

Pharmacologie

3^{ème} Biologie Animale

I- Introduction

Généralités sur les médicaments

Définition de la pharmacologie

La pharmacologie est distincte de la pharmacie ; c'est l'étude de l'action des médicaments sur un système biologique. Elle comporte des composantes de médicament et de biologie, et comment elles agissent l'un sur l'autre les uns avec les autres. La pharmacologie traite l'origine des médicaments, leurs caractéristiques, la structure chimique et les caractéristiques de liaison aux récepteurs ; et leurs effets, tels que biologique, chimique ou thérapeutique, sur un système vivant.

Définition de médicament

Les médicaments sont définis en tant que toutes les molécules qui exercent un effet thérapeutique ; préventif ou diagnostique sur une cellule, un tissu, ou un organe. L'emploi des médicaments : concerne la posologie (dosage) et le mode d'administration du médicament (oral, intramusculaire ou intraveineuse).

Autre Définition du médicament

Médicament : Substance naturelle, semi-synthétique ou entièrement synthétique dont la structure chimique est élucidée et ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Le médicament est souvent un analogue d'un médiateur chimique endogène dont il mime ou supprime l'effet. Exemples de substances naturelles : extraits de: micro-organismes: pénicilline = antibiotique de champignon *Penicillium notatum*, découvert par Alexander Fleming en 1928, végétaux: morphine (extrait de pavot)= analgésique narcotiques, alcaloïde principal de l'opium. animaux: insuline ou hormone de croissance.

Origine des médicaments :

75% ont une origine végétale

Dans toutes les civilisations, nous retrouvons les usages thérapeutiques des plantes par intuition le plus souvent. Aujourd'hui, ces plantes sont testées en laboratoire sur culture cellulaire pour extraire ou synthétiser le principe actif efficace.

De nos jours, la plante apporte toujours de nouvelles matières à la thérapeutique dans le domaine de la cancérologie avec la pervenche de Madagascar et l'If, ou de la maladie d'Alzheimer avec la Galantamine extraite du Perce Neige ...

L'Aspirine, la Digitaline, la Morphine sont des médicaments dont l'humanité ne peut plus se passer. Chaque jour, ils sauvent des vies et soulagent les douleurs.

Sans plantes ces principes actifs n'existeraient pas : l'Aspirine (l'acide acétylsalicylique) nous vient du Saule, la Digitaline de la Digitale et la Morphine du Pavot, la Valériane, l'Harpagophytum, le Ginkgo-biloba, la Prêle, la Vigne Rouge, ... toutes ces plantes soignent et soulagent de nombreux patients.

Origine animale

Thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques :

- Foie pour traiter les anémies
- Moelle osseuse fraîche pour les asthénies
- Testicule de taureau pour l'insuffisance masculine

Elle se développa assez largement au XX^e siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XX^e siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis.

Exemples de produits opothérapeutiques

- Le sang humain frais total est un produit non traité
- Poudres d'organes, tissus : plasma humain desséché, sérum thérapeutique
- Extrait hypophysaire pour les problèmes de nanisme, qui manquent d'hormone somatotrope (hormone de croissance)

- Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification : Insuline (pancréas) pour les diabètes de type 1 (insulinodépendants), on utilisait de l'insuline de porc.
- L'héparine (poumon) est anticoagulante
- La cortine, extraite des glandes surrénales, a des propriétés anti-inflammatoires. Elle a été substituée depuis 1939 par un produit de synthèse, la cortisone (36 étapes chimiques, un prix Nobel a récompensé les travaux qui ont abouti à leur élaboration)
- Venins de serpent : action rapide sur le système nerveux et sanguin. Par exemple, le Jararacussu (serpent du Brésil) possède dans son venin du captopril qui est antihypertenseur.
- Venins de batraciens contiennent de la dermaseptine antiseptique.
- Les sangsues (*Hirudo officinalis*) permettent d'obtenir de l'hirudine, de la lépirudine qui sont toutes deux anticoagulantes, et l'hémentine, qui dissout les caillots.
- Certaines larves de mouches sont utilisées en pansements pour le traitement des escarres.

Origine microbiologique

1. Levures
2. Bactéries
3. Virus
4. Produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide
5. Pénicilline (découverte par Fleming en 1929) : antibiotique
6. Streptomycine : traitement de la tuberculose (isolée en 1947)
7. Chloramphénicol : traitement des infections urinaires
8. Ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur

Origine minérale

Emploi très ancien et actuellement limité

- Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique
- Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal
- Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs
- Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques

- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné.

Origine synthétique

Très nombreux et obtenus par hémi-synthèse ou synthèse

Hémisynthèse

Produit existant que l'on modifie pour améliorer ses performances thérapeutiques par : - augmentation de l'absorption par l'organisme - diminution des effets secondaires néfastes - modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire - modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène

Exemple : les pénicillines ont toutes un noyau beta-lactame. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces.

Synthèse d'un analogue structural

le produit synthétisé ne contient que la partie active de la molécule modèle. Exemple : antispasmodique de synthèse analogue de l'atropine. Action sélective, moins d'effets secondaires.

Synthèse d'un agent bloquant un récepteur spécifique

Le produit (B) se fixe sur un récepteur cellulaire R à la place d'une substance S, inhibant ainsi l'apparition d'un effet dû à S. $S-R-cellule \rightarrow S+R-cellule$ effet physiologique caractéristique $B-R-cellule + S \rightarrow S+B+R-cellule$ absence d'effet Exemple : Traitement de l'HTA par des bétabloquants (B) comme le propranolol qui se fixent sur des récepteurs beta-adrénergiques (R) à la place de substances sympathomimétiques (adrénaline) (S).

