peuvent subir des réactions d’hydrolyses.

Il existe des estérases et des amidases, en général, soluble dans le plasma, le foie et d’autre tissu. Elles sont également abandante dans le tractus digestive et peuvent inactiver les médicaments absorbés par voie orale.

L’activité hydrolyse est variable selon les **espèces**, l’atropine et la cocaïne ne sont hydrolysées par le sérum **humain** ni celui des **souris**, elles sont rapidement détruites par celui du **lapin**.



**II. Les voies métaboliques de la phase II**

Elles représentent souvent l’étape finale avant l’**élimination**. Les composés conjugués sont souvent inactifs pharmacologiquement à quelques exceptions près.

Dans cette phase, il y a rattachement de petites molécules polaires endogènes comme l’acide glucuronique, le sulfate, les aminoacides au **médicament** ou le plus souvent aux **métabolites** de la phase I. Les métabolites produits sont plus solubles dans l’eau et seront éliminés par les **les urines** ou la **bile**

**Conjugaison avec l’acide glucuronique (glucuroconjugaisons):**

C’est la voie la plus importante de **la phase II** car dans l’organisme, il existe en bonne quantité. Il s’agit de l’acide D-Guluronique car il est biosynthétisé à partie du D-Glucose. C’est une molécule très polaire du fait de la présence de nombreux groupes **hydroxyles** ; sa fonction acide carboxylique est déprotonée à pH physiologique (pKa=3,5).

**L’acide glucuronique se combine avec:**

* Des alcools et des phénols pour donner des dérivés **éthers**
* à des acides aliphatiques ou aromatiques pour conduire à des **esters**
* à des amines aromatiques ou aliphatiques pour donner des dérivés **N glucuronique**
* Soit à des composés soufrés pour former des dérivés **S- Glucuroniques;**

**Réactions de sulfoconjugaison**

La sulfoconjugaison s’effectue moins que la glucuroconjugaison du fait de la disponibilité **limitée** du sulfate inorganique. Elle concerne les phénols, alcools, arylamines (amine aromatique) et composés N-hydroxylés.

Les enzymes sont des sulfotransférases (localisées dans le foie et d’autres tissus).

**Références :**

* Lüllmann, H., Wirth, J., Mohr, K., Ziegler, A., & Duval, D. (2003). *Atlas de poche de pharmacologie*. Flammarion médecine-sciences.
* Moulin, M., & Coquerel, A. (2002). *Pharmacologie*. Elsevier Masson.

**La** **pharmacodynamie**

La **pharmacodynamie** correspond à la mesure de l'effet d'un médicament dans l'organisme, qui dépend de la dose du médicament reçue. Activité intrinsèque : capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur.

**Les groupements chimiques fonctionnels :**

Certains éléments de structure sont indispensables à l’apparition d’une activité pharmacologique déterminée.

**Les pharmacophores :**

C’est l’ensemble des groupements fonctionnels important qui doivent être présent dans une molécule pour la rendre actif comprenant aussi les positions spatial relatives de ces dernières.

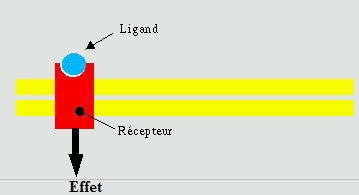
|  |  |
| --- | --- |
| Exp : La glipine : les groupements fonctionnels indispensables sont les 2 phénols, le cycle aromatique et l’atome d’azote.  Les groupements liants ou fonctionnels sont encerclés  Le pharmacophore se présente alors comme suit :  L’atome d’azote est à 506,3 Pm du centre de cycle phénolique est incliné à 18° du plan de ce cycle. | http://s3.amazonaws.com/edcanvas-uploads/105354/local/1381839708/Glipine.jpg |

Principaux groupements fonctionnels :

* le rôle liant des groupements hydroxyls : classiquement, groupement hydroxyle 🡺 liaison hydrogène. Le proton du groupe OH participe directement à la liaison hydrogène avec le récepteur.
* le rôle liant à des groupes amines : les amines peuvent participer à des liaisons hydrogènes se qui est plus fréquent à des liaisons ioniques (NH2🡺 devient NH3+)
* le rôle liant à des cycles aromatiques : les cycles aromatiques participent dans des interactions de type : vanderwalls à des endroits hydrophobes.
* le rôle liant des cétones : de nombreuses molécules médicamenteuses contiennent une fonction cétone. il est assez facile de réduire les cétones en alcools se qui a pour conséquence de modifier sensiblement la géométrie de ce groupement fonctionnel.