Synthèse d'un inhibiteur enzymatique

Une substance (I) réagit avec l'enzyme nécessaire à la transformation d'une substance A en B responsable d'un effet physiologique. $B \leftarrow A+enzyme$ effet physiologique caractéristique $A+I+enzyme \rightarrow A+I+enzyme$ absence d'effet Exemple : Traitement de l'HTA par un inhibiteur comme le Captopril® de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

(vasopressive). L'absence d'angiotensine II se traduit par une disparition d'effet vasopressif, ce qui diminue la résistance périphérique et la rétention du sodium.

Origine biotechnologique

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

1. Identification du gène humain codant par la protéine X
2. Reproduction du fragment d'ADN
3. Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie
4. Culture : clones synthétisant la protéine X
5. Insuline (diabétiques)
6. Facteur VIII de coagulation (hémophiles)
7. Hormone de croissance (nanisme)
8. Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale)

Origine marine

Compléments nutritionnels

- Extraits d'algues
- Polymères marins
- Extraits protéiques comme le Krill
- Acide alginique, alginates (Ca, Na)
- Polyoside Source : laminaires, fucus

Laxatifs mécaniques (hydratation, gonflement) Protecteur gastrique, Alginate de Ca hémostatique (Coalgan®)

- Iode

Antiseptique (Bétadine®) KI et NaI apport en iode (carences en iode) Sources : laminaires, fucus

- Ichtyol, Ichtyolammonium

Source : poisson fossile Topique cutané : eczéma, psoriasis

- Huile de foie de poisson

Vitamines A et D Reconstituant Cicatrisant

Nucléosides et dérivés (Hémisynthèse)

- Ara-C ou D-arabinosylcytosine

Inhibition de synthèse d'ADN Anticancéreux/Leucémies Source : spongiaires (éponges)

- AZT ou Zidovudine (Rétrovir®)

3'-azido-3'-désoxythymidine Inhibiteur du développement du virus du SIDA Source : laitance (hareng, saumon)

- Corail

Squelette carboné de madrépore (polype/madréporaires/cnidaires/invertébrés) Substitut osseux par utilisation du calcium dissous (hydrolyse du squelette par l'anhydrase carbonique)

- Tétrodotoxine

Source : Tetraodontinae (Tétraodons) Dose mortelle : 10 µg/kg pour l'Homme Blocage transmission nerveuse, cette toxine pourrait être utilisée comme myorelaxant.

Principaux groupes des substances actives :

1- Antibiotiques :

antibiotique Substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire : Substances chimiques produites par des micro-organismes ou obtenues par semi-synthèse ou synthèse chimique

Modes d'action des ATB :

Les ATB agissent à des niveaux précis de la structure bactérienne Les principales cibles sont:la paroi bactérienne par inhibition de sa synthèse (vancomycine,

fosfomycine, pénicillines) Membrane cytoplasmique (polymyxines) ARN des ribosomes : inhibition de la synthèse des protéines (macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, aminosides) ADN bactérien : inhibition de sa synthèse (quinolones et FQ) Les différentes indications: But curatif : traitement d'une infection But prophylactique: en prévention d'une infection (ATBP chirurgicale)• Les voies principales d'élimination: Urinaire : reins Biliaire : foie. Modalités d'administration.

Voie d'administration:

La voie orale : réservée aux infections à priori non sévères ou comme relais de la voie parentérale et aux ATB présentant une bonne biodisponibilité (il est possible de débiter un traitement per os même dans des infections « plus sévères »)o La voie parentérale est la mieux adaptée pour des infections graves (perfusions courtes, parfois IV directe, perfusion continue, SC,IM). Il est indispensable de respecter les modalités d'administration préconisées pour chaque ATB.

Durée du traitement:

Elle est fonction de chaque type d'infection. Elle doit être prescrite pour une durée de 48 à 72 heures dans un premier temps. Après réévaluation elle sera poursuivie 7 à 10 jours dans la majorité des infections (une ATBThérapie adaptée ne doit pas être poursuivie inutilement, au delà de 10 jours elle doit être justifiée) Mise en route du traitement : dans la mesure du possible le traitement ne doit débiter qu'après la réalisation des prélèvements microbiologique.

Les classes d'Antibiotiques

Cinq classes principales: Pénicillines ou Béta-lactamines• Macrolides•

Fluoroquinolones (FQ)• Aminosides• GlycopeptidesD'autres moins utilisées:•

Synergistines• Lincosamides• Cyclines• Sulfamides• Polymyxine• Les phénicolés•

Les nitro-imidazolés• Anti anaérobies (ATB à structure et à mécanisme particulier)•

2- Antiseptiques :

Les antiseptiques sont des médicaments topiques permettant la destruction systématique des germes pathogènes qui souillent un organisme vivant. Le choix d'un

antiseptique dépend de son activité, de sa présentation et de sa tolérance. L'utilisation d'un antiseptique à large spectre paraît préférable (iodés, chlorhexidine). L'utilisation des antiseptiques en peau saine est recommandée pour le lavage des mains dans certaines circonstances (contact avec des sujets profondément immunodéprimés, prévention des infections nosocomiales manuportées, avant la mise en place de gants stériles pour gestes sanglants). En l'absence de données fiables en peau lésée, leur utilisation doit être restreinte aux brûlures et aux dermatoses bulleuses étendues.