**Relation dose-concentration-effet**

Un ligand lorsqu’il se fixe à un récepteur peut l’activer (induction de l’effet) ou au contraire le bloqué, lorsqu’il se fixe en le stimulant on parle d’**Agoniste**. Lorsqu’il se fixe en le bloquant on parle d’**Antagoniste**.



**Figure 1.** Exemple de fixation d’un ligand sur un récepteur

**Etude des relations Ligand/récepteur**

L’objectif est la détermination de la capacité de fixation appelée : **Affinité** de ligand pour son récepteur. Elle est caractérisée par la concentration de ligand occupant 50% des récepteurs. La détermination du Kd va permettre de savoir avec quelle affinité un ligand va se fixer sur un type de récepteur.

**Antagonisme :**

C’est une interaction entre 2 agents pharmacologiques, il s’agit d’une interaction au niveau des sites d’actions (récepteur de l’agoniste).

On dit qu’il y’a antagonisme lorsqu’un médicament est capable de s’opposer partiellement ou totalement aux effets d’un autre médicament ou d’un agoniste jouant un rôle physiologique.

Considérant un médicament « **A** » ou un agoniste « **A** » qui provoque un effet « **a** » et un médicament « **B** » qui donne un effet « **b** » ou **ne donne pas un effet**.

Il y’a un antagonisme lorsque l’effet « c » résultant de l’action simultané de « **a** » et « **b** » : **c < a+b**

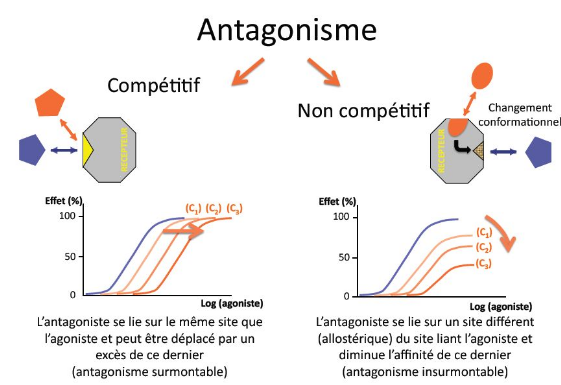
**Antagonisme compétitif**

L’antagonisme peut être compétitif entre 2 substances médicamenteuses « **A** » et « **B** » lorsqu’elles sont capables d’occuper le même récepteur. Dans ces conditions, chacune des 2 drogues peut déplacer l’autre au niveau des récepteurs. La présence de « **B** » diminue l’effet de « **a** » mais le blocage peut être surmonté en augmentant la [A]

**Antagonisme non compétitif**

L’antagoniste agit sur des sites différents de ceux sur lesquels intervient l’agoniste. Il peut interférer à des niveaux variés compris entre l’activation des récepteurs par l’agoniste et la réponse pharmacologique finale.

L’antagonisme non compétitif est irréversible puisqu’il n’y a pas compétition pour le même site récepteur.

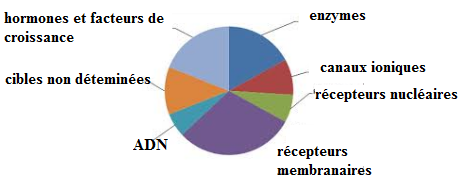


**Figure 2.** Antagonisme compétitif et non compétitif

**Synergisme**

Il y’a synergie lorsque l’effet de 2 substances administrées simultanément est égale ou supérieur à la somme des effets qu’elles entrainent par administration séparée.

Soit un médicament « A » donnant un effet « a » et un médicament « B » à une action « b » qui dans certains cas peut être nul, la synergie par un effet « c » telque : c ≥ a + b



**Figure 3.** Répartition des cibles des médicaments

**Références :**

* Lüllmann, H., Wirth, J., Mohr, K., Ziegler, A., & Duval, D. (2003). *Atlas de poche de pharmacologie*. Flammarion médecine-sciences.